

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KISA BARSAK SENDROMU OLUŞTURULAN RATLARDA
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN İNTESTİNAL
ADAPTASYON ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali GÜRTUNA

**ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. B. İlker BÜYÜKYAVUZ**

ISPARTA – 2010

ÖNSÖZ

Çocuk Cerrahisi Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Çağrı SAVAŞ, Doç. Dr. İ. Faruk ÖZGÜNER ve Yrd. Doç. Dr. Levent DUMAN'a ve bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten, değerli tez hocam Doç. Dr. B. İlker BÜYÜKYAVUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince patolojik incelemelerin yapılmasında büyük emek harcayan Yrd. Doç. Dr. Metin ÇİRİŞ'e ve hiperbarik oksijen tedavisinin uygulanması safhasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Şükrü ÖTER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali GÜRTUNA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kısa Barsak Sendromu	3
2.1.1. Tanımlama	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Anatomi.....	4
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.5. Adaptasyon.....	10
2.1.6. Apoptozis	12
2.1.7. Tıbbi Tedavi	16
2.1.8. Cerrahi Tedavi.....	17
2.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	18
2.2.1. Tarihçe	19
2.2.2. Fizyoloji	20
2.2.3. HBO Endikasyonları	23
2.2.4. HBO Kontrendikasyonları	24
2.2.5. HBO Komplikasyonları	25
2.2.6. Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Gruplar	27
3.2. Cerrahi İşlemler.....	28
3.3. Hiperbarik Oksijen Uygulanması.....	29
3.4. Proliferasyon İndeksi (PI) ve Apoptotik İndeksin (AI) Belirlenmesi	30
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	60
ÖZET.....	63
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR DİZİNİ

AI	: Apoptozis İndeksi
AIIF	: Apoptozis-İndükleyici Faktör
APUD	: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
EGF	: Epidermal Growth Factor
GCs	: Glucocorticosteroids
GH	: Growth Hormone
Gln	: Glutamine
GLP-2	: Glucagon-Like Peptide-2
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
IGF-1	: Insulin-Like Growth Factor-1
KBS	: Kısa Barsak Sendromu
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
rhGH	: Recombinant Growth Hormone
SCFA	: Short-Chain Fatty Acids
TNF-R	: Tümör Nekrotizan Faktör Reseptörü
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
PI	: Proliferasyon İndeksi
AI	: Apoptotik İndeks

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kısa Barsak Sendromunun nedenleri (37).....	4
Tablo 2. HBO Endikasyonları.....	24
Tablo 3. HBO kontrendikasyonları.....	25
Tablo 4. HBO komplikasyonları.....	25
Tablo 5. Apoptozis ve proliferasyonun gruplar içinde ve gruplar arasında Oneway-ANOVA ile değerlendirilmesi.....	31
Tablo 6. Sham-İleum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	31
Tablo 7. Sham-Jejunum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	32
Tablo 8. Sham-Kolon grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	32
Tablo 9. Sham-HBO-İleum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	33
Tablo 10. Sham-HBO-Jejunum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	33
Tablo 11. Sham-HBO-Kolon grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	34
Tablo 12. KBS-İleum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	34
Tablo 13. KBS-Jejunum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	35
Tablo 14. KBS-Kolon grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	35
Tablo 15. KBS-HBO-İleum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	36
Tablo 16. KBS-HBO-Jejunum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	36
Tablo 17. KBS-HBO-Kolon grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması.....	37

Tablo 18. Sham-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	37
Tablo 19. Sham-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	38
Tablo 20. Sham-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	38
Tablo 21. Sham-HBO-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	39
Tablo 22. Sham-HBO-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	39
Tablo 23. Sham-HBO-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	40
Tablo 24. KBS-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	40
Tablo 25. KBS-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	41
Tablo 26. KBS-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	41
Tablo 27. KBS-HBO-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	42
Tablo 28. KBS-HBO-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	42
Tablo 29. KBS-HBO-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması	43
Tablo 30. Sham-İleum ve KBS-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	44
Tablo 31. KBS-İleum ve KBS-HBO-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	45
Tablo 32. Sham-Jejunum ve KBS-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	46
Tablo 33. KBS-Jejunum ve KBS-HBO-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	47

Tablo 34. Sham-Kolon ve KBS-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	48
Tablo 35. KBS-Kolon ve KBS-HBO-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	49
Tablo 36. Sham-İleum ve Sham-HBO-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	50
Tablo 37. Sham-Jejunum ve Sham-HBO-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	51
Tablo 38. Sham-Kolon ve Sham-HBO-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi	52

1. GİRİŞ ve AMAC

Çalışmamızda, kısa barsak sendromu (KBS) gelişen olgularda hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) intestinal adaptasyon üzerine olan etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yetersiz barsak uzunluğundan ya da özel fonksiyonları olan barsak bölümlerinin kaybından kaynaklanan ve malabsorpsiyona ait sorunlara neden olan patolojiler zinciri olan KBS, gerek çocuk ve gerekse erişkin hastalarda, çoğu zaman uzun dönem takip ve tedavi gerektiren önemli bir sorundur. Bu sendromda; barsaklardaki emilim yüzeyi azalarak, yaşamı devam ettirici temel besin maddelerinin canlı organizma tarafından alınamamasına bağlı gastrointestinal ve sistemik değişiklikler söz konusudur (1-4).

Çocukluk çağında KBS'nun en sık nedenleri nekrotizan enterokolit, intestinal atreziler ve orta barsak volvulusu olgularında yapılan masif intestinal rezeksiyonlardır. Daha az olarak gastroşizis, mezenterik vasküler olaylar ve total intestinal aganglioneoziste de görülebilir.

Masif incebarsak rezeksiyonu sonrasında adaptasyon 24-48 saatte başlar. Adaptasyon süresi, insanlarda çok daha uzun olmasına karşın ratlarda yaklaşık 15 gündür (5-8). İleumda villuslar daha kısa ve emilim yüzeyi daha az olmasına karşın, adaptasyon yeteneği jejunuma göre daha fazladır. Histopatolojik olarak villuslarda uzama, kalınlaşma ve epitel hiperplazisi vardır. Apoptozis ve proliferasyon, bu süreçten etkilenen dokularda göz önünde bulundurulması gereken iki önemli faktördür. Apoptozis programlanmış fizyolojik hücre ölümüdür. Hücrede büzüşme, kromatin yoğunlaşması, nükleozomlar arası DNA fragmantasyonu ve apoptotik cisimciklerin oluşumu ile karakterize karmaşık biyolojik bir olaydır. Yapılan deneysel incelemeler, kısa barsak sendromunda apoptozisin enterosit proliferasyonuna neden olduğu ve apoptozisin engellenmesinin intestinal adaptasyonun gecikmesine yol açtığı gösterilmiştir (9-12).

KBS'nun tedavisinde medikal, cerrahi ve kombine tedavi yöntemleri kullanılabilir. Son dönemlerde medikal tedaviye yanıt vermeyen KBS'lu olgularda intestinal transplantasyon başarıyla uygulanmaktadır. Ancak zor ve uzun dönem immunosupresif tedavi gerektiren intestinal transplantasyon yöntemine

alternatif olabilecek çeşitli cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerinin araştırılmasına devam edilmektedir. Bu çalışmada yeni bir alternatif tedavi yöntemi olarak HBOT'nin intestinal adaptasyonu arttırabileceği hipotezini kurarak, KBS tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kısa Barsak Sendromu

2.1.1. Tanımlama

Çocuklarda KBS; hem hayatın devamı, hem de normal büyüme ve gelişim için gerekli besin maddelerinin yetersiz sindirim ve emilimi olarak tanımlanmaktadır (2,4). Bu yetersizlik; çoğunlukla intestinal mukoza alanının anatomik olarak azalması sonucunda gelişmekle birlikte, intestinal emilim ve motilite bozuklukları gibi fonksiyonel nedenlerle de oluşabilmektedir (4). Ancak, KBS çoğunlukla masif intestinal rezeksiyon sonrası oluşan belirti ve bulgular ile metabolik ve nutrisyonel durumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (4,13). Bu bulgular kalan barsağın uzunluğu ve fonksiyonel durumu, olgunun yaşı, ileoçekal valvin varlığı ve kolonun varlığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (2,4).

2.1.2. Etiyoloji

Çocuklarda KBS'nun etiyojisi son yıllarda değişiklik göstermiştir. 1970'li yıllarda KBS'nun en sık nedeni orta barsak volvulusu ve intestinal atreziler olarak bildirilmekteydi (13). Prematür olguların artan yaşam oranı ile birlikte nekrotizan enterokolit (NEK) görülme sıklığı artmış ve sonuçta KBS'nun en sık nedeni NEK haline gelmiştir (13,14) (Tablo 1).

KBS'nun diğer nedenleri ise intestinal volvulus, multiple intestinal atreziler, karın duvarı defektleri, Hirschsprung hastalığı ve konjenital kısa barsak olarak sayılabilir (13,14). Ancak bu nedenlerin sıklığı yönünden çeşitli çalışmalarda değişik oranlar verilmektedir. Kaufman ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada KBS'nun etiyojisinde NEK %41, atreziler %25, karın duvarı defektleri %18 ve volvulus %16 olarak bulunmuştur (14).

Büyük çocuklarda ise Crohn hastalığı, travma, cerrahi girişimler, mezenter kan akımı bozuklukları ve tümörlere bağlı olarak KBS gelişebilmektedir (13,14).

Tablo 1. Kısa Barsak Sendromunun nedenleri (37).

Barsak Kaybı
Orta barsak volvulusu
Çoklu ince barsak atrezileri
Mekonyum ileusu
Tüm kolon aganglioneozisi
Omfalosele
Gastroşizis
Travmatik devaskularizasyon
Mezenterik arteriyel ve venöz oklüzyon
Ehler-Danlos Sendromu
Konjenital kısa barsak
İnflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle yapılan rezeksiyonlar
Mukoza Emilim Bozuklukları
Nekrotizan enterokolite bağlı mukoza zedelenmeleri
Rejyonel enterit
Radyasyon enteriti
Kistik Fibrozis
Süt alerjisi
Malrotasyon veya barsak yapışıklıklarına ve konjenital bantlara bağlı kronik volvulus
Barsak stenozları
İntestinal lenfanjiyektazi
İşlevsel Kısa Barsak
Proksimal enterostomi
Kloakal ekstrofi
İntestinal psödoobstrüksiyon

2.1.3. Anatomi

İnce Barsağın Anatomisi

İnce barsaklar pilor'dan başlar, ileoçekal valv'e kadar devam eder. Yenidoğanlarda ortalama barsak uzunluğu 250 cm dir. Çapı başlangıçtan itibaren son bölümlerine doğru yavaş yavaş azalır. İnce barsaklar karın boşluğunun alt ve orta

bölümünde yer alır. Önde omentum majus ve karın duvarı ile komşuluk yapar. Duodenum, jejunum ve ileum olarak üç parçaya ayrılır.

Duodenum:

İnce barsağın en kısa birinci parçası olup 20-25 cm kadardır. Mezenteri yoktur ve peritonla kısmen kaplanmıştır. Duodenum 1. ve 3. lumbar vertebra arasında bulunur. Pankreas baş kısmını C harfi şeklinde sarmıştır.

Dört parçası vardır;

1- Pars süperior

2- Pars dessendens

3- Pars horizontalis

4- Pars assendens

Pars süperior'un başlangıç bölümü (bulbus duodeni) hariç ön yüzü peritonla kaplıdır.

Jejunum

İnce barsağın duodenum'dan sonra gelen kısmına jejunum adı verilir ve ince barsakların proksimal 2/5'ini oluşturur ve daha geniştir.

Duvarı daha kalın, daha fazla damarlı ve rengi daha koyudur. Plika sirkulares (valvula konnivalentes)'leri daha kalın ve daha uzundur. Villus'ları ileum'dan daha büyüktür. Jejunum'u parmaklar arasında sıkıttığımız zaman plikaları hissederez, ancak ileum'un distal kısmında pilikalar hissedilmez.

İleum

İnce barsakların distal 3/5 lik kısmıdır. Jejunum'dan çapı daha azdır. Duvarı incedir ve daha az damarlıdır. Plika sirkularisler daha az ve belirsizdir. Alt kısımda bunlar da kaybolurlar.

İleum sağ fossa iliaka'da çekum'un medial kısmına açılarak sonlanır (ileoçekal valv).

Jejunum ve ileum karın arka duvarına mezenter denilen periton yaprağı tarafından asılmıştır. Barsaklar mezenterin serbest kenarına tutunduğu için rahatça

hareket edebilir. 2. lumbar vertebra cisminin sol tarafından sağ sakroiliak ekleme kadar uzanır. Duodenum'un horizontal parçasını, aortu, vena cava inferioru, sağ üreteri ve sağ psoas kasını çaprazlar. Ortası kenarlarına oranla daha geniştir. İki yaprağı arasında kan damarları, sinirler, lenf kanalları, lenf nodları ve yağ dokusu bulunur. İleum kısmında yağ dokusu fazla jejunum kısmında ise daha azdır.

İnce barsakların histolojik yapısı

Barsak iç yüzünde emilim yüzeyini çok genişleten iki tip uzantı mevcuttur.

1. Plika sirkulares
2. Villi intestinales

Bu uzantılar barsakta emilim yüzeyini çok genişletirler.

1. Plika sirkulares (valvula conniventes): Lümene doğru uzanan, daire şeklinde, 3-10 mm arasında değişen uzantılardır. Bazıları tam dairesel yapıda bulunurken, diğerleri tam daireyi tamamlayamazlar. Bazıları ise spiral şekil meydana getirirler. Plika sirkulares, mukoza ve tela submukozayı içine alır.

2. Villi intestinales: İnce parmak şeklinde uzantılardır. Çıplak gözle görülebilirler. Mukozaya kadife manzarası verirler. Villuslar tamamen tunika mukoza dokusu tarafından yapılmıştır.

Barsak duvarı 4 tabakadan oluşur:

1. Mukoza
2. Tela submukoza
3. Tunika muskularis
4. Tunika seroza

1. Mukoza: Villuslar; glandula intestinales, bir bağ dokusu iskeleti ve muskularis mukoza tabakalarından oluşur. Glandula intestinales veya Lieberkühn kriptaları basit tübüler bezlerdir.

2. Tela submukoza: Fibro-elastik ve areolar bağ dokusundan meydana gelmiş bir tabakadır. Burada kan damarları, lenfatikler ve plexus submukoza (meissner plexusu) bulunur. Nodi lenfatiki solitari ve nodi lenfatiki agregati denilen

lenfatik kümeleri de burada bulunurlar. Ancak bunlar, muskularis mukozaya hatta lümene kadar uzanabilirler.

3. Tunika muskularis: Dıştan longitudinal ve içte sirküler düz kaslardan meydana gelmiştir. İki tabaka arasında plexus myenterikus (Auerbach plexusu) bulunur.

4. Tunika serosa: Periton yaprağıdır. Periton kas tabakasına areolar bağ dokusu ile bağlanmıştır.

Arterleri

Jejunum ve ileum arteria (a) mezenterika superior'un intestinal dalları tarafından beslenirler. A. mezenterika superior, mezenter kökünden oblik olarak mezenterin iki yaprağı arasına girer. Sağ fossa iliaca'ya doğru uzanırken, sol tarafa doğru toplam 15-20 tane olan a. jejunales ve a. ilei denilen ince barsak dallarını verir.

Bu dalların uçları barsak kenarına yaklaşırken a. arkuata şeklinde birbirleriyle birleşirler. Bu arter kavisleri jejunum'da geniş ve tek sıralıdır. İleum'da ise daha dar kavisler ile birkaç sıra yaparlar ve barsağa bakan konveks yüzlerinden vaza rekta çıkar.

Bu düz arter dalları jejunum'da daha seyrek ve daha kalın, ileum'da ise daha sık ve incedirler. A. rekti'ler barsağın mezenterik kenarında Y şeklinde ayrılarak barsak duvarının önü ve arkasını daire yapacak şekilde sararlar. Anti-mezenterik kenarda uçları anastomoz yapar. Bu anatomik yapı barsağın peristaltik hareketleri sırasında damarların kopmamasını sağlar. Bütün ince barsak arterleri vaza rekta aracılığı ile aralarında anastomoz yapmaktadırlar.

Venleri

Arterlerle aynı düzendedirler ve aynı isimleri alırlar. Sonunda hepsi vena porta'ya dökülürler.

Lenfatikleri

Villi intestinales'in lenf kanallarına lakteal ismi verilir. Barsak duvarındaki lenf plexuslarından başlayan lenf damarları, a. mezenterika superior köküne doğru, bu arterin dallarını izlerler. Mezenter yaprakları arasında, sayıları 100-200 arasında

değişen intestinal nodlardan tabaka tabaka geçerler. Sonunda a. mezenterica superior'un çıkış yerinde yerleşmiş nodi lenfatiki mesenterika superior'a dökülürler.

İnnervasyonu

Parasempatik sinirleri nervus (n) vagus'tan gelirler. Düz kaslara Auerbach pleksusu, lenf nodlarına ise Meissner pleksuslarından geçerek dağılırlar.

Sempatiklerin ince barsaklara giden lifleri 8-10. torakal segmentlerden çıkarlar. Sempatikler her üç n. splanikus'lardan, ganglion mezenterikum superior'da sinaps yaparak gelirler.

2.1.4. Patofizyoloji

KBS'unda en önemli sorun yetersiz intestinal mukozal emilim yüzeyidir ve gastrointestinal sistemin fonksiyonları kalan barsağın sağlık durumu ve özelliklerine bağlıdır. Mide, jejunum ve kolonun rezeksiyonu ileal rezeksiyonlara göre daha iyi tolere edilmektedir.

Jejunum uzun villuslar; yüksek emilim kapasitesi, yoğun sindirim enzim konsantrasyonu ve birçok taşıyıcı protein içermektedir (15). Birçok besin ögesi ile magnezyum, kalsiyum ve demir gibi bazı minerallerin ana emilim yeri jejunumdur. Kolesistokinin ve sekretin jejunumda üretilerek pankreatobilier sekresyonları uyarmaktadır. Jejunumun çıkartılması ile jejunal fırçamsı kenar enzimlerinin kaybı karbonhidrat sindirimi ve emilimini azaltmaktadır. Karbonhidratların barsaklarda yüksek konsantrasyonda bulunması bakteri üremesi için uygun bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca karbonhidratların bakteriler tarafından fermentasyonu laktik asit üretimini artırmakta ve bu maddenin kolondan emilimi sonucu laktik asidoz oluşmaktadır. Jejunal rezeksiyondan sonra sekretin ve kolesistokinin üretimi azaldığından pankreatobilier sekresyonlar azalmakta ve yağ ve protein sindirimi etkilenmektedir. Jejunum, mide sekresyonlarını inhibe eden kolesistokinin, vasoaktif intestinal polipeptid, serotonin gibi hormonal maddelerinde üretim yeridir. Bu nedenle serum gastrin seviyesinde ve mide sekresyonlarındaki artış jejunum kaybından sonra daha belirgindir (15). Ayrıca magnezyum ve kalsiyum kayıpları artmakta, sonuç olarak osteopeni gelişebilmektedir. Ancak bütün bunlar ile birlikte

jejunal rezeksiyondan sonra yeterli bir ileum varsa jejunum kaybı iyi tolere edilmektedir.

Karbonhidratlar, proteinler, sıvı ve elektrolitler ileumdan emilmektedir. İleum safra asitleri, vitamin B₁₂ ve yağda eriyen A, D, E ve K vitaminlerinin emildiği ana yerdir (15). İleumun çıkartılması bu vitaminlerin eksiklikleri ve diyare ile sonuçlanmaktadır. Burada diyare üç nedene bağlıdır (4). Birincisi, artmış geçiş zamanı ve azalmış emilim yüzeyi nedeniyle kolona çok miktarlarda sıvının geçişidir. Besin maddeleri toplam geçiş zamanının üçte birinde barsakların ilk yarısını geçerken kalan yarısının geçişini ise toplam zamanın üçte ikisinde tamamlamaktadırlar. İleumun çıkartılması barsak geçiş hızının artışına neden olmaktadır. Lümende bulunan yüksek osmolaritedeki besin içeriğine yanıt olarak jejunumdan büyük miktarlarda sıvı elektrolit sekresyonu oluşur. Osmotik farka bağlı olarak gelişen bu sıvı ve elektrolit sekresyonu ileum tarafından geri emilir. İleum çıkartıldığında bolus şeklindeki beslenme ciddi miktarlarda sıvı elektrolit kaybına neden olmaktadır. İkinci olarak, emilemeyen safra tuzları kolona geçerek burada su ve elektrolit emilimini engellemekte ve kolonik mukozal sekresyonları artırmaktadır. Üçüncüsü ise göreceli safra tuzu eksikliğidir. İntestinal sekresyonlar ile fazla miktarda safra tuzu kaybedilmesi karaciğerde üretilen safra tuzu ile karşılanamamaktadır. Bu nedenle yağ emilimi bozulmakta, kalan barsakta ve kolondaki fazla yağ yükü steatoreye neden olmaktadır.

İleoçekal valvin temel fonksiyonu ileum ile kolon arasındaki basınç farkını artırmaktır (4,15). İncebarsaktan besin maddelerinin geçiş zamanı artar ve besin öğelerinin barsaktaki emilim yüzeyi ile temas süresi uzar. Ayrıca valvin kapanması kolonik bakterilerin ileuma geçişini ve böylece incebarsaklarda bakteri çoğalmasını engeller (15). İleoçekal valvin çıkarılması KBS bulgularını kötüleştirir. Barsak geçiş zamanı kısalır. Buna bağlı olarak diyare ve besin eksiklikleri görülür. İleoçekal valvin olmaması kolonik bakterilerin ince barsağa geçişine ve burada aşırı çoğalmalarına yol açmaktadır. Bu durum incebarsaklarda oluşan dilatasyon ile birleştirildiğinde bakteriyel translokasyon ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.

2.1.5. Adaptasyon

İntestinal adaptasyon masif barsak rezeksiyonu yapılmış olgularda kalan barsağın besin, elektrolit ve sıvı emilimini arttıran ve böylece KBS'lu olgunun ileride beslenme açısından en normale yaklaşmasını sağlayan bir işlemdir (13,16). Adaptasyon işlemi intestinal mukozada morfolojik ve fonksiyonel değişimler ile gerçekleşir. KBS'nun tedavisi için bu kompleks adaptasyon yanıtının iyi anlaşılması gereklidir.

Morfolojik değişimler

Masif barsak rezeksiyonundan sonra kalan barsakta adaptif değişimler ilk 24-48 saat içinde başlamakta ve bir yıldan daha uzun bir süre devam etmektedir (1,3,4,13). Adaptasyon işlemine barsağın tüm tabakaları katılmakla birlikte temel morfolojik değişimler mukozada oluşmaktadır (1,4). Mukoza kript hücre proliferasyonu, kript derinliğinde ve villus boyunda artış ile hiperplastik hale gelmektedir (1,4,6,17). Daha sonraları barsakta dilatasyon, uzama ve intestinal geçiş zamanında yavaşlama oluşmaktadır (13,16).

Barsak boyca uzarken aynı zamanda barsak duvarının tüm katmanlarını ilgilendiren bir hiperplazi ve hipertrofiyle barsak çapı da artmaktadır. Barsakta görülen adaptif değişiklikler en çok anastomoz hattına en yakın bölgededir ve anastomoz hattından uzaklaştıkça giderek azalmaktadır.

Barsak duvarındaki hipertrofi ve hiperplazinin makroskopik bulgusu, barsak duvarının kalınlaşması ve lümen çapının genişlemesidir. Barsak duvarı bir yandan hiperplaziye uğrarken bir yandan da barsak çapı adaptasyon sürecinin bir parçası olarak distalinde bir obstrüksiyon olmamasına rağmen artmaya başlamaktadır. Hipertrofik değişiklikler sadece mukozada sınırlı değildir. Duvardaki longitudinal ve sirküler kaslar da kalınlaşmaktadır. Barsağın çapı bazen 5-6 cm'ye ulaşabilmektedir.

Barsağın çapını artırmaya çalışmasının en önemli nedeni emilim yüzeyini artırabilmektir. Ancak bunu sağlarken genişleyen barsağın peristaltik hareketleri güçsüzleşmekte, bu da lümeninde staza, aşırı bakteriyel proliferasyona, sepsis ve emilim bozukluklarına neden olabilmektedir.

Barsak epiteli içerisinde silindirik enterositler, goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler ve paneth hücreleri olmak üzere dört tip hücre vardır. Bu hücrelerin kaynağı da kriptalar içinde yer alan pluripotent kök hücreleridir. Bir adet kök hücresinden 60-120 hücre türeyebilmektedir. Sürekli kripta kalan paneth hücreleri dışında kalan diğer hücreler kök hücrelerinden farklılaştıktan sonra bir yandan olgunlaşırken diğer yandan da villus boyunca yukarı doğru göç etmekte, belirli bir görev süresi sonunda ölüp lümeneye dökülmektedirler (apoptozis). Bu hücrelerden birisi olan enterositler temel olarak lümendeki besinlerin emiliminden sorumludurlar. Fonksiyonel açıdan adaptasyonun ilk belirtisi mukoza hücrelerindeki hipertrofidir. Hipertrofinin mikroskopik bulguları; mukoza hücrelerindeki sayısal artış ve mitotik aktivitedir. Hiperplaziyle kastedilen villusların boyunun ve kriptaların derinliğinin artmasıdır. Villus ve kripta sayısında değişiklik olmamakta ancak bir kripta/villus başına düşen epitel hücrelerinin sayısı artmaktadır.

Bu değişiklikler ileumda daha belirgindir ve barsak rezeksiyonundan çok kısa bir süre sonra başlamaktadır.

Fonksiyonel değişimler

Masif barsak rezeksiyonundan sonra oluşan mukozal kitle artışına paralel olarak emilim fonksiyonları da artar. Birim mukozal alan başına düşen emilim fonksiyonu artış gösterir (4,13). Mukozal DNA ve RNA miktarları yükselir. Disakkaridaz ve dipeptidaz aktiviteleri erken dönemde immatür hiperplastik epitelyal mukoza nedeniyle azalmakla beraber ilerleyen dönemlerde artış gösterir (13,15,16). Ayrıca morfolojik olarak uzayan ve kalınlığı artan barsaklarda transport zamanı yavaşlar (13,16).

Adaptasyonda rol alan faktörler

Adaptasyon işlemi temel olarak üç faktöre bağlıdır: Bunlar intraluminal besinler, gastrointestinal sistem sekresyonları ile hormon ve mediatörler olarak sıralanmaktadır (13,17).

İntraluminal besinler

İntraluminal besinlerin varlığı mukozal hiperplazi için gereklidir (1,16). İnsan ve hayvan çalışmalarında KBS'lu olgularda parenteral beslenmeye bağlı mukozal

atrofinin enteral beslenme başladıktan sonra geriye döndüğü ve mukozanın hiperplastik hale geldiği saptanmıştır. Beslenme ile alınan karbonhidrat, yağ asitleri ve proteinlerin intestinal mukoza üzerine direk uyarıcı etkileri vardır (4,15,16). Glukoz, fruktoz ve mannoz gibi karbonhidratların mukozal büyüme üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Serbest yağ asitleri ve trigliseridler intestinal mukoza üzerinde güçlü uyarıcı etkiye sahiptir (15). Daha kompleks besinler daha fazla adaptif değişikliklere yol açar.

İntraluminal besinlerin adaptasyondaki etkisi birkaç mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bir çok çalışmada incebarsak lümeninde bulunan besinlerin bazı trofik faktorlerin salgılanmasına yol açtığı gösterilmiştir (1,16). Enteral beslenme; karaciğer, pankreas ve barsaktan salgılanan sindirim enzim sistemlerini uyararak fonksiyonel adaptasyonu sağlamaktadır. Ayrıca enteral besinler enterositler için de direkt besin kaynağı oluşturmaktadır.

Pankreatobiliyer sekresyonlar

KBS'unda barsak birim alanına düşen besin yükündeki artış sindirim sıvılarının salgılanmasını arttırmaktadır. Pankreatobiliyer sekresyonların distal barsağa geçişi engellendiğinde proksimal barsakta hiperplazi ve distalde atrofi saptanmıştır (4). İntraluminal besinlerin varlığı pankreas ve safra salgılarının trofik etkilerini arttırmaktadır. Enteral beslenme yapılmadığında bu sekresyonlar azalmaktadır. Bu durum total parenteral nutrisyon (TPN) sırasında görülen mukozal atrofiye katkıda bulunan faktörlerden biridir (1,15,16).

Hormon ve mediatörler

Gastrin, enteroglukagon, somatostatin, EGF, prostaglandinler, IGF-1 ve glutamin gibi hormon ve mediatörler intestinal adaptasyonda önemli rol alırlar. Genelde enterosit üzerinde DNA ve RNA sentezini arttırarak veya hücre büyümesinde etkili olan poliaminlerin sentezini arttırarak trofik etki gösterirler.

2.1.6. Apoptozis

Apoptozis, embriyo döneminden ölüme kadar pek çok fizyolojik veya patolojik olayda saptanan programlı bir hücre ölümü sürecidir. Her saniye yaklaşık bir milyon hücremiz apoptozisle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Apoptozis terimi,

ilk defa İskoçyalı araştırmacılar olan Kerr, Wyllie ve Currie tarafından 1972 yılında kullanılmış ve canlı dokulardaki hücre azalmalarından sorumlu olan, yapısal olarak özgün bir hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır (18).

Apopitozis, hücrenin yaşam çemberi boyunca yapım-yıkım dengesinin sürdürülmesini sağlar. Örneğin kemik iliğinden devamlı olarak hücre üretimi devam ederken, günde yaklaşık 5×10^{11} kan hücresi apopitozis yolu ile yok edilmektedir. Barsak epitel hücrelerinin devamlı yenilenmesi, menstrüasyon esnasında uterusun iç yüzündeki hücrelerin öldürülerek uzaklaştırılması apopitozise örnektir. Apopitozis, organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin yok edilmesinde de görev alır. Örneğin virüsle enfekte hücreler bu yolla ortadan kaldırılır. Hasarlı DNA da apopitozis yolu ile ortadan kaldırılır. Hücrenin DNA'sında meydana gelen mutasyonlar kanser gelişimine neden olabilecekleri için bu hasarlı hücrelerin apopitozis yolu ile öldürülmesi büyük önem taşımaktadır. Apopitozis, doku gelişimi esnasında istenmeyen hücrelerin yok edilmesinde de rol alır (19).

Apopitozis, klasik hücre ölüm şekli olan nekroz ile kıyaslandığında birçok özellik açısından oldukça farklılık gösterir. Nekroz, fizyolojik bir ölüm şekli değildir. Apopitozis ise hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda meydana gelmektedir. Apopitozis morfolojik olarak kendine özgü bir yapı içerir (19,20). Nekrozda, hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre şişerken, apopitoziste tam tersine hücre küçülür. Nekrozda, kromatin şekli hemen hemen normal hücredeki görüntüye benzerdir ancak apopitotik hücrenin kromatini nükleus membranının çevresinde toplanır ve yoğunlaşır (19,20). Nekrotik hücrenin plazma membranı, bütünlüğünü kaybeder ve hücre içinden dışına doğru hücre içi materyalin çıkışı gerçekleşir. Oysa apopitotik hücre membranı sağlamdır ve üzerinde küçük cepçikler oluşur. Nekrotik hücre, daha sonra lizise uğrar ancak apopitotik hücre apopitotik cisimcikler adı verilen küçük cisimciklere parçalanır. Apopitotik cisimcikler, membran ile kaplıdır, değişen miktarlarda nükleus veya diğer hücre içi yapılar içerir (19). Nekrozda, hücre içeriği dış ortama salıverildiğinden enflamasyon reaksiyonu uyarılır (20). Ancak apopitoziste, apopitotik hücre veya cisimcikler komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edildiklerinden enflamasyon oluşmaz (20). Apopitozisin en özgün yönü, hücre DNA'sının nükleozomlar arası bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya bunun katları boyutunda DNA bölümleri oluşturacak şekilde parçalanmasıdır.

Apoptotik hücrede görülen önemli değişikliklerden biri de normalde plazma membranının iç yüzünde bulunan fosfolipidlerin erken evrede membranın dış yüzüne doğru yer değiştirmesidir (*phosphatidylserine translocation*). Bu değişim, apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından tanınmasını sağlar.

Apoptozis sinyalinin iletimini kontrol eden, baskılayan veya aktive eden bir çok regülatör mevcuttur. *Bcl-2* ailesi bu regülatörlerden biridir. *Bcl-2* ailesi, birbirine zıt etkileri olan iki gruptan oluşur. Bu gruplardan biri proapoptotik yani apoptozisi arttırıcı etkiye sahip iken diğeri antiapoptotik yani apoptozisi baskılayıcı etkiye sahiptir.

Önemli Apoptotik Faktörler

1. Kaspazlar
2. Adaptör Proteinler (kaspazların başlatıcı etkinliğini kontrol eden)
3. TNF-R (Tümör Nekrotizan Faktör Reseptörü)
4. Bcl-2 proteinleri

Bcl-2 Üyeleri

Bcl-2 ailesi, üyelerinin bir kısmının apoptozisi indüklediği, bir kısmının ise inhibe ettiği geniş bir ailedir.

Antiapoptotik

Bcl-2

Bcl-x1

Bcl-2

Bcl-w

A1

Mcl-1

BFL-1

BRAG-1

MCL-1

Proapoptotik

Bax

Bod

Bcl-xs

Bid

Bim

Blk

Bak

Bik

Bok

Noxa

Hrk

Antiapoptotik Bcl-2 üyelerinin, aminoasit sıraları en az üç dört bölgede benzerlik gösterir. Proapoptotik Bcl-2 lerin hepsinde BH3 bölgesi vardır. Antiapoptotiklerde bu bölge yoktur.

Bcl-2 proteinlerinin, transmembran bir C terminali vardır. Bu alan nükleer membran, mitokondri dış membranı, endoplazmik retikulum membranının sitozolik tarafında yer alır. Bunlar etkileşim bölgeleridir. Bu bölgeler bazılarında sabit iken bazılarında değişebilir. Örneğin, Bax sitozolik bir proteindir, apoptoziste mitokondrial membrana yeniden dağılım gösterir. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri kaspaz aktivasyonunu önleyerek antiapoptotik etki gösterirler. Proapoptotik Bcl-2'ler sinyalleri adaptör proteinlerde yoğunlaştırır, adaptör proteinler ölüm teşvik edici protein kompleksi apoptozomun (hücre ölümünün sinyal platformu) tam bileşimidir.

Apoptozis boyunca hücre ölümü, birçok dokuda, hücre farklılaşmasının değişik aşamalarında meydana gelebilir. Apoptozisteki anormallikler hastalıkların oluşumunda rol alabilir. Antiapoptotik Bcl-2 ekspresyonu fazla olan farelerin tümör gelişimine eğilimli olduğu gösterilmiştir. Bcl-2 fazla ekspresyonu neoplastik transformasyonda hücrelerin yaşam süresini uzatmada rol alır ve onkojenik kazanılmış mutasyonları kolaylaştırır. Bcl-2 proapoptotik üyeleri tümör baskılayıcı gibi görev yapar. İnhibitör ve aktivatör üyelerin oranı apoptozisin dengesini sağlar.

Hücrenin yaşayabilirlik durumu bu ailenin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyelerinin göreceli oranına bağlıdır. Bu heterodimerlerden biri olan Bcl-2/Bax oranının bazı hematolojik malignansilerde prognostik değer taşıdığı rapor edilmiştir. Çünkü oranın artması ya da azalması apoptozisin inhibisyonu veya aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu da prognozu belirleyici olabilir. Bcl-2 geni ilk olarak insan B-hücreli foliküler lenfomada tanımlanmıştır. Bu lenfoma tipinde, Bcl-2 normalden uzun yaşam sürelerine neden olur. Böylece apoptozisi baskılayarak maligniteye zemin hazırlar. Bcl-2 özellikle mitokondri dış membranında bulunmakta ve iyon transportunu düzenlemektedir. Bax sitozolde bulunur ve apoptotik uyarı alınması halinde mitokondri membranına bağlanır, burada küçük delikçikler oluşumunu indükler, böylece selektif iyon permeabilitesi kaybolur, sonuçta sitokrom c ve apoptozis-indükleyici faktör (AİF) olarak bilinen faktörün mitokondriden sitozole

çıkmasını sağlar. Bcl-2'nin ayrıca mitokondri ile olan ilişkisinden dolayı antioksidan bir etkiye sahip olduğu ve böylece oksidan stresin neden olduğu apoptozisi baskılayabildiği bulunmuştur.

17. kromozomda yer alan p53 geni apoptozisi indükler. Bu indüklemeye Bax'ın ekspresyonunu arttırması ve böylece Bcl-2/Bax oranını değiştirmesi yoluyla gerçekleşir. Böylece anormal p53 geni malignensilerle ilişkilidir.

2.1.7. Tıbbi Tedavi

KBS'lu bebek ve çocukların tedavisinde 5 temel hedef vardır:

- 1- Sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi,
- 2- Beslenme,
- 3- Diyarenin kontrol altına alınması,
- 4- İntestinal adaptasyonun desteklenmesi,
- 5- Komplikasyonların tedavisi.

Tedavi planlanırken her hasta kendi koşullarında değerlendirilmelidir. Tedavi prensiplerine göre KBS'nun üç klinik evresi vardır.

1. Evre

Barsak rezeksiyonunun ardından sonraki ilk birkaç aylık dönemi kapsar. Genellikle hastanın ishali, buna bağlı sıvı-elektrolit kayıpları ve malnütrisiyonu vardır. Bu dönemde tedavinin başlıca amacı sıvı ve elektrolit replasmanı ve TPN'dir. TPN ile beraber hastaya eser elementler ve vitamin desteğinin verilmesi gerekir.

Başlangıçta TPN verilen hastalar en kısa zamanda (birkaç hafta) enteral yoldan beslenmeye başlanarak, intestinal hormonların salgılanması ve intestinal adaptasyon uyarılmalıdır.

KBS'lu çocukların ölüm nedenleri genellikle TPN'un uzun dönem komplikasyonlarına bağlıdır (21,22). Bunların başında sepsis ve kolestaz gelir. Sepsis, santral kateter kaynaklı olabileceği gibi çoğunlukla asıl neden bakteriyel proliferasyon ve translokasyondur (21,22).

Adaptasyonun erken döneminde aşırı mide asiti sekresyonu görülür. Bu dönemde nazogastrikten antiasit ve sukralfat verilmesi hem asit sekresyonunu hem de stres ülseri gelişimini önler. H2 reseptör blokerlerinin kullanılması, aynı zamanda aşırı mide sekresyonuna bağlı sekretuar diyareyle kaybedilen su ve sodyum miktarının azaltılmasında da oldukça etkilidir.

2. Evre

Birinci evreyi takip eden bir yıllık dönemdir. Hastanın kliniği daha kararlı bir duruma gelmiştir. Bu döneme kadar özel hazırlanmış besinler veya mamalar almakta olan hastaya barsak adaptasyonunun derecesine göre bol karbonhidrat, protein ve orta zincirli yağ asiti içeren besinler vermeye başlanır. Metabolik asidoza eğilimi olan hastalara sodyum bikarbonat, hipokalsemisi olanlara ise kalsiyum glukonat tabletleri verilir. Ayrıca demir, bakır, magnezyum ve vitamin desteğine devam edilir.

3. Evre

Bu dönemde bağırsağın adaptasyonu en üst düzeye erişmiştir. Artık normal beslenmeye geçilebilir ancak hastalar safra ve üriner taşlar açısından periyodik olarak kontrol edilmelidir. Ne yazık ki KBS'lu çocukların çok azı bu devreye ulaşabilmektedir. Geç dönem ölümlerinin en önemli nedeni TPN komplikasyonlarıdır.

2.1.8. Cerrahi Tedavi

Adaptasyon sürecinin bir parçası olarak, geride kalan barsakların normal çaplarının en az iki katına ulaştıkları bilinen bir durumdur. Emilim yüzeyini artırmak amacıyla dilate olan barsak segmentleri geçirdikleri bu değişikliklerle; staza, aşırı bakteriyel proliferasyona ve translokasyona zemin hazırlamaktadır.

Tıbbi tedaviyle çözüm alınamayan olgularda seçilen cerrahi yöntemler; barsak geçiş zamanını yavaşlatmak, mukozal emilim yüzeyini genişletmek, peristaltik hareketleri etkin hale getirmek ve barsağın boyunu uzatmak amacını gütmektedir.

KBS'nun tedavisine yönelik ameliyatlar:

1. Geçiş zamanını kısaltmayı hedefleyen ameliyatlar;
 - a. Sfinkter ve valv oluşturulması,
 - b. Anti-peristaltik barsak segmenti,
 - c. İnterpozisyon,
 - d. Resirkülatıng loop,
 - e. Kolon interpozisyonu,
 - f. İntestinal pacemaker yerleştirilmesi.
2. Motiliteyi artırmayı hedefleyen ameliyatlar;
 - a. İntestinal plikasyon,
 - b. Tapering enteroplasti,
 - c. Striktüroplastı.
3. Mukozal emilim yüzeyini artırmayı hedefleyen ameliyatlar;
 - a. Bianchi ameliyatı,
 - b. Neomukoza,
 - c. Kimura ameliyatı (Iova modeli),
 - d. Barsak transplantasyonu.

2.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HBOT, izole bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan (1 ATA [mutlak atmosfer basıncı] = 760 mmHg) daha fazla bir basınçta %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir. Maske, başlık veya endotrakeal tüp ile uygulanan HBO ile arteriyel oksijen basıncı 2000 mmHg'ya, doku oksijen basıncı ise 400 mmHg'ya kadar çıkarılabilir. Hiperbarik oksijen uygulamasının literatürde biyokimyasal, sellüler ve fizyolojik birçok yararları tanımlanmıştır (23).

2.2.1. Tarihçe

Hiperbarik tedavinin ilk kullanımı oksijenin keşfinden öncesine dayanır. İngiliz hekim Henshaw basınçlı havayı 1662’de tedavi amacıyla kullanmıştır. Geliştirdiği basınç odasına “Domicium” adını vermiş, bu oda içinde değişik basınçları büyük körukler ile sağlamıştır. Henshaw bu cihazı; sindirimi kolaylaştırmak, baygın hastalarda solunuma yardım etmek, ekspektorasyonu kolaylaştırmak amacıyla kullanmıştır. Buna rağmen Henshaw’dan sonra son iki yüzyıla kadar bu konuda bir gelişme olmamıştır (50,51).

19. yüzyılda, 1834’de Junod, Fransa’da bir hiperbarik odası geliştirmiş, 2-4 ATA basınç ile akciğer hastalıklarını tedavi etmiştir. 1837’de Pravaz o zamana kadar en büyük hiperbarik odasını geliştirmiş, değişik hastalıkları tedavi etmiştir. 1855’de Bertin bu konuda bir kitap yazmış, o da kendi hiperbarik odasını geliştirmiştir. Fontain, 1877’de ilk mobil hiperbarik odayı geliştirmiş, bununla tüm Avrupa şehirlerinde dolaşmıştır. Bu dönemlerde uygulanan hiperbarik havanın tam olarak dozu bilinmemekte ve uygulayan doktorlar arasında bile farklılıklar görülmektedir. 1887’de Amtzenius bu konuda yazılan yazıları 300 referans ile derlemiştir. 1920’lerde Cunningham hiperbarik havayı influenza epidemilerini tedavi etmek için kullanmıştır. Cunningham diyabet, kanser, sifiliz ve hipertansiyon gibi hastalıkların temelinde anaerobik enfeksiyonların rol oynadığını düşünerek, bu hastalıkların tedavisinde hiperbarik havayı kullanmıştır (41,52).

Oksijen 1775’de Priestley tarafından keşfedilmiştir. 1789’da Lavoisier ve Seguin oksijenin toksik etkilerini bildirmişler. 1895’de Haldene hiperbarik oksijeni 2 ATA basınçla fare deneylerinde kullanmaya başlamış, 1917’de Drager dekompresyon hastalığı için basınç altında oksijen kullanan bir cihaz geliştirmiştir. Fakat bilinmeyen nedenlerden geliştirdiği cihaz üretime geçmemiştir. 1937’de Behnke ve Shaw dekompresyon hastalığında ilk kez HBOT kullanmıştır. 1956’da Boerema HBO odasında kardiyak cerrahi uygulamış, 1960’da Sharp ve Smith ilk kez karbonmonoksit zehirlenmesini HBO ile tedavi etmişler, 1961’de Boerema ve Brummelkamp HBO’ni gazlı gangren tedavisinde kullanmışlar, aynı yıl Smith serebral iskemide HBO’nin koruyucu etkisini göstermişlerdir (41).

1960'lı yıllardan sonra HBO tıbbın değişik alanlarında kullanılmaya başlanmış ve bu konuda birçok alanda yeni çalışmalar halen devam etmektedir.

2.2.2. Fizyoloji

HBO'nin klinikte kullanımı insan vücudu üzerinde iki temel etki yapmaktadır. Basıncın direk veya mekanik etkisi ve vücuttaki tüm dokularda, kanda ve hücrelerde parsiyel oksijen basıncındaki (PaO_2) artış (23).

1. Basıncın Direkt Etkisi: Boyle-Mariotte kanunlarına göre sıcaklık sabit kaldığında, gazın hacmi basınçla ters orantılıdır. Bu yüzden vücutta normal ve anormal kavitelere HBO tedavisi uygulandığında hacim değişikliği olacaktır. Basıncın artışıyla, dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri ve gaz kabarcıklarının çapları küçülür. Ayrıca kabarcıkların yüzey gerilimleri de büyüklükleri ile ters orantılıdır. Büyük kabarcıklar küçüklerden daha stabildir. Kabarcıklar küçüldükçe yüzey gerilimi artacağından, çap belli bir değere düştükten sonra kollabe olup, absorbe edilir. Basıncın mekanik etkisi en iyi dekompresyon hastalığı ve iatrojenik hava embolisi olgularının tedavilerinde görülür. Bu gibi hastalıkların tedavisinde kabarcıkların küçülüp kollabe olması önem taşımaktadır. Böylece doku perfüzyonu tekrar sağlanabilmektedir (42).

2. Basıncın Kanda Oksijen Çözünürlüğüne Etkisi: Normal atmosferik basınçta kanda sadece belli oranda oksijen çözünebilir. Fakat hiperbarik ortamda oksijen çözünürlüğü artmaktadır. Bu durumda oksihemoglobin arteryel taraftan venöz tarafa değişmeden geçecektir. Çünkü fiziksel olarak serumda çözülmüş olan oksijen bağlı olana göre daha kolay kullanılacaktır. PaO_2 , basınçtaki artışla orantılı olarak artacaktır. Deniz seviyesinde oda havasında, hemoglobin oksijen ile yaklaşık %97.5 oranında satüredir. Plazmada çözülmüş oksijen miktarı %0.32 hacimdedir. PaO_2 'deki artış toplam hemoglobin oksijen içeriğinde önemli bir artışa neden olmazken, plazmada doğrudan çözünen oksijen miktarını arttırır. %100 oksijen solunumu ile plazma oksijen miktarı %2.09 hacime artar. 3 ATA'da plazmada, ortalama doku ihtiyaç düzeyi olan %6.8 hacim oksijen bulunur. Bundan dolayı HBO tedavisi ile hemoglobin olmadan hayatı sürdürebilmek mümkün olabilmektedir (42).

HBO ve Karbondioksit Retansiyonu

HBOT ile venöz kanda kan parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) yükselecektir. Bunun nedeni hemoglobinin karbondioksiti taşıma kapasitesindeki düşüştür. Bu durum hemoglobin tarafından taşınan venöz CO_2 'in yalnız %20'sini etkiler. Fazla CO_2 plazmada çözünmüş olarak $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3$ mekanizması ile taşınır. CO_2 venöz kanda ve dokularda kan akımı sabit kaldığı sürece, sabit kalır ve ciddi problem oluşturmaz (42).

HBO Aracılığıyla Doku Oksijen Basıncı

3 ATA'da %100 oksijen solunduğunda arteriyovenöz oksijen farkı 350 mmHg'a kadar çıkar. Doku kan akımı yarıya düştüğünde arteriyel ve venöz PaO_2 'ları sırayla 288 ve 50 mmHg olarak alınır (fark 238 mmHg). Arteriyel PaO_2 çok arttığında, efektif hücresel oksijenlenme çok düşük bir kan akımıyla bile sağlanabilmektedir. 3 ATA'da %100 O_2 kullanarak doku oksijenlenmesini 10-15 kat arttırmak olasıdır. Bu yüksek doku oksijen düzeyleri, HBOT sonrasında 30 dakika ile 4 saat arasında değişen sürelerle devam etmektedir (42).

HBO'nin Çeşitli Sistemlere Etkisi

Dokularda HBO'nun terapotik etkileri saf mekanik etki ve yüksek PaO_2 ile meydana gelmektedir. 2 atmosfer basınçta oksijen solunduğunda damarlarda vazokonstrüksiyon olur, kas kan akımı %20 oranında düşer (43).

HBO'nun kardiyovasküler sisteme olan etkileri: Sistolik kan basıncını yükseltir ve diastolik kan basıncını düşürür. Nabız basıncındaki artmaya rağmen ortalama arteriyel kan basıncı değişmeden, bradikardiye neden olur ve kardiyak outputu düşürür. Oksijen basıncındaki artışla da kardiyak aritmilere neden olabilir. HBO aynı zamanda periferel vasküler direnci de arttırmaktadır.

HBO ile derideki kan akımı hiperoksiye cevap olarak düşer (vazokonstrüksiyon). Ayrıca hiperoksi, CO_2 'ye olan solunumsal yanıtı da baskılar. Başlangıçta solunumda hafif bir depresyon, sonrasında ise hiperventilasyon gözlenir. HBO'nin bu etkiyi karotid arterin üzerinde bulunan CO_2 reseptörlerine doğrudan etki ederek gerçekleştirdiği sanılmaktadır (42).

HBO'nin kan elemanları üzerine olan etkileri ile hematokritte azalma, viskozitede düşme ve membran elastisitesinin artmasına neden olmaktadır. HBO aynı zamanda trombosit agregasyonunu da azaltmaktadır. HBO sırasında plazmanın oksijenin taşıma kabiliyetindeki artıştan dolayı, hipoksik dokular eritrositlerin ulaşamadığı yerlerde bile oksijenlenme imkanı bulabilmektedir. Doku oksijen basıncının yükseltilmesi, lökositlerin patolojik bakterileri öldürme kapasitesini de arttırmaktadır (42,43). HBO basınca ve uygulama süresine bağlı olarak santral sinir sistemine önemli etkilerde bulunmaktadır. Bu konudaki araştırmaların çoğu oksijen toksisitesi konusunda yapılmıştır. 3 ATA'nın üzerindeki basınçlarda uzun süre kalındığında oksijen toksisitesi sonucu oksijen konvülziyonları gözlenmiştir. Buna karşılık 1.5-2 ATA basınç uygulandığında vazokonstrüksiyona ve beyin kan akımında düşmeye ait hiçbir klinik belirti gözlenmemiştir. HBO'nin etkileri hipoksik iskemik beyin bölgelerinde çok daha belirgin olarak ortaya çıkar. HBO, serebral ödemi azaltır ve iskemi veya hipoksi nedeniyle inaktive olan nöron fonksiyonlarını yeniden aktive eder. Beyin fonksiyonlarındaki bu düzelmeye, beyinin elektriksel aktivitesindeki düzelmeye izlenebilir (42,43).

Genel olarak 1.5-2 ATA'daki HBO güvenilir bir doz olarak kabul edilmekte ve gerek deney hayvanları gerekse insanlar tarafından iyi tolere edilmektedir. Deney hayvanlarında, 1.5 ATA'da ve 40-60 dakikalık uygulamalarda hiç bir zararlı etki görülmemiştir (43).

Bununla birlikte, çoğu HBO endikasyon alanları 2 ATA'dan yüksek ve 1 saatten uzun süreli uygulamalar gerektirmektedir (42,43).

Termal doku yıkımı, travma, hemorajik şok ve intestinal obstrüksiyon gibi değişik olaylarla mukozanın bariyer fonksiyonu bozulmaktadır. Bu durum doku yıkımı olan ve septik hastalarda bakteri translokasyonu ve hipermetabolik yanıtı arttırmaktadır. İntestinal obstrüksiyonun motilite, emilim ve sekresyonu etkilediği iyi bilinmektedir. Bundan dolayı, barsağın immünolojik ve bariyer fonksiyonu bozulmaktadır. Bozulmuş intestinal motilite sekresyonu arttırmakta ve normal endojen mikrofloranın dengesi bozulmaktadır. Sonuç olarak bakteri sayısı artmakta, intestinal mukozal bariyer bozulmakta ve gastrointestinal kanaldan bakteriyel translokasyon oluşmaktadır. Bakteriyel translokasyon ise artmış septik komplikasyonlara neden olabilir (23). HBO tek başına Clostridium Perfringens gibi

bazı bakteriler için bakterisidal olduğu kadar, Escherichia ve Pseudomonas gibi bazı bakteriler için bakteriostatiktir. HBO aynı zamanda bazı bakterilerin fagositoz oranını arttırarak enfeksiyona karşı direnci arttırır. Oksijen tek başına immün sistem için önemli bir faktördür. Nötrofiller mikrobial öldürme için moleküler oksijene gereksinim duyarlar. Oksijen aynı zamanda fagositik aktiviteyi direkt veya indirekt arttıran serbest radikallerin oluşumunda substrat olarak etki eder. Bütünlüğü bozulmuş veya enfekte dokuda artmış oksijen seviyesi beyaz küre hücre fonksiyonlarını ve gerekli antimikrobiyal aktiviteyi düzeltebilir (23,43). Sıçanlarda yapılan çalışmada HBO'in distal ileumda endojen koloni sayısını ve buna bağlı olarak bakteriyel translokasyonu azalttığı saptanmıştır. Aynı zamanda, bölgesel lenf nodlarında, karaciğer, dalak ve kanda bakteriyel çoğalmayı ve bundan dolayı bakteriyel translokasyonu da azaltmaktadır (4).

Atmosfer basıncındaki artış barsak duvarında nitrojenin diffüzyonunu arttırmakta, intestinal gaz içeriğini ise azaltmaktadır. Bu etki intestinal duvarda mikrosirkülasyonu düzelterek barsağın yaşayabilirliğini arttırmaktadır. HBO'nin obstrüksiyona bağlı barsak duvarındaki jeneralize ödemini azalttığı iyi bilinmektedir. HBO'nin yukarıda sözü edilen tüm bu etkileri, intestinal bakteri kolonizasyonunu ve barsak duvarından bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır (4).

2.2.3. HBO Endikasyonları

HBO endikasyonları ülkeden ülkeye değişmektedir. Uluslararası kabul edilen ve uygulanan endikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. HBO Endikasyonları

1	Dekompresyon hastalığı
2	Hava embolisi
3	Zehirlenme: Karbonmonoksit, hidrojen sülfid
4	Belirli enfeksiyonların tedavisi: Gazlı gangren, akut nekrotizan fasiitis, refraktör myonekroz, osteomyelit
5	Plastik ve rekonstrüktif cerrahi: İyileşmeyen yaralar, deri greft ve fleplerinde yardımcı olmak için, reimplantasyon cerrahisinde, yanık tedavisinde
6	Travmatoloji: Ezilme zedelenmesi, kompartman sendromu, yumuşak doku zedelenmeleri
7	Ortopedi: Parçalı kırıklar, kemik greftleri, osteoradyonekroz
8	Santral vasküler hastalıklar: Şok, myokardial iskemi, kardiyak cerrahi
9	Periferik vasküler hastalıklar: İskemik gangren, iskemik bacak ağrısı
10	Nörolojik: İnme, multipl skleroz, migren, serebral ödem, multi-infarkt demans, spinal kord yaralanmaları ve spinal kordun vasküler hastalıkları, beyin abseleri, periferik nöropati, radyasyon myeliti, vejetatif koma
11	Hematoloji: Orak hücre krizleri, şiddetli kan kaybı anemisi
12	Oftalmoloji: Retinal santral arter tıkanıklığı
13	Gastrointestinal: Gastrik ülser, nekrotizan enterokolit, parolitik ileus, hepatit
14	Malign tümörlerde radyosensitiviteyi arttırmak için
15	Otolaringoloji: Ani işitme kaybı, akut akustik travma, larenjit, Meniere hastalığı, malign otitis eksterna
16	Akciğer hastalıkları: Akciğer absesi, pulmoner embolizm
17	Endokrin: Diabet
18	Obstetrik: Komplike gebelik (diabet, eklampsi, kalp hastalığı, plasental hipoksi, fetal hipoksi) Yenidoğanın konjenital kalp hastalıkları
19	Asfiksi: Suda boğulma, asılma, duman inhalasyonu
20	Rehabilitasyona yardımcı olmak için: İnmeyle bağlı spastik hemipleji, parapleji, kronik myokardial yetmezlik, periferik vasküler hastalıklar

2.2.4. HBO Kontrendikasyonları

HBO tedavisinin tek mutlak kontrendikasyonu pnömotorakstır. HBO kontrendikasyonları Tablo-3'te belirtilmiştir. Rölatif kontrendikasyonlar içinde yer alan gebelik konusu tartışmalıdır. Gebeliğin ilk döneminde uygulanan HBO tedavisinin hayvan deneylerinde konjenital malformasyona neden olduğu saptanmıştır. Fakat karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir gebede öncelikle annenin

hayatı kurtarılmalıdır. Gebeliğin son dönemlerinde HBO'nin olumsuz etkisi gözlenmemiştir.

Tablo 3. HBO kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyon
Tedavi edilmeyen tansiyon pnömotoraks
Relatif kontrendikasyonlar
Alt solunum yolu enfeksiyonları
Karbondioksit retansiyonu ile birlikte amfizem
Radyografide saptanan asemptomatik pulmoner lezyon
Göğüs veya kulak cerrahisi hikayesi
Kontrol edilemeyen yüksek ateş
Gebelik
Klostrofobi
Kontrendike olduğu düşünülen fakat kanıtlanmamış
Malign hastalıklar

2.2.5. HBO Komplikasyonları

Genellikle orta şiddette basınç ile komplikasyonlar ortaya çıkmamaktadır. HBO tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo- 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. HBO komplikasyonları

Orta kulak barotravması
Sinüs ağrısı
Myopi ve katarakt
Pulmoner barotravma
Oksijen krizi
Dekompresyon hastalığı
Genetik etkiler
Klostrofobi

2.2.6. Yara İyileşmesinde Hiperbarik Oksijen

Yara iyileşmesi hücrelerarası ilişki ve birçok kimyasal mediyatör gerektiren kompleks bir olaydır. Oksijen, yara iyileşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Fiziyojik sınırlarda oksijen basınç değişiklikleri, büyüme faktörleri aracılığıyla hücre yanıtını etkileyerek fibroblast proliferasyonunu kontrol eder. Fibroblastlardan

kollajen salınımı için gerekli olan prolin ve lizin hidroksilasyonu basamağında oksijen gereklidir.

Doku yıkımının kaçınılmaz bir sonucu lokal hipoksidir. Doku perfüzyonu aynı zamanda anjiogeneze bağlıdır. Hipoksik koşullar, makrofajlardan anjiogenetik faktör salgılanmasına veya yüksek laktat düzeylerine neden olur. Lokal hipoksi yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki eder. Yeterli doku oksijen basıncı, angiogenezisin temelini oluşturan kollajen matriks yapımında önemli rol oynar. Travmaya maruz kalan dokularda, kollajen matriks yapımı ve angiogeneziste rol oynayan doku oksijen basıncı, HBO ile normobarik oksijene kıyasla daha etkin şekilde sağlanır.

Reperfüzyon yıkımı, ezilme zedelenmesi ve kompartman sendromunda tabloyu ağırlaştırır ve cilt flepleri ve doku greftlerinin beslenmesini bozar. Nötrofiller reperfüzyon yıkımında suçlanan önemli endojen etkenler olup, iskemik damar duvarına yapışarak proteaz ve serbest oksijen radikalleri salımına neden olurlar. Bunun sonucunda vazokonstrüksiyon ve aşırı doku yıkımı ortaya çıkar. HBO, nötrofillerin yapışmasını ve iskemik dokuda oluşan post iskemik vasokonstrüksiyonu da engelleyerek yara iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada, ağırlıkları 180 – 250 gr (ortalama 210 gr) arasında değişen, 40 adet Wistar-albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar deneye alınmadan 10 gün önce 4 lü gruplar halinde kafeslerde su kısıtlaması olmadan standart yem ile beslenip ortam koşullarına uyum göstermeleri sağlandı. Ratlar sabit ısıda barındırıldı. Deneyden bir gece önce ratlar aç bırakıldı. Ratlara, intraperitoneal ketamin (50 mg/kg) ve xylazin (10 mg/kg) enjekte edilerek anestezi uygulandı. HBO uygulanması için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizyoloji A.D.'daki hayvan deneyleri için özel olarak hazırlanmış HBO odası modelinden yararlanıldı.

3.1. Gruplar

Ratlar öncelikle uygulanacak cerrahi işleme göre her grupta 20 rat olacak şekilde gelişigüzel iki ana gruba ayrıldılar. Ayrıca, her ana grup, HBOT uygulanmasına göre her birinde 10 rat olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı.

Transeksiyon ve anastomoz yapılan grup Sham grubu, kısa barsak oluşturulan ve anastomoz yapılan grup KBS grubu olarak isimlendirildi. Elde edilen veriler; öncelikle Sham, Sham + HBO, KBS, KBS + HBO olmak üzere 4 ayrı grupta değerlendirildi. Ayrıca bu gruplar, kendi içlerinde ileum, jejunum ve kolon grubu olarak sınıflandırıldı. Gruplar; apoptozis indeksi, proliferasyon ve yüzeyel mukozal hasar açısından Tanımlayıcı İstatistiksel Testler, Oneway-ANOVA ve Ki-Kare ile değerlendirildi.

Gruplar aşağıdaki düzene göre sınıflandırıldı:

- Sham-İleum : Transeksiyon yapılan ileum grubu
- Sham-Jejunum : Transeksiyon yapılan jejunum grubu
- Sham-Kolon : Transeksiyon yapılan kolon grubu
- Sham-HBO-İleum : Transeksiyon yapılan + HBOT verilen ileum grubu
- Sham-HBO-Jejunum : Transeksiyon yapılan + HBOT verilen jejunum

- grubu
- Sham-HBO-Kolon : Transeksiyon yapılan + HBOT verilen kolon grubu
 - KBS-İleum : KBS oluşturulan ileum grubu
 - KBS-Jejunum : KBS oluşturulan jejunum grubu
 - KBS-Kolon : KBS oluşturulan kolon grubu
 - KBS-HBO-İleum : KBS oluşturulan + HBOT verilen ileum grubu
 - KBS-HBO-Jejunum : KBS oluşturulan + HBOT verilen jejunum grubu
 - KBS-HBO-Kolon : KBS oluşturulan + HBOT verilen kolon grubu

3.2. Cerrahi İşlemler

İntraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin enjekte edilerek yapılan anestezi uygulamasını takiben tüm operasyonlar, povidon iodine ile saha temizliği sağlandıktan sonra steril koşullar altında yapıldı. Orta hat insizyon ile karın duvarı tabakaları geçildikten sonra peritona girildi.

Sham operasyonu yapılan ratlarda (Grup I); incebarsak, terminal ileum düzeyinde transekte (%0 rezeksiyon) edildikten sonra barsak devamlılığı 6/0 vicryl ile tek sıra anastomoz yapılarak sağlandı. Cerrahi işlem; periton, kas ve fasya tek tabaka 4/0 vicryl ile cilt ise 4/0 ipek ile dikilerek sonlandırıldı.

Deneyssel olarak kısa barsak sendromu yapılan ratlarda (Grup II) ise Treitz ligamentinin 5 cm distali ve ileoçekal valv'in 10 cm proksimali arasındaki ince barsak rezeke edildi ve bu şekilde tüm ince barsağın yaklaşık olarak %80'i çıkarılmış oldu. Takiben jejunal ve ileal uçlar 6/0 vicryl ile anastomoz edildi. İşlemden sonra karın duvarı Grup I ratlardaki gibi kapatıldı.

Tüm ratlar cerrahi sonrası ilk 24 saat sıvı rejim ile 24 saatten sonra katı + sıvı rejimle beslendi.

Rezeke edilen segment soğuk izotonik salin solüsyonuyla yıkandıktan sonra % 10 formaline koyuldu, fikse edildi ve sonrasında absolute alkol ile yıkanıp standart parafin bloklar oluşturuldu.

Hiperbarik oksijen tedavisinin intestinal adaptasyon üzerindeki etkisinin incelenmesi için postoperatif 3. günde HBOT başlandı. Grup 1-HBO ve Grup 2-HBO gruplarında 4 günlük HBO uygulamasını takiben postoperatif 7. günde pilor'dan ileoçekal valve kadar olan ince barsak segmenti rezeke edildi, mezenterinden soyuldu. Vasküler neoplazi ile oluşabilecek olan hiperplastik artefaktlardan kurtulabilmek için anastomoz hattının 1 cm proksimal ve distali rezeke edilerek çıkarıldı. Rezeke edilen segment soğuk izotonik salin solüsyonuyla yıkandıktan sonra % 10 formaline koyuldu, fikse edildi ve sonrasında absolute alkol ile yıkanıp standart parafin bloklar oluşturuldu. Ratlar anestezi altındayken açık pnömotoraks yöntemiyle sakrifiye edildi.

Ratlardan 6 tanesinin öldüğü ve bunlardan 3 tanesinde intestinal perforasyon olduğu saptandı.

Patoloji laboratuvarında jejunum, ileum ve kolon segmentleri ayrı ayrı kesitlenerek doku takibine alındı. 5 µ'luk kesitler hazırlanarak hemotoksilen-eozin boyası uygulandı. Patolog tarafından doku orijinine körlemesine Olympus CX41 mikroskopu ile değerlendirildi. Apoptozis, proliferasyon ve yüzeysel mukozal hasar açısından değerlendirme yapıldı. Yüzeysel mukozal hasar belirlenirken, mukozanın durumu normal, yüzeysel mukozal hasar ya da mukozal incelme olarak sınıflandı.

3.3. Hiperbarik Oksijen Uygulanması

HBO uygulanması için Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizyoloji A.D.'daki hayvan deneyleri için özel olarak hazırlanmış HBO odası modelinden yararlanılmıştır. Hiperbarik uygulama için, çapı 24.5 cm, uzunluğu 38 cm, krom, nikel, çelik karışımı bir gövdesi olan ve 6 ATA basınca dayanıklılığı test edilmiş silindirik biçimdeki bir yüksek basınç odası (hyperbaric chamber) kullanılmıştır. Bu odanın içerisindeki basınç, üzerindeki manometre ile devamlı kontrol edilerek gerektiğinde gazın fazlası tahliye edilebilme özelliği taşımaktadır.

Ratlar; basınç odasında yüksek basınç altında, saf oksijen içeren tüpler ve akım şiddeti de görülebilen bir düzenek aracılığıyla 1.5-2 lt/dk'lık bir oksijen akımı altında tutulmuştur. HBO 2.8 ATA basınçla her seans 90 dakika olmak üzere, günde 2 seans ve 4 gün uygulanmıştır.

3.4. Proliferasyon İndeksi (Pİ) ve Apoptotik İndeksin (Aİ) Belirlenmesi

Barsak segmentlerinde Pİ, randomize olarak seçilen 10 kripte, Aİ ise 10 villusda (her 1000 vilus hücresi içindeki apoptotik hücre oranı) değerlendirildi. Pİ ve Aİ değerleri pozitif hücre sayısının 1000 hücreye oranı olarak ifade edildi.

İleum, jejunum ve kolon'un fikse edilmiş örnekleri parafin içine gömülerek ve 5 mikrometrelilik doku dilimleri apoptozis derecesinin ölçülebilmesi için hematoksilin-eozin boyasıyla boyandı. Apoptotik indeks, kör skorlama ile belirlenen kript başına düşen apoptotik cisim sayısı ve örnek başına 20 kriptin ortalaması olarak tanımlandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (SPSS 16.0 for Windows, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Her bir gruba ait sürekli değişken veya kategorik özellikteki verilerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı ve gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığı Tanımlayıcı İstatistiksel Testler, Ki-kare (Chi-square) ve Oneway-ANOVA kullanılarak analiz edildi. Tüm testlerin yorumlanmasında 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Apoptotik indeks ve proliferasyon indeksi Oneway-ANOVA testi ile ve yüzeysel mukozal hasar Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Tablo 5. Apoptozis ve proliferasyonun gruplar içinde ve gruplar arasında Oneway-ANOVA ile değerlendirilmesi

ONEWAY-ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig. (p)
Apoptozis	Gruplar Arasında	2159,367	11	196,306	9,822	,000
	Gruplar İçinde	2158,600	108	19,987		
	Toplam	4317,967	119			
Proliferasyon	Gruplar Arasında	35320,425	11	3210,948	55,119	,000
	Gruplar İçinde	6291,500	108	58,255		
	Toplam	41611,925	119			

Oneway-ANOVA testinde, gruplar içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Oneway-ANOVA testi ile HBO tedavisinin apoptozis ve proliferasyon indeksi üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirildi.

Post Hoc Testleri

Çoklu Karşılaştırmalar

Tablo 6. Sham-İleum grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apoptozis	Bonferroni	Sham-İleum	Sham-Jejunum	-4,70000	1,99935	1,000	-11,6310	2,2310
			Sham-Kolon	-1,20000	1,99935	1,000	-8,1310	5,7310
			Sham-HBO-İleum	-6,90000*	1,99935	,048	-13,8310	,0310
			KBS-İleum	-6,80000	1,99935	,062	-13,7310	,1310
			KBS-HBO-İleum	-7,80000*	1,99935	,011	-14,7310	-,8690

Sham-İleum ile apoptozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. KBS-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
5. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 7. Sham-Jejunum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	Sham-Jejunum	Sham-İleum	4,70000	1,99935	1,000	-2,2310	11,6310
			Sham-Kolon	3,50000	1,99935	1,000	-3,4310	10,4310
			Sham-HBO-Jejunum	-7,50000*	1,99935	,019	-14,4310	-,5690
			KBS-Jejunum	3,30000	1,99935	1,000	-3,6310	10,2310
			KBS-HBO-Jejunum	2,20000	1,99935	1,000	-4,7310	9,1310

Sham-Jejunum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Sham-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
5. KBS-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 8. Sham-Kolon grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	Sham-Kolon	Sham-İleum	1,20000	1,99935	1,000	-5,7310	8,1310
			Sham-Jejunum	-3,50000	1,99935	1,000	-10,4310	3,4310
			Sham-HBO-Kolon	3,10000	1,99935	1,000	-3,8310	10,0310
			KBS-Kolon	2,30000	1,99935	1,000	-4,6310	9,2310
			KBS-HBO-Kolon	-7,70000*	1,99935	,013	-14,6310	-,7690

Sham-Kolon ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Sham-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
5. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 9. Sham-HBO-İleum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	Sham-HBO-İleum	Sham-İleum	6,90000	1,99935	,043	-,0310	13,8310
			Sham-HBO- Jejunum	-5,30000	1,99935	,06	-12,2310	1,6310
			Sham-HBO- Kolon	8,80000*	1,99935	,002	1,8690	15,7310
			KBS-HBO- İleum	8,90000*	1,99935	,008	1,8310	6,0310

Sham-HBO-İleum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. Sham-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 10. Sham-HBO-Jejunum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	Sham-HBO- Jejunum	Sham- Jejunum	7,50000*	1,99935	,019	,5690	14,4310
			Sham-HBO- İleum	5,30000	1,99935	,610	-	12,2310
			Sham-HBO- Kolon	14,10000*	1,99935	,000	7,1690	21,0310
			KBS-HBO- Jejunum	9,70000*	1,99935	,000	2,7690	16,6310

Sham-HBO-Jejunum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. Sham-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 11. Sham-HBO-Kolon grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Apopitozis	Bonferroni	Sham-HBO-Kolon	-3,10000	1,99935	1,000	-10,0310	3,8310
		Sham-HBO-İleum	-8,80000*	1,99935	,002	-15,7310	-1,8690
		Sham-HBO-Jejunum	-14,10000*	1,99935	,000	-21,0310	-7,1690
		KBS-HBO-Kolon	-10,80000*	1,99935	,000	-17,7310	-3,8690

Sham-HBO-Kolon ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Sham-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 12. KBS-İleum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Apopitozis	Bonferroni	KBS-İleum	6,80000	1,99935	,062	-1,1310	13,7310
		KBS-Jejunum	5,40000	1,99935	,530	-1,5310	12,3310
		KBS-Kolon	7,90000*	1,99935	,009	,9690	14,8310
		KBS-HBO-İleum	-5,00000*	1,99935	,04	-7,9310	5,9310

KBS-İleum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. KBS-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 13. KBS-Jejunum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	KBS- Jejunum	Sham-Jejunum	-3,30000	1,99935	1,000	-10,2310	3,6310
			KBS-İleum	-5,40000	1,99935	,530	-12,3310	1,5310
			KBS-Kolon	2,50000	1,99935	1,000	-4,4310	9,4310
			KBS-HBO- Jejunum	-7,10000*	1,99935	,019	-8,0310	5,8310

KBS-Jejunum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. KBS-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 14. KBS-Kolon grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	KBS- Kolon	Sham-Kolon	-2,30000	1,99935	1,000	-9,2310	4,6310
			KBS-İleum	-7,90000*	1,99935	,009	-14,8310	-,9690
			KBS- Jejunum	-2,50000*	1,99935	,009	-9,4310	-,4310
			KBS-HBO- Kolon	-10,00000*	1,99935	,000	-16,9310	-3,0690

KBS-Kolon ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 15. KBS-HBO-İleum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	KBS-HBO-İleum	Sham-HBO-İleum	-6,9000*	1,99935	,000	-6,0310	7,8310
			KBS-İleum	1,00000	1,99935	,019	-5,9310	7,9310
			KBS-HBO-Jejunum	5,30000	1,99935	,610	-1,6310	12,2310
			KBS-HBO-Kolon	-1,10000	1,99935	1,000	-8,0310	5,8310

KBS-HBO-İleum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. KBS-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 16. KBS-HBO-Jejunum grubunun apopitozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apopitozis	Bonferroni	KBS-HBO-Jejunum	Sham-HBO-Jejunum	-9,70000*	1,99935	,000	-16,6310	-2,7690
			KBS-Jejunum	5,10000*	1,99935	,019	-5,8310	8,0310
			KBS-HBO-İleum	-5,30000	1,99935	,610	-12,2310	1,6310
			KBS-HBO-Kolon	-6,40000	1,99935	,119	-13,3310	,5310

KBS-HBO-Jejunum ile apopitozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 17. KBS-HBO-Kolon grubunun apoptozis açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Apoptozis	Bonferroni	KBS-HBO-Kolon	Sham-HBO-Kolon	10,80000*	1,99935	,000	3,8690	17,7310
			KBS-Kolon	10,00000*	1,99935	,000	3,0690	16,9310
			KBS-HBO-İleum	1,10000	1,99935	1,000	-5,8310	8,0310
			KBS-HBO-Jejunum	6,40000	1,99935	,119	-,5310	13,3310

KBS-HBO-Kolon ile apoptozis açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. KBS-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 18. Sham-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-İleum	Sham-Jejunum	11,70000	3,41335	,057	-,1327	23,5327
			Sham-Kolon	31,80000*	3,41335	,000	19,9673	43,6327
			Sham-HBO-İleum	-11,90000*	3,41335	,047	-23,7327	-,0673
			KBS-İleum	26,50000*	3,41335	,000	14,6673	38,3327

Sham-İleum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Sham-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. Sham-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 19. Sham-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-Jejunum	Sham-İleum	-11,70000	3,41335	,057	-23,5327	,1327
			Sham-Kolon	20,10000*	3,41335	,000	8,2673	31,9327
			Sham-HBO-Jejunum	-12,80000*	3,41335	,019	-24,6327	-,9673
			KBS-Jejunum	-6,20000*	3,41335	,000	-15,6327	18,0327

Sham-Jejunum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. Sham-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 20. Sham-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-Kolon	Sham-İleum	-31,80000*	3,41335	,000	-43,6327	-19,9673
			Sham-Jejunum	-20,10000*	3,41335	,000	-31,9327	-8,2673
			Sham-HBO-Kolon	-30,50000	3,41335	,000	-12,3327	11,3327
			KBS-Kolon	,20000	3,41335	1,000	-11,6327	12,0327

Sham-Kolon ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. Sham-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 21. Sham-HBO-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-HBO-İleum	11,90000*	3,41335	,047	,0673	23,7327
		Sham-HBO-Jejunum	10,80000	3,41335	,133	-1,0327	22,6327
		Sham-HBO-Kolon	43,20000*	3,41335	,000	31,3673	55,0327
		KBS-HBO-İleum	5,40000	3,41335	1,000	-6,4327	17,2327

Sham-HBO-İleum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. Sham-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 22. Sham-HBO-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-HBO-Jejunum	12,80000*	3,41335	,019	,9673	24,6327
		Sham-HBO-İleum	-10,80000	3,41335	,133	-22,6327	1,0327
		Sham-HBO-Kolon	32,40000*	3,41335	,000	20,5673	44,2327
		KBS-HBO-Jejunum	-9,50000	3,41335	,419	-21,3327	2,3327

Sham-HBO-Jejunum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. Sham-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. Sham-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 23. Sham-HBO-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	Sham-HBO-Kolon	Sham-Kolon	12,50000*	3,41335	,000	-11,3327	12,3327
			Sham-HBO-İleum	-43,20000*	3,41335	,000	-55,0327	-31,3673
			Sham-HBO-Jejunum	-32,40000*	3,41335	,000	-44,2327	-20,5673
			KBS-HBO-Kolon	,10000	3,41335	1,000	-11,7327	11,9327

Sham-HBO-Kolon ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. Sham-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. Sham-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 24. KBS-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-İleum	Sham-İleum	-26,50000*	3,41335	,000	-38,3327	-14,6673
			KBS-Jejunum	-21,00000*	3,41335	,000	-32,8327	-9,1673
			KBS-Kolon	5,50000	3,41335	1,000	-6,3327	17,3327
			KBS-HBO-İleum	-33,00000*	3,41335	,000	-44,8327	-21,1673

KBS-İleum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
3. KBS-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 25. KBS-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-Jejunum	Sham-Jejunum	-6,20000*	3,41335	,000	-15,6327	18,0327
		KBS-İleum		21,00000*	3,41335	,000	9,1673	32,8327
		KBS-Kolon		26,50000*	3,41335	,000	14,6673	38,3327
		KBS-HBO-Jejunum		-16,10000*	3,41335	,000	-27,9327	-4,2673

KBS-Jejunum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
2. KBS-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 26. KBS-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı			
						Alt Sınır	Üst Sınır		
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-Kolon	Sham-Kolon	23,20000*	3,41335	,000	-12,0327	11,6327	
			KBS-İleum		-5,50000	3,41335	1,000	-17,3327	6,3327
			KBS-Jejunum		-26,50000*	3,41335	,000	-38,3327	-14,6673
			KBS-HBO-Kolon		-23,60000*	3,41335	,000	-12,4327	11,2327

KBS-Kolon ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
2. KBS-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
3. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 27. KBS-HBO-İleum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-HBO-İleum	Sham-HBO-İleum	-5,40000	3,41335	1,000	-17,2327	6,4327
			KBS-İleum	33,00000*	3,41335	,000	21,1673	44,8327
			KBS-HBO-Jejunum	-4,10000	3,41335	1,000	-15,9327	7,7327
			KBS-HBO-Kolon	37,90000*	3,41335	,000	26,0673	49,7327

KBS-HBO-İleum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-İleum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 28. KBS-HBO-Jejunum grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken	(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-HBO-Jejunum	Sham-HBO-Jejunum	9,50000	3,41335	,419	-2,3327	21,3327
			KBS-Jejunum	16,10000*	3,41335	,000	4,2673	27,9327
			KBS-HBO-İleum	4,10000	3,41335	1,000	-7,7327	15,9327
			KBS-HBO-Kolon	42,00000*	3,41335	,000	30,1673	53,8327

KBS-HBO-Jejunum ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-Jejunum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-Jejunum grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-İleum arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
4. KBS-HBO-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 29. KBS-HBO-Kolon grubunun proliferasyon açısından diğer gruplarla karşılaştırılması

Bağımlı Değişken		(I) Grup	(J) Grup	Ortalama Fark (I-J)	Std. Hata	Sig. (p)	95% Güvenlik Aralığı	
							Alt Sınır	Üst Sınır
Proliferasyon	Bonferroni	KBS-HBO-Kolon	Sham-HBO-Kolon	-,10000	3,41335	,000	-11,9327	11,7327
			KBS-Kolon	35,60000*	3,41335	,000	-11,2327	12,4327
			KBS-HBO-İleum	-37,90000*	3,41335	,000	-49,7327	-26,0673
			KBS-HBO-Jejunum	-42,00000*	3,41335	,000	-53,8327	-30,1673

KBS-HBO-Kolon ile proliferasyon açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda;

1. Sham-HBO-Kolon arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
2. KBS-Kolon grubunda anlamlı bir azalma gözlemlendi.
3. KBS-HBO-İleum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.
4. KBS-HBO-Jejunum grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi.

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 30. Sham-İleum ve KBS-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-İleum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	80,0%	20,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
	KBS-İleum	Sayı	2	8	10
		Grup içi %	20,0%	80,0%	100,0%
		Mukoza içi %	20,0%	80,0%	50,0%
		Toplam %	10,0%	40,0%	50,0%
Toplam	Sayı	10	10	20	
	Grup içi %	50,0%	50,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	50,0%	50,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,200 ^a	1	,007		
Continuity Correction ^b	5,000	1	,025		
Likelihood Ratio	7,710	1	,005		
Fisher's Exact Test				,023	,012
Linear-by-Linear Association	6,840	1	,009		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-İleum ve KBS-İleum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırma;

1. KBS-İleum grubunda mukozal incelme görülen örnek sayısında anlamlı bir artış gözlemlendi. (p=0,023)

Tablo 31. KBS-İleum ve KBS-HBO-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	KBS-İleum	Sayı	2	8	10
		Grup içi %	20,0%	80,0%	100,0%
		Mukoza içi %	20,0%	80,0%	50,0%
		Toplam %	10,0%	40,0%	50,0%
	KBS-HBO-İleum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	80,0%	20,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
Toplam	Sayı	10	10	20	
	Grup içi %	50,0%	50,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	50,0%	50,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,200 ^a	1	,007		
Continuity Correction ^b	5,000	1	,025		
Likelihood Ratio	7,710	1	,005		
Fisher's Exact Test				,023	,012
Linear-by-Linear Association	6,840	1	,009		
N of Valid Cases ^b	20				

KBS-İleum ve KBS-HBO-İleum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. KBS-HBO-İleum grubunda mukozal incelme görülen örnek sayısında anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,023$).

Tablo 32. Sham-Jejunum ve KBS-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-Jejunum	Sayı	7	3	10
		Grup içi %	70,0%	30,0%	100,0%
		Mukoza içi %	87,5%	25,0%	50,0%
		Toplam %	35,0%	15,0%	50,0%
	KBS-Jejunum	Sayı	1	9	10
		Grup içi %	10,0%	90,0%	100,0%
		Mukoza içi %	12,5%	75,0%	50,0%
		Toplam %	5,0%	45,0%	50,0%
Toplam	Sayı	8	12	20	
	Grup içi %	40,0%	60,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	40,0%	60,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,500 ^a	1	,006		
Continuity Correction ^b	5,208	1	,022		
Likelihood Ratio	8,202	1	,004		
Fisher's Exact Test				,020	,010
Linear-by-Linear Association	7,125	1	,008		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-Jejunum ve KBS-Jejunum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. KBS-Jejunum grubunda mukozal incelme görülen örnek sayısında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,020$).

Tablo 33. KBS-Jejunum ve KBS-HBO-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	KBS-Jejunum	Sayı	1	9	10
		Grup içi %	10,0%	90,0%	100,0%
		Mukoza içi %	10,0%	90,0%	50,0%
		Toplam %	5,0%	45,0%	50,0%
	KBS-HBO-Jejunum	Sayı	9	1	10
		Grup içi %	90,0%	10,0%	100,0%
		Mukoza içi %	90,0%	10,0%	50,0%
		Toplam %	45,0%	5,0%	50,0%
Toplam	Sayı	10	10	20	
	Grup içi %	50,0%	50,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	50,0%	50,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,800 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	9,800	1	,002		
Likelihood Ratio	14,723	1	,000		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	12,160	1	,000		
N of Valid Cases ^b	20				

KBS-Jejunum ve KBS-HBO-Jejunum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. KBS-HBO-Jejunum grubunda mukozal incelme görülen örnek sayısında anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,01$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 34. Sham-Kolon ve KBS-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-Kolon	Sayı	10	0	10
		Grup içi %	100,0%	,0%	100,0%
		Mukoza içi %	55,6%	,0%	50,0%
		Toplam %	50,0%	,0%	50,0%
	KBS-Kolon	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	44,4%	100,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
Toplam	Sayı	18	2	20	
	Grup içi %	90,0%	10,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	90,0%	10,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,222 ^a	1	,136		
Continuity Correction ^b	,556	1	,456		
Likelihood Ratio	2,995	1	,084		
Fisher's Exact Test				,474	,237
Linear-by-Linear Association	2,111	1	,146		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-Kolon ve KBS-Kolon grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. Anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,474$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 35. KBS-Kolon ve KBS-HBO-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	KBS-Kolon	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
	KBS-HBO-Kolon	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
Toplam	Sayı	16	4	20	
	Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	80,0%	20,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,709
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases ^b	20				

KBS-Kolon ve KBS-HBO-Kolon grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. Anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 36. Sham-İleum ve Sham-HBO-İleum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-İleum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
	Sham-HBO-İleum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
Toplam	Sayı	16	4	20	
	Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	80,0%	20,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,709
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-İleum ve Sham-HBO-İleum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. Anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 37. Sham-Jejunum ve Sham-HBO-Jejunum gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-Jejunum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
	Sham-HBO-Jejunum	Sayı	8	2	10
		Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%
		Mukoza içi %	50,0%	50,0%	50,0%
		Toplam %	40,0%	10,0%	50,0%
Toplam	Sayı	16	4	20	
	Grup içi %	80,0%	20,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	100,0%	100,0%	
	Toplam %	80,0%	20,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,000 ^a	1	1,000		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,000	1	1,000		
Fisher's Exact Test				1,000	,709
Linear-by-Linear Association	,000	1	1,000		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-Jejunum ve Sham-HBO-Jejunum grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

1. Anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 38. Sham-Kolon ve Sham-HBO-Kolon gruplarının mukozal hasar açısından ki-kare testleri ile değerlendirilmesi

Grup * mukoza Crosstabulation					
			mukoza		Toplam
			normal	incelme	
Grup	Sham-Kolon	Sayı	10	0	10
		Grup içi %	100,0%	,0%	100,0%
		Mukoza içi %	55,6%	,0%	50,0%
		Toplam %	50,0%	,0%	50,0%
	Sham-HBO-Kolon	Sayı	10	0	10
		Grup içi %	100,0%	,0%	100,0%
		Mukoza içi %	55,6%	,0%	50,0%
		Toplam %	50,0%	,0%	50,0%
Toplam	Sayı	20	0	20	
	Grup içi %	100,0%	,0%	100,0%	
	Mukoza içi %	100,0%	,0%	100,0%	
	Toplam %	100,0%	,0%	100,0%	

Ki-Kare Testleri					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,222 ^a	1	,136		
Continuity Correction ^b	,556	1	,456		
Likelihood Ratio	2,995	1	,084		
Fisher's Exact Test				,474	,237
Linear-by-Linear Association	2,111	1	,146		
N of Valid Cases ^b	20				

Sham-Kolon ve Sham-HBO-Kolon grupları arasında mukozal hasar açısından yapılan karşılaştırmada;

Anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,474$).

* $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

KBS, ince barsağın büyük bir kısmının çıkarılarak geçiş zamanının kısalması ya da emilim fonksiyonunun bozulması sonucu oluşan klinik bir durumdur. Yetersiz barsak uzunluğundan ya da özel fonksiyonları olan barsak bölümlerinin kaybindan kaynaklanan ve malabsorpsiyona ait sorunları taşıyan patolojiler zinciri olan KBS, gerek çocuk ve gerekse erişkin hastalarda, çoğu zaman uzun dönem takip ve tedavi gerektiren önemli bir sorundur. Bu sendromda, barsaklardaki emilim yüzeyi azalarak yaşamın devamını sağlayan temel besin maddelerinin canlı organizma tarafından alınamamasına bağlı gastrointestinal ve sistemik değişiklikler söz konusudur (1-4).

Çocuk cerrahisi klinik pratiğinde, KBS ile sonuçlanan çok sayıda hastalık olmakla birlikte, bu sendromun konjenital olarak da görülebileceği bilinmektedir. Yenidoğan döneminde volvulus, gastroşizis, nekrotizan enterokolit ve ince barsak atrezileri başlıca nedenleri oluştururken, daha ileri yaş grubundaki çocuklarda; Crohn hastalığı, ince barsağın dolaşımını bozan patolojilerle birlikte malabsorpsiyon sendromlarında da görülebilmektedir. Barsaklarla ilgili pek çok patolojiyi izleyen ve sık karşılaşılan bir sorun olmasına karşın tedavisi güçlüklerle doludur. Tedavide uzun bir zamana, ciddi bir ekonomik bedele ve hasta ile yakınları için yıpratıcı bir sürece gereksinim vardır. Aynı zamanda bir çok hasta enfeksiyon, malnutrisyon, sepsis ve total parenteral beslenmenin çeşitli karmaşalarıyla kaybedilmektedir. Takip ve tedavisi oldukça güç olan KBS'lu hastaların yaşam süreleri geride kalan barsakların uzunluğu ve adaptasyon yetenekleriyle yakından ilişkilidir (4). İntestinal adaptasyonun ratlarda 24-48 saatte başladığı ve on beşinci günde tamamlandığı Carlo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (6). Carlo ve ark. bir diğer çalışmasında incebarsak rezeksiyonu sonrasında yedinci günde mukozal ağırlığın ve protein içeriğinin arttığını göstermiştir (24). Literatürde benzer çalışmalarda KBS sonrasında intestinal mukozal apoptozisin arttığı ve adaptasyonda önemli rol oynadığı belirtilmiştir (24). Barsakta Aİ ve PCNA artması hücre düzeyinde hızlı döngü olduğunu gösterse de Aİ de artma beklendiği gibi dokuda atrofi ile sonuçlanmaz. Aİ'de artma, doku homeostazi için şarttır ve adaptasyonun önemli aşamalarında birisidir. İntestinal epitel hücreleri vücudun en hızlı proliferen olan hücrelerindedir. Ortalama intestinal hücre yaşam süresi 3-8 gündür (11). Hızlı hücre döngüsü yeterli apoptozis ile desteklenmelidir. Bu durum, intestinal lümende besin

maddelerinin emiliminde kayıp olmamasını, adaptasyona yönelik cevabın kuvvetlenmesini ve bakteriyel bariyer fonksiyonunun korunmasını sağlar (11). Ancak bu görüşe katılmayan araştırmacılar da vardır. Juno ve ark. çalışmasında bax-null ve wild-type masif intestinal rezeksiyon yapılan ratlarda apoptozis ve proliferasyonun benzer oranlarda arttığını göstermiştir (9).

KBS'nda hedeflenen sonuç hastanın enteral yol ile metabolik gereksinimlerini karşılayabilir duruma gelmesidir ve bu gelişme intestinal adaptasyona bağlıdır. Birçok KBS'lu olgu zamana bağlı olarak parenteral beslenmeye ihtiyaç duymadan normal duruma gelebilir. Bu durum, rezeksiyondan sonra adaptasyona yönelik olarak oluşan anatomik ve fizyolojik değişimler sonucu gerçekleşir (1,2,4). İntestinal adaptasyon ratlarda 24-48 saatte başlar ve on beşinci günde tamamlanır (8,25). İnsanlarda ise bu süreç bir yıldan daha uzun sürebilir. Bu nedenle tedavide kullanılacak yöntemlerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

Yeterli doku oksijenasyonu, kan hacmi, doku perfüzyonu, ve arteriyel oksijen saturasyonu ile sağlanmaktadır. Artmış oksijen kaynağı ve basınç yara dokusunda PaO₂'ni arttırmaktadır. Yüksek PaO₂ ve doku oksijen basıncı düzeyleri yara iyileşmesini arttırmaktadır. HBO ise PaO₂ ve doku oksijen basıncı seviyelerinin her ikisini de arttırmaktadır. Bu nedenle HBO'in aynı zamanda doku iyileşmesini arttırması beklenebilir (43,46). Yalnız transeksiyon-anastomoz yaptığımız (sham) minor cerrahi grubunda HBOT'nin iyileşmeye ve adaptasyona olan olumlu etkilerinde yukarıda sözü edilen mekanizmaların rol oynadığını düşünmekteyiz.

İntestinal adaptasyonun apoptozisle doğru orantılı gelişimi çeşitli adaptif maddelerin intestinal sistemde denenmesiyle kanıtlanmıştır. Örneğin Sukhotnik ve ark. KBS oluşturdukları ratlara insülin vermiş ve postoperatif on beşinci günde AI ve intestinal proliferasyonun arttığını göstermiştir (26). Sukhotnik ve ark. bir diğer çalışmada NO prekürsörü arjinin verdiği ratlarda on beşinci günde apoptozisin arttığını ancak intestinal mukozal ağırlığın ve DNA içeriğinin azaldığını belirtmiştir (27). İnsülin ve arjinin dışında pekçok farklı madde kullanılarak KBS'undaki barsak adaptasyonunu arttırmaya yönelik çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Ancak bu maddelerden çok azı klinik olarak kullanılmaktadır (4,15). Bu maddelerin yaygın örneklerinden biri pektin ve soya gibi polisakkaritlerle yapılan deneysel çalışmalardır. Bu çalışmanın temeli intraluminal besin maddelerinin intestinal

adaptasyonu artıran temel bir faktör olduğu bilgisine dayanmaktadır. Çalışmalarda pektin ve soyanın masif barsak rezeksiyonu sonrası adaptif yanıtta artışa yol açtığı görülmüştür (59,60,61,83). Nutrisyonun barsak adaptasyonuna etkilerini araştıran farklı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin; kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) asetat, propionat ve butirat'ın TPN solüsyonu içine eklenmesinin TPN etkileşimli atrofiyi azalttığı ve cerrahi rezeksiyon sonrası yapısal ve fonksiyonel intestinal adaptasyonu stimüle ettiği (53,54,55), SCFA ve lifli besinlerin GLP-2 sekresyonunu artırarak intestinal adaptasyonu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (55,56,57,58). Adaptasyona etkileri araştırılan poliaminlerden olan arginin, putresin, spermidin ve spermin gibi maddelerin de hem normal hem de adaptif mukoza gelişiminde modülatör olarak yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (84). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kolon dışında hem transeksiyon-anastomoz yapılan gruplarda hem de KBS oluşturulan tüm gruplarda HBOT'nin apopitozisi dolayısıyla adaptasyonu artırıcı etkisi olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, apopitozise dayanarak değerlendirilen adaptasyon yeteneğine bakıldığında ince barsakların adaptif yeteneklerinin kolona oranla daha fazla olduğu gözlenmektedir. Dolayısıyla sham grubunda kolon üzerine HBOT'nin olumlu bir etkisinin olmamasını kolonun adaptif yeteneğine bağlamaktayız. Bu sonuç, HBOT'nin özellikle barsak rezeksiyon anastomozu yapılan olgularda, ince barsaklarda ve KBS'nda tüm barsakları ilgilendiren bir adaptif etkiye neden olduğuna işaret etmektedir. Yine sonuçlarımızda görüldüğü şekliyle, KBS oluşturulan gruplardaki ince barsakların kolona göre adaptasyonlarının daha belirgin olması da literatürle uyumludur. Sham gruplarında yani yalnız transeksiyon-anastomoz yapılan gruplarda kendi aralarında apopitotik indeks açısından bir farklılık bulunmaması oluşturulan patolojinin derecesine göre adaptasyonun gereksinim dışı olduğu yorumunu doğurmakta ancak HBOT'nin bu olgularda, kolon dışında, ince barsaklarda olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre; uygulanan cerrahi girişim ne kadar büyükse ya da oluşan patolojiler zinciri ne kadar uzunsu HBOT'nin etkinliği de o derece azalmaktadır. Örneğin; kolon dışındaki sham guruplarında HBOT KBS guruplarına göre apopitozisi dolayısıyla adaptasyonu daha fazla artırmıştır. Kolonda ise bu sonuçların tam tersine rastlanmıştır, yani HBOT adaptasyona olumsuz yansımıştır. Bu durumu kolonun adaptasyon mekanizmalarında ince barsaklara göre gözlemlediğimiz çelişkili yanıtlarına bağlıyoruz.

İntestinal adaptasyon mekanizmalarına yönelik çalışmalarda, pek çok büyüme faktörünün barsak adaptasyon mekanizmaları üzerinde pozitif düzenleyici görev yaptıkları tespit edilmiştir. Bu maddelerin yaygın olarak çalışılanları; GLP-2, Gln, EGF, SCFA, IGF-1 ve retinoidlerdir (69-72). Ayrıca en güçlü enterotrofik hormon olmaya aday olan, primer olarak ileum ve kolondan sentezlenip salgılanan GLP-2'nin; enterosit proliferasyonunu, epitelyal geçirgenliği, besinlerin absorpsiyonunu ve adaptif intestinal gelişimi uyardığı saptanmıştır (62-65). Barsak proliferasyonu açısından bizim çalışmamızda da HBOT ile literatüre uygun sonuçlar alınmıştır. Yalnız transeksiyon-anastomoz yapılan sham gruplarında kolon da dahil olmak üzere HBOT'nin barsak proliferasyonunu artırdığı gözlenmiştir. Bu da HBOT'nin hem apoptozisi artırarak hem de proliferasyonu artırarak barsak operasyonlarında kullanılabilme olasılığını doğurmaktadır. HBOT apoptozis yönünden transeksiyon-anastomoz (sham) gruplarında kolona olumlu etki de bulunmazken, proliferasyon yönünden hem ince barsaklar hem de kolona olumlu etkide bulunmaktadır. Ancak yine de ileum ve jejunumun proliferasyonuna göre kolonunki daha düşük derecede kalmıştır. Bu durumda kolonun adaptif özelliklerinin bir sonucudur. Barsakların proliferasyon yeteneğinin de oluşturulan patolojinin derecesine göre değişim gösterdiğini gözlemledik. Kolon dışında, daha minor bir cerrahi işlem uygulanan sham gruplarında barsak proliferasyonunun, KBS oluşturulan major cerrahi gruplarına göre daha önde olduğunu görmekteyiz. Apoptozis açısından incelediğimiz sonuçlara ait yorumlar, barsak proliferasyonu açısından alınan sonuçlarla da desteklenmektedir. Kısa barsak oluşturulan gruplarda HBOT ile barsak proliferasyonu değerlendirildiğinde proliferasyonun tüm gruplarda arttığı ancak ince barsaklardaki proliferasyonun kolona oranla anlamlı bir şekilde fazla olduğu görülmektedir. Böylece ince barsakların adaptif özelliklerinin kolona oranla fazla olduğu gerçeği literatüre uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar rhGH ve Glutamin ile yapılan bir çalışmada alınmıştır. Bu çalışmada rhGH ve Gln'nin ince barsakta sinerjistik bir etkileşimle proliferatif aktiviteyi ve dolayısıyla intestinal adaptasyonu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (66).

Büyüme faktörlerinin gastrointestinal hücre proliferasyonundaki rolünü araştıran birtakım çalışmaların ardından (68), EGF'nin de gastrointestinal sistemde

patent bir proliferasyon stimülatörü olduğunu gösterilmiştir (67). Başka bir çalışmada ise vitamin A yetersizliğinde intestinal hücrelerde proliferasyonun ve dolayısıyla intestinal adaptasyonun azaldığı gösterilmiştir (73). Bir diğer büyüme faktörü olan IGF-1'in, karaciğer ve barsakta sentezlenip, TPN tedavisi, intestinal rezeksiyon ve radyasyon tedavisi gibi durumlarda intestinal gelişmeyi stimüle ettiği ve ince barsak uzunluğunu, ağırlığını ve kript hücre proliferasyonunu arttırdığı literatürde gösterilmiştir (74-77).

Drozdowski ve ark., masif ince barsak rezeksiyonu sonrasında geçici bir süre hipotiroidizm tablosu oluştuğu gerçeğinden ve ratlarda tiroid hormon uygulamasının villus yüksekliğinde, kript derinliğinde ve proliferatif süreçte artışa yol açtığı sonucundan hareketle glukokortikoidlerin tiroid sitümulan hormon, katekolaminler ve büyüme hormonu üzerine olan aditif etkileri nedeniyle multimodal KBS tedavi protokolünde yer alması açısından araştırılmasını önermişlerdir (78,79). Benzer histopatolojik bulgularla birlikte bizim çalışmamızda da HBOT, kolon dışında, barsaklarda mukozal hasarı azaltıcı etki göstermiştir. Bu olumlu etki özellikle barsak operasyonu geçiren ve masif barsak rezeksiyonu sonrası oluşan KBS'lu olgularda adaptasyona yardımcı olacağı düşünülmektedir. Mukozal hasar da yukarıda sözünü ettiğimiz bulgularla paralellik göstererek transeksiyon-anastomoz uygulanan (sham) gruplarda, masif barsak rezeksiyonu yapılan KBS'lu deneklere oranla daha az olduğu görülmektedir.

Son dönemlerde intestinal adaptasyon üzerine etkisi olan faktörler üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. KBS'unda proliferasyonu uyaran faktörlerle birlikte apoptozis de artar. Bu adaptasyon sürecinde intestinal hücrelerin döngüsü için gereklidir. Genellikle kabul gören görüş, KBS'unda geride kalan barsağın uzunluğu ve kalan barsak segmentinin niteliğinin de adaptasyonda önemli rol oynadığıdır. Adaptasyon bakımından literatürün genellikle desteklediği görüş ileumun daha önde olduğu yönündedir, ancak bizim çalışmamızda jejunumun, kolon ve ileuma göre proliferasyon yönünden daha önde olduğu gözlenmektedir. Sukhotnik çalışmasında KBS'lu ratlarda ileal AI'in en yüksek olduğunu; jejunal AI'in ise kontrol grubun göre anlamlı olarak yüksek olmadığını belirtmiştir (25). Bu çalışmada jejunumun

adaptif kapasitesinin daha fazla olduğu sonucu literatürdeki diğer çalışmalarla çelişmektedir (1,4,15,85,86,87).

Masif incebarsak rezeksiyonundan sonra barsak adaptasyonunun hücrel ve moleküler mekanizmaları ve KBS'nun patofizyolojisini anlamada son zamanlarda epeyce ilerleme kaydedilmesine karşın, yanıtlanan sorulardan daha çok yanıtız soru ve sorunlar ortaya çıkmıştır. Değişik proadaptif faktörlerin uygulanmasından sonra besin emilmesinin hücrel ve moleküler mekanizmalarının tespiti, barsak adaptasyonu sırasında hücre çoğalması ve apoptozis mekanizmalarını açıklamak, barsak rezeksiyonundan sonra barsak büyümesini hızlandıracak yeni faktörleri saptamak ve değişik faktörlerin kombinasyonlarının klinik yararını değerlendirmek için yeni çalışmaların yapılması gerekliliği açıktır.

HBOT mevcut kullanım alanlarına ek olarak peptik ulkus, peritonit, brid ileus gibi gastrointestinal sistem patolojilerinde de kullanılmaktadır (44,45,46). HBO'nun intestinal sistem üzerine olan olumlu etkilerinin mekanizması řu şekilde açıklanmaktadır: HBO tedavisi, barsak içi gaz hacmini azaltarak, barsak villusları üzerine lümen içi gaz hacminin oluşturduğu mekanik bası etkisinin azalmasını sağlamaktadır. HBO tedavisinin doku düzeyi oksijen basıncını arttırması vazokonstrüksiyona neden olmakta, böylece barsak dokusunun oksijen ihtiyacı karşılanırken, vazokonstrüksiyon ile ödem gerilemektedir. HBO tedavisi ile verilen yüksek basınçlı oksijen, distansiyonu azalttığı için oluşabilecek hipoksi de azalır. Bu da hipoksinin etkisi ile artan epitel altı açılmayı daha düşük seviyelerde tutmakta, barsak villus yapılarında oluşacak morfolojik değişiklikleri en aza indirmektedir (44-46). Çalışmamız; HBOT'nin KBS'lu ratların ileum ve jejunumlarındaki mukozal hasarı azalttığını göstererek bu bilgileri desteklemektedir.

Hamzaoğlu ve ark. normal ve iskemik kolon anastomoz iyileşmesine postoperatif HBO tedavisinin etkilerini araştırmışlar; normal kolon anastomozunda patlama basıncı ve hidroksprolin değerlerindeki artışı anlamlı olarak, iskemik kolon anastomozunda ise patlama basıncı değerlerindeki artışı anlamlı bulunurken, hidroksprolin değerlerindeki artışı anlamlı bulmadıklarını belirtmişlerdir. Sonuç olarak postoperatif HBO tedavisinin kolon anastomoz iyileşmesini arttırdığı

saptamışlardır (46). Ancak bizim çalışmamızda; HBOT'nin sham grubunda etkisinin olmadığı, kısa barsak oluşturulan grupta olumsuz etkisi olduğu, mukozal hasar açısından etkisinin olmadığı ve sadece proliferasyon bakımından olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Biz bu durumu adaptasyon açısından kolonun ince barsaklarla farklı özelliklere sahip olmasına bağlamaktayız.

Masif kısa barsak rezeksiyonu yapılacak olan ve daha önce yaşama ihtimali olmayan birçok yenidoğan bebek, çocuk ve yetişkin için, KBS ile ilgili araştırmalardaki ilerlemeler hayat kurtarıcı olacaktır. Aynı zamanda bu konudaki ilerlemeler, morbiditeyi düşürmede ve bu hastaların ve ailelerin yaşam kalitesini arttırmada önemli bir rol oynayacaktır.

Sonuç olarak HBO tedavisinin, barsak transeksiyon-anastomozunda (sham grubu) gözlenen olumlu etkileri nedeniyle her türlü barsak rezeksiyon-anastomoz ve diğer gastrointestinal cerrahi girişimlerinde yardımcı tedavi olarak yer almasına ilişkin daha geniş invitro ve invivo çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız. Kısa Barsak Sendromu oluşturulan gruplardaki adaptasyona olumlu etkileri nedeniyle yardımcı tedavi aracı olarak HBOT'nin ana tedavilere eklenebileceğini önermekteyiz. Mukozal hasarı önleyici etkileri nedeniyle her türlü GİS patolojisinde kullanımına yönelik çalışmaların yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. HBOT'nin pediatrik kullanımı ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

Hiperbarik oksijen tedavisinin KBS oluşturulan ratlar intestinal adaptasyon üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Sham kolon dışındaki Sham gruplarında HBOT, apoptozisi ve dolayısıyla adaptasyonu arttırıcı etki göstermiştir. Bu durum HBOT'nin barsak transeksiyon-anastomoz uygulamalarında olumlu etkisini göstermektedir.
2. Sham gruplarının apoptotik indeksleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
3. HBOT'nin Sham-İleum ve Sham-Jejunum gruplarındaki apoptotik etkisi Sham-Kolon grubuna göre daha fazladır. Böylece barsak transeksiyon-anastomoz uygulamalarında ileum ve jejunumun adaptasyonunun kolon grubuna göre daha fazla olduğu ya da HBOT'nin olumlu etkilerinin kolona göre bu barsak kısımlarında daha fazla olduğu düşünülmektedir.
4. HBOT'nin Sham-İleum grubundaki apoptotik etkisi KBS-İleum grubuna göre daha fazladır. Sham grubunun yalnız transeksiyon-anastomozu ifade etmesi, kısa barsak oluşturulan grubun ise hem daha major bir cerrahi hem de daha ağır bir patolojik tabloya sahip olmasının HBOT'nin adaptasyonu Sham grubu lehine daha fazla artırmak şeklinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.
5. HBOT'nin Sham-Jejunum grubundaki apoptotik etkisi KBS-Jejunum grubuna göre daha fazladır. İleum grubunda olduğu gibi sham grubunun yalnız transeksiyon-anastomozu ifade etmesi, kısa barsak oluşturulan grubun ise hem daha major bir cerrahi hem de daha ağır bir patolojik tabloya sahip olmasının HBOT'nin adaptasyonu Sham grubu lehine daha fazla artırmak şeklinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.
6. HBOT'nin Sham-Kolon grubundaki apoptotik etkisi KBS-Kolon grubuna göre daha azdır. Kolon grubunda HBOT'nin etkileri ince barsaklardaki görülen etkilerinin tersine oluşmuştur, yani adaptasyona olumsuz olarak yansımıştır.

7. KBS gruplarında HBOT, apoptozisi ve dolayısıyla adaptasyonu arttırıcı etki göstermiştir.
8. KBS-İleum ve KBS-Jejunum gruplarının apoptotik indeksleri KBS-Kolon grubuna göre daha fazladır. Bu durum kısa barsak oluşturulan guruplarda tıpkı yalnız transeksiyon anastomoz yapılan sham guruplarında olduğu gibi kolona oranla adaptasyonlarının daha önde olduğunu düşündürmektedir.
9. Sham gruplarında HBOT, proliferasyonu ve dolayısıyla adaptasyonu arttırıcı etki göstermiştir. Barsak transeksiyon-anastomoz yapılan deneklerde (sham gurupları) adaptasyonda HBOT'nin olumlu etkisi olduğu görülmüştür.
10. Sham-İleum ve Sham-Jejunum gruplarındaki proliferasyon yeteneği Sham-Kolon grubuna göre daha fazladır. Yalnızca barsak transeksiyon-anastomoz yapılan deneklerde (sham gurupları) adaptasyon yeteneği ince barsaklarda kolona göre daha fazladır.
11. Sham-İleum grubundaki proliferasyon yeteneği KBS-İleum grubuna göre daha fazladır. Transeksiyon-anastomoz yapılan olgulara göre kısa barsak oluşturulmasının yarattığı patolojik sorunlar zinciri ve uygulanan cerrahi işlemin büyüklüğünün proliferasyon yeteneği ve dolayısıyla adaptasyon yeteneği açısından iki gurup arasında böylesi bir fark yarattığı düşüncesindeyiz.
12. HBOT'nin Sham-İleum ve Sham-Jejunum gruplarındaki proliferatif etkisi Sham-Kolon grubuna göre daha fazladır. Görülüyor ki HBOT, ince barsaklar üzerinde kolona göre proliferasyonu arttırmak yönünden daha etkili olmuştur.
13. KBS gruplarında HBOT, proliferasyonu ve dolayısıyla adaptasyonu arttırıcı etki göstermiştir.
14. Sham-Jejunum grubunun proliferasyon yeteneği KBS-Jejunum grubuna göre daha fazladır. İleum'a benzer şekilde jejunumda da transeksiyon-anastomoz yapılan deneklere göre kısa barsak oluşturulmasının yarattığı

patolojik sorunlar zinciri ve uygulanan cerrahi işlemin büyüklüğünün, proliferasyon yeteneği ve dolayısıyla adaptasyon yeteneği açısından iki grup arasında böylesi bir fark yarattığı düşüncesindeyiz.

15. KBS-İleum ve KBS-Kolon gruplarına göre daha fazladır. Kısa barsak oluşturulmuş ratlarda HBOT'den bağımsız olarak jejunum'un adaptasyonunun ileum ve kolona göre daha fazla olduğu görülmektedir.
16. KBS-İleum ve KBS-İleum ve KBS-Jejunum gruplarında mukozal hasar açısından Sham gruplarına göre anlamlı bir artış gözlenmiştir.
17. KBS-Kolon ve Sham-Kolon grupları arasında mukozal hasar açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İnce barsakların aksine kolonda, kısa barsak oluşturulmasının mukozal hasar yönünden olumsuz etkileri gözlenmemektedir.
18. HBOT KBS-İleum ve KBS-Jejunum gruplarında mukozal hasar düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur.
19. HBOT KBS-Kolon grubunda mukozal hasar düzeyinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. HBOT'nin ince barsakların aksine kolonda mukozal hasarı azaltmaya yönelik anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

ÖZET

Kısa Barsak Sendromu Oluşturulan Ratlarda Hiperbarik Oksijen Tedavisinin İntestinal Adaptasyon Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Yetersiz barsak uzunluğundan ya da özel fonksiyonları olan barsak bölümlerinin kaybından kaynaklanan ve malabsorpsiyona ait sorunları taşıyan patolojiler zinciri olan kısa barsak sendromu (KBS), gerek çocuk ve gerekse erişkin hastalarda, çoğu zaman uzun dönem takip ve tedavi gerektiren önemli bir sorundur. Bu sendromda barsaklardaki emilim yüzeyi azalarak yaşamı devam ettirici temel besin maddelerinin canlı organizma tarafından alınamamasına bağlı birbiri ile ilişkili gastrointestinal ve sistemik değişiklikler söz konusudur. KBS'lu hastaların yaşam süreleri ve beslenmeleri geride kalan barsakların uzunluğu ve adaptasyon yetenekleriyle yakından ilişkilidir. Bu tezin amacı, kısa barsak sendromu oluşturulan ratlarda hiperbarik oksijen tedavisinin intestinal adaptasyon üzerindeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla toplam 40 adet wistar rat, sham operasyonu (laparotomi + transeksiyon/anastomoz) yapılan grup ve deneysel olarak kısa barsak sendromu oluşturulan grup olarak sınıflandırıldı. Her bir grup kendi içinde hiperbarik oksijen tedavisi verilen / verilmeyen gruplar olarak sınıflandırıldı. Postoperatif 3. gün başlanan hiperbarik oksijen tedavisi; 4 gün boyunca, %100 oksijen 2.8 atm basınçta, günde 2 defa 90 dakika uygulandı. Postoperatif 7. günde rezeksiyon yapılarak ileum, jejunum, kolon örnekleri %10 formalin içinde korundular.

Jejunum, ileum ve kolon preparatları; proliferasyon indeksi, apoptozis indeksi ve mukozal hasarın derecesi açısından değerlendirildi. İstatistiksel analiz Tanımlayıcı İstatistiksel Testler, OneWay-ANOVA ve Ki-Kare testleriyle yapıldı.

Günümüzde medikal ve cerrahi tedaviye alternatif çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir. Bu tedavilerde hedeflenen sonuç hastanın enteral yol ile metabolik gereksinimlerini karşılayabilir duruma gelmesidir ve bu da intestinal adaptasyona bağlıdır. Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada HBOT intestinal adaptasyonu olumlu olarak etkilemiştir ve KBS'lu olgularda yardımcı tedavi aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kısa Barsak Sendromu, İntestinal Adaptasyon, Hiperbarik Oksijen Tedavisi.

SUMMARY

The Affect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Intestinal Adaptation in Rats with Short Bowel Syndrome

Short bowel syndrome (SBS), which is caused by inadequate bowel length or loss of the bowel sections with special function, is the chain of pathologies containing malabsorption problems. It is a serious problem that often requires long term follow-up and treatment for both children and adults. In this syndrome, there are interrelated gastrointestinal and systemic changes due to decreased intestinal absorption surface that causes deficiency of vital nutritional elements in live organism. It is obvious that survival and nutrition are dependent on bowel length and intestinal adaptation in patients with SBS. The aim of this thesis is to investigate effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on intestinal adaptation in rats with SBS.

For this purpose, 40 Wistar albino rats were divided into two groups as sham-operated (laparotomy plus transection/anastomosis) and short bowel, and two subgroups were identified for each group as given hyperbaric oxygen therapy (HBOT) or not given. HBOT, which was started on the postoperative 3rd day, was applied with 100% oxygen at 2.8 ATA pressure 2 times a day for 90 minutes for 4 days. Sacrificiation was performed on the postoperative 7th day, and jejunal, ileal and colonic specimens were obtained from all groups and then all of the specimens were put into 100% formaline solution. Histopathological investigations were performed to evaluate proliferation index, apoptosis index and degree of intestinal mucosal damage. Statistical analyzes were made by descriptive statistical tests, one-way ANOVA and Chi-Square tests.

Today, various treatment methods are being tested in addition to conventional medical and surgical treatment for SBS. The expected result of such studies is to gain ability to provide metabolic necessity of the patients via enteral nutrition which is dependent on intestinal adaptation. In conclusion, HBOT has a positive effect on intestinal adaptation in our study; we suggest that HBOT may be used as an alternative treatment method in patients with SBS.

Keywords: Short Bowel Syndrome, Intestinal Adaptation, Hyperbaric Oxygen Therapy.

KAYNAKLAR

1. Carlo FM, Cornelis HC. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *Journal of Surgery* 2002;72: 229–36
2. Georgeson KE, O'Neill, Rowe MI, Grosfeld J, Fonkalsrud E, Coran AG. Short bowel syndrome in *Pediatric Surgery*. Mosby Year Book 1995, p536-41
3. O'Neil J, Grosfeld J, Coran A, Caldamone A. Short Bowel Syndrome. *Principles of Pediatric Surgery*, Mosby Year Book 2004;p519-26
4. Rowe MI, Coran AG, Grosfeld J. Short bowel syndrome, in *Essentials of Pediatric Surgery*, Mosby Year Book 1995;536-41
5. Aslan A, Izgut-Uysal N, Boneval C, Melikoglu M. Does massive proximal small bowel resection influence prostaglandin E2 synthesis in the stomach and ileum during adaptive process in rats? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;71:111-16 5
6. Carlo FM, Cornelis HC, Nicolaas EP, Heineman E. Intestinal function and metabolism in the early adaptive phase after massive small bowel resection in the rat. *Journal of Pediatric Surgery* 2001;36:1746-51
7. Russel JJ, Andrew WK, Sherri AP. Preventing enterocyte apoptosis after massive small bowel resection does not enhance adaptation of the intestinal mucosa. *Journal of Pediatric Surgery* 2004;39:907-11
8. Sigalet DL, Martin GR, Sabo E. Mechanisms underlying intestinal adaptation after massive intestinal resection in the rat. *J. Pediatr Surg* 1998;33:889-92 8
9. Juno RJ, Knott AW, Profitt SA. Preventing enterocyte apoptosis after massive small bowel resection does not enhance adaptation of the intestinal mucosa. *Journal of Pediatric Surgery* 2000;39:907–911
10. Lawrence ES, Frederick H, Christopher JK. Bax is required for increased enterocyte apoptosis after massive small bowel resection. *Surgery* 2000;128: 165-70
11. Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA, Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *Journal of Gastroenterology* 2000;15:109-20
12. Russell JJ, Andrew WK, Marcus DJ. Characterization of small bowel resection and intestinal adaptation in germ-free rats. *Surgery* 2003;134:582-90
13. Warner BW, Ziegler MM: Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. *Ped Clin North America* 1993;40:1335-50
14. Kaufman SS, Loseke AC, Lupo JV. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery* 1997;131: 356-61
15. Vandehoof JA, Langnas AN: Short bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997;113:1767-78

16. Robinson MK, Ziegler TR, Wilmore DW: Overview of intestinal adaptation and its stimulation. *Eur Journal of Pediatric Surgery* 1999;9:200-06
17. Watanapa P, Egan M, Deprez PH. Role of cholecystokinin in pancreatic adaptation to massive enterectomy. *Gut* 1992;32:642-56
18. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57
19. Cooper GM. Programmed cell death. *The cell in: Cooper GM Chapter 14. Washington: ASM Pres 1994; 592-6*
20. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-62
21. Cooper A, Floyd TS, Ross AJ, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short bowel syndrome acquired in infancy: An update. *Journal of Pediatric Surgery* 1984;19:711-8
22. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1998;228:518-27
23. Akın ML, Uluutku, H, Erenoğlu C, Ilicak EN, Elbüken E, Erdemoğlu A, Çelenk T. Hyperbaric Oxygen Ameliorates Bacterial Translocation in Rats with Mechanical Intestinal Obstruction. *Distal Colon Rectum* 2002;45:967-972
24. Carlo FM, Femke EP, David MH. The role of apoptosis during intestinal adaptation after small bowel resection. *Journal of Pediatric Surgery* 2000;35: 20-24
25. Sukhotnik I, Yakirevich E, Coran AG. Lipopolisaccharide endotoxemia reduces cell proliferation and decreases enterocyte apoptosis during intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2002;18:615-19
26. Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R, Shehadeh N, Bejar J, Hirsh M, et al. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2005;21:132-7
27. Sukhotnik I, Mogilner JG, Lerner A, Coran AG, Lurie M, Miselevich I, et al. Parenteral arginine impairs intestinal adaptation following massive small bowel resection in a rat model. *Pediatr Surg Int* 2005;21:460-65
28. Abreu MT, Palladino AA, Arnold ET, Kwon RS, McRoberts JA. Modulation of barrier function during Fas-mediated apoptosis in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2000;119:1524-36
29. Andrew WK, Russell JJ, Marcus DJ, Yufang Z, Sherri AP, Janice CT. EGF receptor signaling affects bcl-2 family gene expression and apoptosis after massive small bowel resection. *Journal of Pediatric Surgery* 2003;38:875-80
30. Bateman AC, Turner SM, Thomas KSA, McCrudden PR, Fine DR, Johnson PA. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis: evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function. *Gut* 2002;50:542-48

31. Contreras JL, Bilbao G, Smyth CA, Xiang XL, Eckhoff DE, Jenkins SM, et al. Cytoprotection of pancreatic islets before and soon after transplantation by gene transfer of the anti-apoptotic Bcl-2 gene. *Transplantation* 2001;71:1015-23
32. C. Stock, M. Aprahamian, E. Lhoste. Pancreatic hyperplasia after small bowel resection in the rat: Dissociation from endogenous gastrin levels. *Digestion* 1984;29: 223-30
33. Gelinias MD, Morin CL, Morisset J. Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resection in rats. *Journal of Physiology* 1982;322:71-82
34. Haegel P, Stock C, Marescaux J. Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat. *Gut* 1981;22:207-12
35. Jouni L, Mikko PP, Jorma HJ. Mucosal expression of p21, p27, p53, Bcl-2, and bax after small bowel resection and autotransplantation in pigs. *Pediatr Surg Int* 2005;21:51–355
36. Negoescu A, Robert C, Lorimier Ph. TUNEL Apoptotic cell detection in archived paraffin-embedded tissues. *Biochemica* 1998;3:36-41
37. Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2004;39:335-39
38. Watanapa P, Egan M, Deprez PH. Role of cholecystokinin in pancreatic adaptation to massive enterectomy. *Gut* 1992;33:959-64
39. Welters CF, Piersma FE, Hockenbery DM. The role of apoptosis during intestinal adaptation after small bowel resection. *Journal of Pediatric Surgery* 2000;35:20-24
40. Fowler CL, Pokorny WJ: *The Short Bowel Syndrome: Abdominal Surgery of Infancy and Childhood*. Donnellan WL. Harwood Academic publishers, Luxembourg, 2001, S: 44/1-44/25
41. Jain KK. *The History of Hyperbaric Medicine*. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Chapt. 1, 2nd Revised Edition. Scatle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1996;3-9
42. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Baston E. Hyperbaric Oxygen Therapy. *JAMA* 1990;263-2216-2220
43. Jain KK. *Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation*. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Chapt. 2, 2nd Revised Edition. Seatler, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers, 1996;11-25
44. Cianci P, Sato R. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Thermal Burns: A Review. *Burns* 1994;20:5-14
45. Gadd MA, Ciellan DSM, Neuman TS, Hansbrough JF. Effect of Hyperbaric Oxygen on Murine Neutrophil and T-Lymphocyte Functions. *Critical Care Medicine* 1990;18:974-979
46. Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T, Aydın S, Şahin DA, Çarkman S, Sarıyar M, Alemdaroğlu K. The Effects of Hyperbaric Oxygen on Normal and Ischemic Colon Anastomoses. *The American Journal of Surgery* 1998;176:458-461

47. Hammerlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygen, In: *Hyperbaric Medicine Practice* Ed: Kindwall E, Best Publishing Company, Arizona 1995;17-32
48. Grim PS, Gotlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric Oxygen Therapy. *Jama* 1990;16;2216-2220
49. Högström H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture Technique and Early Breaking Strength of Intestinal Anastomoses and Laparotomy Wounds. *Acta Chir Scand* 1985;151:441-443
50. Acott C. A brief history of diving and decompression illness. *South Pacific Underwater Medicine Society Journal* 1999;29(2)
51. Henshaw IN, Simpson A. *Compressed Air as a Therapeutic Agent in the Treatment of Consumption, Asthma, Chronic Bronchitis and Other Diseases* Edinburgh: Sutherland and Knox; 1857.
52. *Hyperbaric Medicine Practice*, Kindwall and Whelan, Best Publishing Co, 1999;128-132
53. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ, Hastings J, Rombeau JL, Settle RG. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small-bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1990;51:685-689
54. Rolandelli RH, Bliss DZ, Hastings J, Rombeau JL, Settle RG. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acids: effect on the small-bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1992;55:634-645
55. 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
56. Tappenden KA, Thomson AB, Wild GE, McBurney MI. Shortchain fatty acids increase proglucagon and ornithine decarboxylase messenger RNAs after intestinal resection in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:357-362
57. Tappenden KA, Drozdowski LA, Thomson AB, McBurney MI. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition alters intestinal structure, glucose transporter 2 (GLUT2) mRNA and protein, and proglucagon mRNA abundance in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1998;68:118-125
58. Drozdowski LA, Dixon WT, McBurney MI, Thomson AB. Short-chain fatty acids and total parenteral nutrition affect intestinal gene expression. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:145-150
59. Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J and Peters TJ. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 1976;70: 712-719
60. Ford WD, Boelhouwer RU, King WW de Vries JE, Ross JS and Malt RA. Total parenteral nutrition inhibits intestinal adaptive hyperplasia in young rats: reversal by feeding. *Surgery* 1984;96: 527-534
61. Morin CL, Ling V, and Van Caillie M. Role of oral intake on intestinal adaptation after small bowel resection in growing rats. *Pediatr Res* 1978;12: 268-271

62. Burrin DG, Stoll B, Jiang R, Petersen Y, Elnif J, Buddington RK, Schmidt M, Holst JJ, Hartmann B, and Sangild PT. GLP-2 stimulates intestinal growth in premature TPN-fed pigs by suppressing proteolysis and apoptosis. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 2000;279: G1249–G1256
63. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122: 531–544
64. Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, and Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 275:1998;G911–G921
65. Tsai CH, Hill M, Asa SL, Brubaker PL, and Drucker DJ. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol, Endocrinol Metab* 1997;273: E77–E84
66. Gu Y, Wu Z H, Xie J X, Jin D Y, Zhuo H C. Effects of growth hormone and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. *Clin Nutrition* 2001;20:159- 166
67. Michael A, Helmrath, Cathy E. Shin. The EGF\EGF-Receptor Axis Modulates Enterocyte Apoptosis during Intestinal Adaptation. *Journal Of Surgical Research* 1998;77:17–22
68. Alison, M. R., and Sarraf, C. E. The role of growth factors in gastrointestinal cell proliferation. *Cell Biol Int* 1994;18:1
69. Baksheev L and Fuller PJ. Humoral factors in intestinal adaptation. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:401–405
70. Drucker DJ. Gut adaptation and the glucagon-like peptides. *Gut* 2002;50:428–435
71. Swartz-Basile DA, Rubin DC, and Levin MS. Vitamin A status modulates intestinal adaptation after partial small bowel resection. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:81–88
72. Wang JL, Swartz-Basile DA, Rubin DC, and Levin MS. Retinoic acid stimulates early cellular proliferation in the adapting remnant rat small intestine after partial resection. *J Nutr* 1997;127:1297–1303
73. Deborah A. Swartz-Basile, Lihua Wang, Yuzhu Tang,, *Am J Physiol, Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:424-432
74. Chen K, Nezu R, Wasa M, Sando K, Kamata S, Takagi Y, Okada A. Insulin-like growth factor-1 modulation of intestinal epithelial cell restitution. *J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:S89-S92
75. Lund PK. Molecular basis of intestinal adaptation: the role of the insulin-like growth factor system. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:18-36
76. Wang J, Niu W, Nikiforov Y, Naito S, Chernausk S, Witte D, LeRoith D, Strauch A, Fagin JA. Targeted overexpression of IGF-I evokes distinct patterns of organ remodeling in smooth muscle cell tissue beds of transgenic mice. *J Clin Invest* 1997;100: 1425-1439

77. Vanderhoof JA, McCusker RH, Clark R, Mohammadpour H, Blackwood DJ, Harty RF, Park JH. Truncated and native insulin like growth factor I enhance mucosal adaptation after jejunoileal resection. *Gastroenterology* 1992;102:1949-1956
78. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine. *World J Gastroenterol* 2009;15:385-406
79. Yuksel O, Tatlicioglu E, Poyraz A. Effects of thyroid hormone on the adaptation in short bowel syndrome. *J Surg Res* 2009;155:116-24
80. Kiely JM, Noh JH, Pitt HA. Impaired intestinal cell proliferation and cell death in leptin-deficient obese mice. *J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:30-5
81. Sukhotnik I, Vadasz Z, Coran AG. Effect of leptin on intestinal re-growth following massive small bowel resection in rat. *Pediatr Surg Int* 2006;22:9-15
82. Sukhotnik I, Shiloni E, Mogilner J. Effect of sex and sex hormones on structural intestinal adaptation after massive small bowel resection in rats. *J Pediatr Surg* 2005;40:489-95
83. Michail S, Mohammadpour M, Park JH, Vanderhoof JA. Soy-polysacchride-supplemented soy formula enhances mucosal disaccharidase levels following massive small intestinal resection in rats. *J Pediatr Gastroentero Nutr* 1997;24:140-145
84. Hosomi M, Stace NH, Lirussi F, Smith SM, Murphy GM, Dowling RH. Role of polyamines in intestinal adaptation in the rat. *Eur J Clin Invest* 1987;28: 95-101
85. Robinson MK, Ziegler TR, Wilmore DW. Overview of intestinal adaptation and its stimulation. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:200-206
86. Wasa M, Takagi Y, Sando K, et al. Intestinal adaptation in paediatric patients with short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:207-209
87. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in short-bowel syndrome. Reassessing old limits. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1069-1071