

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOTAL GASTREKTOMİNİN SIÇAN SİNDİRİM
KANALI MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Serpil ÜNVER SARAYDIN

DOKTORA TEZİ

103258

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel KOPTAGEL**

**Sivas
Kasım 2001**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05. 01. 1984 tarihli toplantısında kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın, yürütülmesi, sonuçlandırılması ve değerlendirilmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam;

Prof. Dr. Emel KOPTAGEL'e,

Deneysel çalışmalarım boyunca desteklerini gördüğüm ve deneyimlerinden yararlandığım Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalının emeklerini esirgemeyen değerli hocalarım;

Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY ve

Prof. Dr. Bilge ONARLIOĞLU'na,

Çalışmalarım boyunca bana her türlü konuda yardımcı olan;

Y. Doç. Dr. H. Eray BULUT,

Y. Doç. Dr. Celal KALOĞLU ve

Teknisyen Kazım KAYA'ya ,

Deneysel çalışmalarımda sıçanlara total gastrektomi uygulanmasında bana çok yardımcı olan;

Veteriner Hekim Yücel YALMAN'a,

Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarından;

Uzman Cemal ÇERİ ve

Teknisyen Mehmet ERTEMUR'a,

Tezim boyunca desteklerini esirgemeyen ve kinetik değerlendirmeleri yapan eşim, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi,

Doç. Dr. Dursun SARAYDIN'a,

Beni büyük bir anlayış ve sabırla bekleyen Kızım;

Gizem Deniz SARAYDIN'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Serpil ÜNVER SARAYDIN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	II
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. SİNDİRİM SİSTEMİ	3
2.1.1. ÖZOFAGUS	3
2.1.2. MİDE	3
2.1.3. İNCE VE KALIN BARSAKLAR	6
2.2. İMMÜN SİSTEM	11
2.3. SİNDİRİM KANALININ İNNERVASYONU	12
2.4. SİNDİRİM KANALININ SEKRESYON FONKSİYONLARI	12
2.4.1. ÖZOFAGUS SEKRESYONU	13
2.4.2. MİDE SEKRESYONU	13
2.4.3. İNCE BARSAK SEKRESYONLARI	14
2.4.4. KALIN BARSAK SEKRESYONLARI	15
3. GASTREKTOMİ	16
4. MATERYAL VE METOD	18
4.1. DENEYSEL TEKNİK	18
4.1.1. IŞIK MİKROSKOPİ	19
4.1.2. ELEKTRON MİKROSKOPİ	19
4.1.3. İMMÜNOHİSTOKİMYA	19
5. BULGULAR	21
5.1. MAKROSKOPİK BULGULAR	21
5.2. MİKROSKOPİK BULGULAR	24
5.2.1. DUODENUM	24
5.2.1.1. KONTROL GRUBU	24
5.2.1.2. DENEY GRUBU I	30
5.2.1.3. DENEY GRUBU II	38

5.2.2 JEJUNUM	51
5.2.2.1. KONTROL GRUBU	51
5.2.2.2. DENEY GRUBU I	55
5.2.2.3. DENEY GRUBU II	60
5.2.3. İLEUM	69
5.2.3.1. KONTROL GRUBU	69
5.2.3.2.DENEY GRUBU I	74
5.2.3.3. DENEY GRUBU II	79
5.2.4. KOLON	85
5.2.4.1. KONTROL GRUBU	85
5.2.4.2. DENEY GRUBU I	91
5.2.4.3. DENEY GRUBU II	96
6. TARTIŞMA	102
7. DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ	113
ÖZET	121
SUMMARY	122
ÖZGEÇMİŞ	123

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1997 yılı verilerine göre 1996'da 10 milyondan fazla insan kansere yakalanmış ve 6 milyondan fazla kişi de bu hastalıktan ölmüştür. Diğer bazı ölümcül hastalıkların yavaş eliminasyonu, artan yaşam beklentisiyle birleştiğinde, kansere yakalanma riskinin gittikçe arttığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Mide kanseri dünyada ikinci önemli ölüm nedenidir. 1980'li yıllarda 750 000 hastaya mide kanseri tanısı konmuş bunların 600 000'i mide kanserinden ölmüştür.

Ülkemizde kanser 1981 yılında bildirim zorunlu hastalıklar listesine alındığından gerçek rakamlar bilinmemekle birlikte eldeki bazı rakamlarla tahminler yapılabilmektedir. Kanser, 1960-1965 yıllarında kalp-damar hastalıkları ve bulaşıcı hastalıklardan sonra üçüncü sırada iken 1975-1980 yıllarında kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükselmiştir. İl ve ilçe kaynaklı verilere göre yüz bin nüfusta 60-65 kişinin kanserden öldüğü bilinmektedir. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığının 1991 yılı verilerine göre 1980'li yıllarda Türkiye'de mide kanserinin görülme sıklığı erkeklerde %12,5 kadınlarda %14,4 ile bronş-akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir (1).

Mide kanserlerinde en sık kullanılan tedavi şekli gastrektomidir. Gastrektomi, gastrik adenokarsinomlar, mide kökenli primer gastrik lenfomalar ve gastrik sarkomalardan başka aşırı kilo ve kardiyak lezyonların tedavisi gibi durumlarda da uygulanmaktadır (2). Mide kanserlerinin en yaygın türü olan adenokarsinomlarda total ya da subtotal olarak uygulanan gastrektomi en sık kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir ve böylelikle mide kanserine yakalanmış hastaların hayatta kalma şansları artırılmaktadır.

Birçok fonksiyonu olan mide, protein sindirimi için hidroklorik asit ve pepsinojen, B12 vitamininin ileumda absorpsiyonu için intrinsik faktör, kalsiyum absorpsiyonu için de gastrin salgılayan bezleri içermektedir (3). Total gastrektomi sonrası beslenme, metabolik ve hormonal bozukluklar gelişmektedir. Bunlarla ilgili olarak çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır (4-7).

Mide, vücudun kalsiyum dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar (8, 9). Midenin çıkarılması sonucunda gastrin salgılanması ortadan kalkar ve kalsiyum ince barsaklarda emilemez. Böylelikle total gastrektomi sonrasında osteopeni kaçınılmaz sonuçtur (10, 11).

Gastrektomi, barsak hormonu kolesistokinin salınımını artırmaktadır ve kolesistokininin yiyecek alımını azalttığı, kilo kaybına neden olduğu (12-14), bunun yanı sıra pankreas kanserine yol açtığı bilinmektedir (13). Ayrıca insülin ve glukagon salınımına zarar verdiği öne sürülmektedir (15).

Gastrektomi uygulanan hastalar intrinsik faktörden yoksun oldukları için kobalamin (B12 vitamini) ve folik asidi kullanamaz. Bu bireylerde intestinal mukoza atrofisi, megaloplastik (16) ve mikrositik (17) anemi görülür. Osteoblastik aktivite zarar gördüğünden B12 yokluğu total serum ve kemikte alkalın fosfataz seviyesini düşürür (16). Yine B12 eksikliğine bağlı olarak spinal kordun beyaz maddesinde demiyelinizasyon gerçekleşmektedir (18).

Mide kanserine yakalanmış hastalarda uygulanan total gastrektomi hastaların bir kısmının hayatta kalma şansını artırırken diğer taraftan ameliyat sonrası birçok hasta da etkili bir tedavi ve beslenme yöntemi uygulanamadığından kaybedilmektedir.

Ameliyat sonrası sindirim kanalında oluşabilecek morfolojik değişikliklerin saptanması etkin bir tedavi ve beslenme yönteminin oluşturulması açısından önemlidir. Bu çalışmada total gastrektomi uygulandıktan sonra özofagus ile duodenumun anastomoz bölgesinde, duodenum, jejunum, ileum ve kolonda oluşabilecek morfolojik değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNDİRİM SİSTEMİ

Sindirim sisteminin büyük bir kısmını oluşturan özofagus, mide, ince barsak (duodenum, jejunum, ileum) ve kalın barsak (kolon, çekum, appendiks ve rektum) temel olarak mukoza, submukoza, muskularis ve adventisya tabakalarını içerir.

2.1.1. ÖZOFAGUS

Özofagus farinks ile mide arasında uzanan, sindirilmemiş yiyecekleri mideye ulaştıran, yaklaşık 25 cm uzunluğunda tübüler bir organdır (19,20).

Özofagal mukoza, insanda çok katlı yassı keratinsiz epitel ile kaplıdır. Ancak sıçanda epitel hayvanların beslenme tarzından dolayı keratinizedir (21). Epitel örtüsü altında glikozaminoglikan matriks içine gömülmüş gevşek düzenlenmiş kollagen fibriller, fibroblast, lenfosit, eozinofil, mast hücreleri ve plazma hücrelerinden oluşmuş lamina propria ile çeşitli kalınlık ve şekilde düzenlenmiş muskularis mukoza bulunmaktadır.

Özofagusun *submukozası* asid musin salgılayan müköz bezler içerir. Bezler 2-5 lobludur ve duktusları muskularis mukoza, lamina propria ve epitelyal tabakaya penetre olarak lümeneye açılır. Bezlerin ve duktusların etrafında lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller bulunur. Bu tabakada ayrıca küçük foliküller oluşturan lenfoid hücre toplulukları, kan ve lenf damarları yer almaktadır.

Özofagusun uzunluğu boyunca sirküler ve longitudinal düzenlenme gösteren müsküler tabaka özofagusun bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Özofagusun 1/3'lük üst kısmı tamamen çizgili kastan, 1/3 orta kısmı çizgili ve düz kastan , 1/3 son kısmı bütünü ile düz kastan oluşmuştur (19,20).

2.1.2. MİDE

Abdomenin sol üst kısmına yerleşik, yaklaşık C harfi şeklinde, yiyecekleri depolayan, ağızda başlayan karbonhidrat sindirimini devam ettiren, proteinlerin sindirimini başlangıcını gerçekleştiren ve daha sonra bu içerikleri kimusa dönüştürerek ince barsağa veren organdır. Kardias, fundus , korpus ve pilor olmak üzere 4 anatomik bölgeye ayrılır (19,20,22).

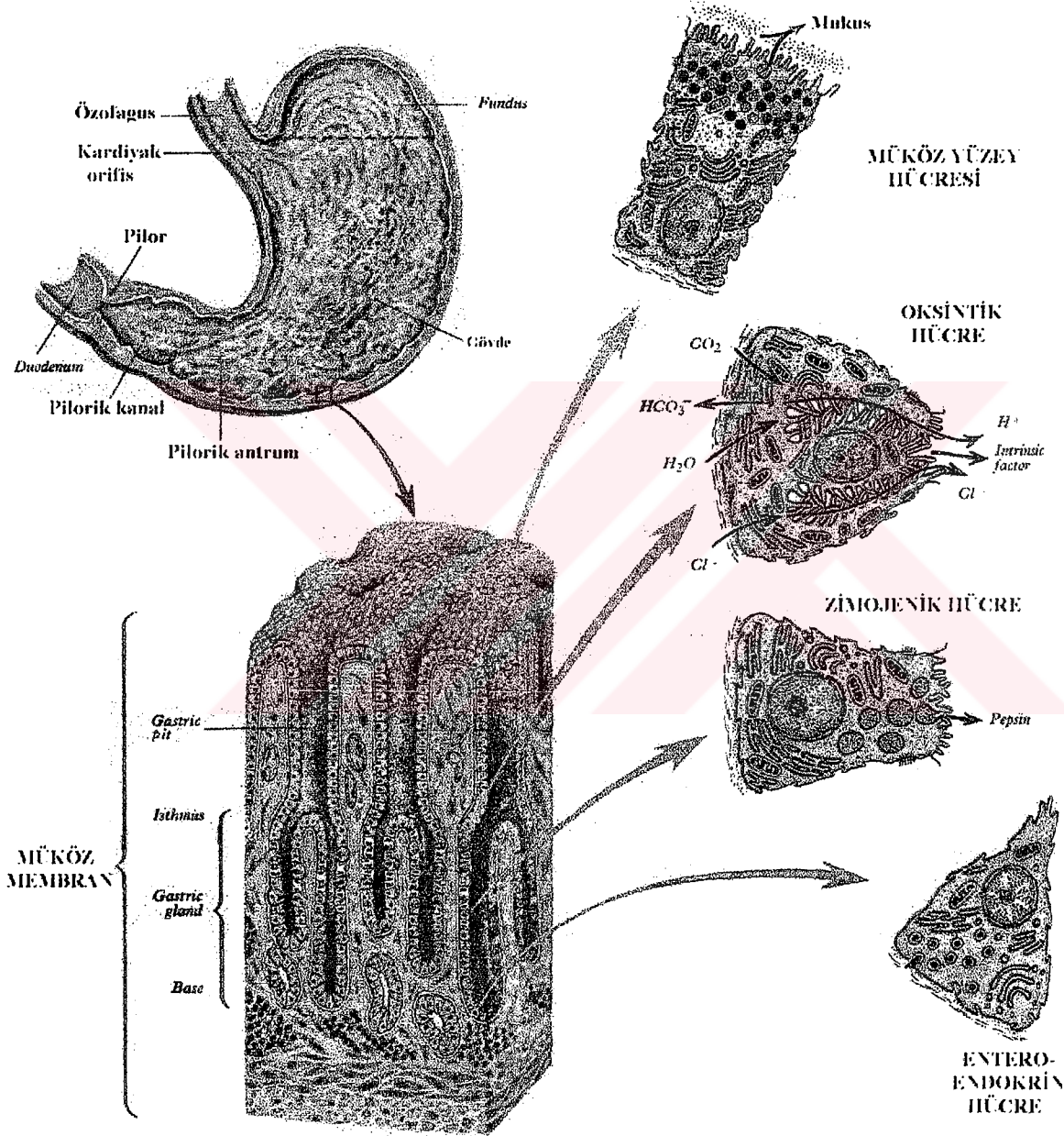
- *Kardiya*, 1,5-3 cm genişliğinde özofagus ile mide arasında dar sirküler bir şerittir. Lamina propriasında basit ya da dallanmış tübüler kardiyak bezler içerir. Burada salgı yapan hücrelerin çoğu mukus ve lizozim salgılayan birkaç adet de HCl salgılayan parietal hücreler bulunur.
- *Fundus ve Korpus*, bölgelerinin lamina propriası dallanmış tübüler gastrik (fundik) bezlerle doludur. Bezlerin boyun parçasında farklılaşmamış hücreler, parietal hücreler ve müköz boyun hücreleri tabanında ise parietal hücreler, zimojenik hücreler ve enteroendokrin hücreler vardır.
- *Pilor*, derin gastrik çukurlar içerir ve bunların içine dallanmış tübüler pilorik bezler açılır. Bu bölgede bulunan bezler lizozim enzimi ve mukus salgılar. Mukus salgılayan hücreler arasında gastrin salgılayan hücreler de bulunur.

Mide histolojik olarak tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza tabakalarını içerir.

Mide, boş olduğunda *mukoza* submukoza ile birlikte çok sayıda longitudinal kıvrımlar yapar. Bunlar rugae olarak adlandırılır ve iç yüzeyinde basit tek katlı prizmatik epitel ile kuşatılmış gastrik pit adı verilen yapılar bulunur. Mide mukozasındaki bezler pitlerin tabanına açılırlar. Mukozada beş tip hücre bulunur (Şema 1). Bunlar:

- *Farklılaşmamış hücreler*: Tabana yakın yerleşimli oval nükleuslu, sitoplazmalarında az sayıda müköz granüller içeren kısa silindirik biçimli, mitotik aktiviteleri yüksek hücrelerdir. Bu hücreler müköz boyun hücreleri, parietal, zimogenik (asıl) ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar.
- *Müköz boyun hücreleri*: Nükleusları bazale yerleşiktir ve hücre şekilleri düzensizdir. Apikal yüzeye yakın oval ya da yuvarlak şekilli PAS ile kuvvetli pozitif reaksiyon veren granüller içerirler.
- *Parietal (Oxyntic) hücreler*: Nükleusları ortada, yuvarlak, sitoplazmaları yoğun eozinofili gösteren, yuvarlak ya da piramidal şekilli hücrelerdir. Apikal yüzeyinde derin invaginasyonlar (intraseküler kanaliküller) ve çok sayıda mitokondri ile birlikte hücre bazaline yakın Golgi kompleksi içerirler.
- *Esas (Zimojenik) hücreler*: Nükleusları büyük ve bazal yerleşimli, bol miktarda granüler endoplazmik retikulum (GER) içeren eozinofilik hücrelerdir.

- **Endokrin hücreler:** Bazal membrana yakın yerleşimli, küçük, yuvarlak hücrelerdir. Nükleus hücrenin merkezinde ve yuvarlak, sitoplazma açık renklidir. Hücre içerisinde dışarıdan membranla sarılmış, değişik sayıda ve biçimde neurosekretuar granüller bulunur.



Şema 1. Mide duvarının histolojisi ve epitel hücrelerinin ince yapısı.

Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ Gray's Anatomy, (1989) s: 1758'den alınmıştır (26).

Tunika Submukoza, gevşek bağ dokusu, kan ve lenf damarlarından oluşmuştur. Lenfoid hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerini içerir.

Midenin *müsküler tabakası*, sindirim sisteminin diğer bölgelerinde yer alan müsküler tabakaya göre farklılık gösterir. Dışta longitudinal, ortada sirküler, içte oblik olarak düzenlenmiş düz kas fibrilleri bulunur. Kas tabakası kasıldığında midenin kapasitesi azalır ve mukoza ile birlikte submukoza rugae denen dik yönde kıvrımlar oluşturur (19,20,22).

2.1.3. İNCE VE KALIN BARSAKLAR

İnce barsaklar duodenum, jejunum ve ileumdan, kalın barsaklar kolon, çekum, appendiks ve rektumdan oluşurlar. Histolojik olarak barsak mukoza duvarı, submukoza, muskularis ve adventisya tabakalarını içerirler (Şema 2).

Mukoza, Absorptif ve sekresyon hücrelerini içeren epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Etkili bir absorpsiyon ve sekresyon işlemi epitelyal hücreler ve lümen arasında yüzey alanının artırılmasıyla ilişkilidir. Yüzey alanının artırılması villuslar, sirküler plikalar, tübüler yapılar (Lieberkühn kriptaları) ve kompleks bez oluşumları ile gerçekleşir.

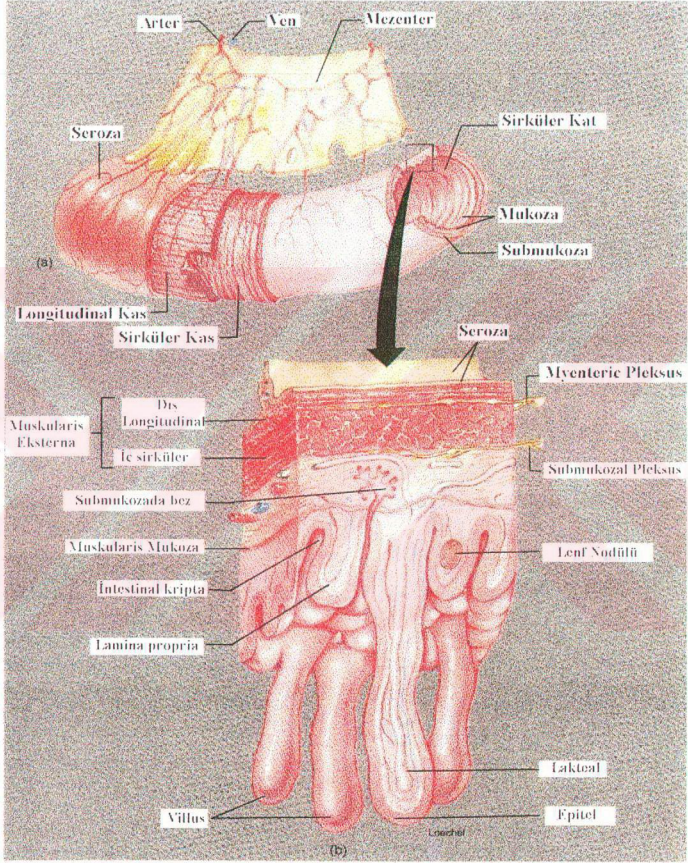
İnce barsaklarda yüzey artırımı için mukoza ve submukozanın lümene doğru birlikte oluşturdukları sirküler plikalar özellikle jejunumda fazladır ve ince barsakların sonunda kaybolur. Plikaların yüzeyinde barsak lümenine doğru çıkıntı yapan çok sayıda villuslar yer alır (Şema 2).

Kalın barsaklarda mukoza yüzeyi düzdür ve yüzeyden muskularis mukozaya doğru uzanan düz dallanmamış tübüler bez yapısında olan Lieberkühn kriptaları bulunur (Şema 3).

İnce barsaklarda epitel, enterositler, müköz hücreler, Paneth hücreleri, endokrin hücreler ve stem hücrelerden oluşur.

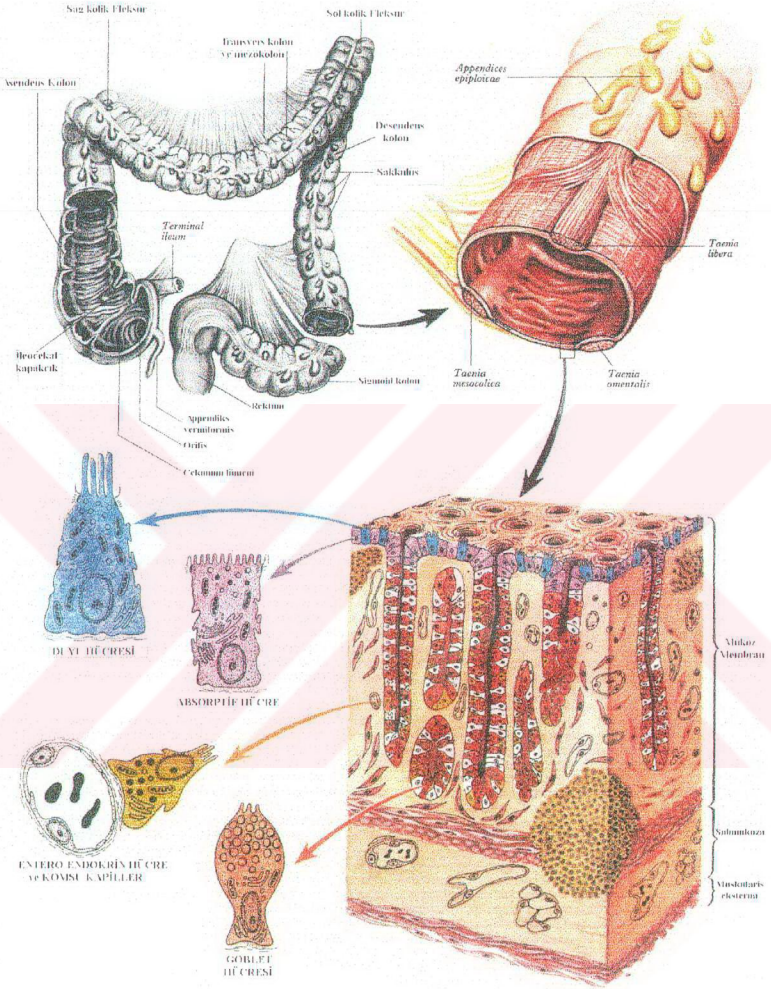
Enterositler: Villusların asıl absorpsiyon yapan hücreleridir. Hücre tabana yakın yerleşimli oval nükleusu ile prizmatik biçimlidir. Enterositlerin, lümen yüzeyi glikokaliks ile kaplı uzun mikrovilluslar bulundurur. Glikokaliks, sindirim ve transport için önemli olan laktaz, sukraz, peptidaz, lipaz ve alkalın fosfataz enzimlerini içerir. Mikrovillus yüzeyi altında enterosit sitoplazmasında lizozom, agranüler endoplazmik retikulum (AGER), sentriol çifti, nükleusa yakın yerde GER, mitokondri ve Golgi kompleksi,

nükleus ve bazal membran arasında mitokondri, çok sayıda ribozom ve poliribozomlar bulunur. Enterositlerin lateral duvarları Na^+ , K^+ ve ATPaz aktivitesinin bölgesi olan kompleks interdigitasyonlar gösterir. Lateral duvarlarda desmozomlar ve tight junctionlar vardır.



Şema 2. İnce barsak duvarının histolojik yapısı.

Van de Graff KM, Fox SI: Human Anatomy and Physiology, 1995, s: 769' dan alınmıştır (22).



Şema 3. Kolon duvarının histolojisi ve epitel hücrelerinin ince yapısı.

Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ Gray's Anatomy, (1989) s: 1783'dan alınmıştır (26).

Müköz (goblet) hücreleri: İnce barsaklarda daha çok villusların 2/3 üst kısmında, kalın barsaklarda ise kriptalar boyunca enterositlerin arasına dağılmış olarak bulunur. Müköz hücreler apikal sitoplazmalarında musin globülleri içerirler ve sitoplazma musin granülleri ile tamamen dolduğu zaman musin yüzeye atılır. Bazal sitoplazma GER' den zengindir.

Müköz hücrelerin sayısı duodenumda az, jejunum ve ileumda fazladır.

- *Paneth hücreleri:* İnce barsaklarda kriptaların tabanına yerleşmişlerdir. Bazal yerleşimli nükleus ve apikal sitoplazmalarında iri eozinofilik granüller bulunur. İnce barsağın bakteriyel florasını denetlediği öne sürülen Paneth hücresinin sitoplazmasında bol miktarda GER ve lizozom vardır (19,20).
- *Endokrin hücreler:* Daha çok kriptaların tabanına yerleşmiş, üçgen şeklinde hücrelerdir. Hücrenin tabanı bazal membranla ilişkili iken, apeksi daralarak lümeneye ulaşır. Nükleusları yuvarlak ve sitoplazmaları çok sayıda nöroendokrin granülleri içeren bu hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovilluslar yer alır. İnce barsağın endokrin hücreleri serotonin (5HT), enteroglukagon, somatostatin, sekretin, gastrin, motilin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) içeren hormonlar ve peptidler salgırlar.
- *Stem hücreler:* Mukoz hücreler, Paneth, endokrin ve diğer hücrelerin kökenini oluşturur. Müköz hücreler ve enterositler üretildikten 5 gün sonra villusların uçlarından dököldükleri için stem hücreler daha çok bu hücrelerin kökenini oluştururlar. Stem hücreler müköz hücreler ve enterositlere dönüşmeden önce bu iki hücrenin özelliğini gösteren intermediate hücrelere farklırlar. Daha çok kriptaların 2/3 üst kısmında bulunurlar.

İnce barsağı etkileyen bir çok hastalıklarda, villuslarda hücre kaybı arttığı zaman stem ve intermediate hücrelerin sayısı da doğal olarak artmaktadır.

Epitel, *lamina propria tabakası* ile desteklenir. Lamina propria; destek hücreleri ve bu hücrelerin ürünleri kollagen, retiküler fibriller, fibroblastlar ve glikozaminoglikan matrisi, küçük kan damarları, lenfatikler, sinir fibrilleri, immün ve savunma sistemine ait hücrelerinden özellikle makrofaj ve lenfositleri, plazma hücreleri, eozinofiller, mast hücrelerini içerir.

Lenfositlerin çoğu T-lenfositlerdir ve plazma hücrelerinin çoğu IgA üreticileridir. Lenfositler aynı zamanda villus epitelinde, bazal yerleşimli olarak intersellüler aralıklarda bulunur, bunlar da T-lenfositlerdir.

Kan damarları ve lenfatikler özellikle ince barsaklarda villusların lamina propriasında yer alır. Her villusun merkezinde vertikal olarak aşağı doğru uzanan merkezi lenfatikler (lakteal) bulunur. Lamina propria ince bir düz kas tabakası olan *muscularis mukoza* ile sınırlanır.

Submukoza, sindirim sisteminin asıl kas tabakası tunika muscularis ile mukoza arasındadır. Gevşek bağ dokusu içerisinde fibroblastlar, kollagen, kan damarları, lenf folikülleri ve sinirler (Meissner sinir pleksusu) içerir (19,20,22).

Duodenumda submukoza mukus salgılayan *Brunner bezlerini* içerir. Brunner bezleri gastrointestinal bağlantı bölgesinde başlar ve ince barsağın proksimal kısmının duvarından distale doğru çeşitli aralıklarda uzanır. Bezler salgılarını canlıların türüne göre barsak lümenine ya da Liberkühn kriptalarına boşaltırlar. Salgı birimleri musin üreten hücrelerden oluşmuştur. Brunner bezlerinin salgısı ince barsağın proksimal kısmının mukozal sınırını kayganlaştıran bir mukus tabakası oluşturur (23).

Sindirim sisteminin büyük bir kısmı boyunca sirküler ve longitudinal olarak düzenlenen *tunika muscularis* en dışta uzun, heliks biçiminde düzenlenmiş longitudinal düz kas tabakası, içte daha kompakt spiral düzenlenen sirküler kas tabakası içerir (19).

Genellikle düz kas hücreleri merkezi nükleuslu, ince uzun hücrelerdir. Özellikle sirküler kas tabakasını oluşturan hücreler arasında gap junctionlar (nexus) vardır ve bu yapıların yoğunluğu ve dağılımı hem türler hem de barsakların bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Elektriksel uyarı gap junctionlar (nexus) boyunca bütün hücreler arasında yayılır ve kas tabakası tek bir birim olarak çalışır. Müsküler aktivite ekstrinsik, intrinsik ve miyojenik aktiviteye bağlıdır (24, 25). Sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında Auerbach'ın myenterik pleksusu bulunur ve barsaklarda iki tip kasılma gerçekleşir. Bölgesel kasılma intestinal içeriği proksimal ve distal olarak yer değiştirir ve segmentasyon olarak adlandırılır. Bu kasılmalar kimusu bölgesel olarak çevirir, sindirici sıvılarıyla karıştırır ve mukozaya temas ettirerek absorpsiyonunu sağlar. İkinci tip kasılma peristalsis olarak adlandırılır ve barsak içeriğini ileriye doğru hareket ettirir (20).

Özofagustan anal kanala kadar uzanan bu iki kas tabakası bazı alanlarda sirküler kas tabakasının lokalize artışı ile modifiye olarak bir sfinkter görevi üstlenirler ve lümen içeriklerinin geriye akışını engellerler. Pilorik sfinkter, mide ile duodenum arasında bulunan en önemli sfinkterdir. Kontraksiyonu ile mide boşalmasını geciktirerek yiyeceklerin midede uzun süre parçalanmasını sağlar. Özofagogastrik sfinkter, özofagus ile proksimal mide arasına yerleşmiştir ve özefagusa mide içeriklerinin geçişini engeller. İleoçekal valve, terminal ileum ve çekum arasında bulunur ve çekuma ileal içeriklerin geçişini geciktirir. İnternal anal sfinkter, anal kanalın distalinde yerleşmiştir ve kontrollü defekasyona kadar rektumda fekal materyali korur.

Adventisya, sindirim kanalının dışında bulunan bu tabaka, matrikse gömülen kollagen fibriller, gevşek düzenlenen fibroblast ve çok sayıda adipositlerden oluşmuştur. Burada geniş kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirler bulunur. Sindirim sistemi, peritoneal kavite içerisinden geçerken adventisya tek katlı yassı epitel olan mezotel ile kuşatılarak *seroza* adını alır. Adventisyanın mezotelyum ile kuşatılmadığı yerler komşu dokularla birleşir (19).

2. 2. İMMÜN SİSTEM

Sindirim kanalında, antijenlere karşı immünojenik savunma barsaklarla ilgili lenfoid doku (GALT) tarafından sağlanır. Sindirim kanalı boyunca lamina propria lenfosit, plazma hücreleri ve makrofaj gibi immün sistem hücrelerini içerir, ayrıca intraepitelyal lenfositler de bulunur. Lenfositler, lamina propriada dağınık olarak buldukları gibi, germinal merkezli geniş folliküller biçiminde de düzenlenirler ve kısmen mukozaya, kısmen de submukozaya yerleşmiştir. İleumda folliküller Peyser plakları olarak adlandırılan nodüller oluşturur. Lenfoid foliküller ve Peyser plakları B ve T lenfositlerin her ikisini içermelerine rağmen, lamina propriada diffüz, folliküler olmayan infiltrate T-lenfositler topluluğu vardır.

Lenf follikülleri ve Peyser plaklarını sınırlayan mukozal epitelyal hücrelerden yapısal ve fonksiyonel olarak farklı olan mikrofoid (M) hücreleri, uzun prizmatik hücrelerden daha yassı ya da kübik biçimlidirler. M hücreleri apikal yüzeylerinde mikrovillus yerine çok sayıda yüzey katlantıları içerirler. Bu hücreler mukozal kriptalardan göç ederler ve barsak lümeni ile Peyser plakları arasında antijen transferinde fonksiyon görürler. Antijenik makromolekülleri endositoz ve veziküller içine alır ve daha sonra onları

alttaki lenfoid hücrelere aktarırlar. M hücreleri altında bazal membran bulunmadığından geçiş kolaylaşır (19, 20).

2.3. SİNDİRİM KANALININ İNNERVASYONU

Barsaklar yoğun bir şekilde otonomik sinir sistemi ile innerve edilirler. Ekstrinsik innervasyonu, barsak dışındaki nöronlardan köken alan, periferik sinir sisteminin sempatik, parasempatik ve visseral duyu komponentleri ile sağlanır. Visseral afferent sinirler vagus ve dorsal kök ganglionunun duyu ganglion hücrelerinden, parasempatik efferent nöronlar medulla oblongatada vagal dorsal motor nükleusundan ve sempatik efferent nöronlar prevertebral sempatik (çölyak, mesenterik ve pelvik) ganglion yoluyla torasik ve lomber spinal korddan türerler.

İntrinsik innervasyon, barsak duvarı içerisine tamamen yerleşen nöronlardan oluşur ve "*enterik nervöz sistem*" olarak adlandırılır.

Enterik nöronların hücre gövdeleri barsak duvarı içinde ganglionlu pleksusta yerleşerek birçok akson ve dallar verirler. Ganglionlar muskularis eksternada sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında myenterik pleksus, submukozada ise submukozal pleksus olarak bulunurlar.

Myenterik (Auerbach's) pleksus, motor nöronlar ve internöronların gruplarından oluşur, başlıca Tip I, Tip II ve Tip III hücreleri içerir. Tip I hücreleri nispeten geniştir, kısa düzensiz dendritleri ve bir aksonları vardır. Tip II hücresi daha küçüktür, birkaç kısa akson benzeri uzantısı vardır. Tip III hücresi kürek şeklinde çok sayıda dallara ayrılmış dendritler ve tek bir akson içerir.

Submukozal pleksus, muskularis eksternanın submukozal yüzeyine komşu derin submukozal pleksusa ve muskularis mukozanın submukozal yüzeyine yakın superfisyal submukozal pleksusa (Meissner) ayrılır. Derin submukozal pleksus Tip II ve Tip III hücrelerinden oluşur ve muskularis eksternanın sirküler kas tabakasını innerve eder. Superfisyal submukozal pleksuslar (Meissner) başlıca Tip II ganglion hücresini içerirler ve submukoza, muskularis mukoza, lamina propria ve epitelyal tabanı innerve ederler (26).

2.4. SİNDİRİM KANALININ SEKRESYON FONKSİYONLARI

Gastrointestinal kanal boyunca yer alan salgı bezlerinin iki temel fonksiyonu vardır. İlk olarak ağızdan ileumun distal ucuna kadar birçok alanda sindirim enzimleri salgılanır.

İkinci olarak, ağızdan anüse kadar sindirim kanalının bütün bölümlerinde bulunan müköz bezler kanalın ıslak kalmasını ve korunmasını sağlayan müsin salgırlarlar.

Sindirim enzimlerinin çoğu, ancak sindirim kanalında besin bulunmasına cevap olarak salgılanır ve kanalın her segmentinde salgılanan miktar, uygun bir sindirim için gereken miktarla orantılıdır. Gastrointestinal kanalın çoğu bölümlerinde yüzey epiteli içinde milyarlarca tek hücreli müköz bez (goblet hücreleri) bulunmaktadır ve salgılarını doğrudan gastrointestinal kanalın içine verirler. İkinci olarak gastrointestinal kanalda çeperin büyük bir bölümü epitelin submukoza içine girmesiyle oluşan çukurlarla kaplıdır. İnce barsakta Lieberkühn kriptaları denen bu çukurlar derindedir ve özelleşmiş salgı hücrelerini taşırlar. Kriptalar mikst müköz hücrelerle kaplıdır, bu hücreler müköz salgılar, diğer epitelyal hücreler ise başlıca seröz sıvı üretmektedir. Üçüncü olarak, mide ve duodenumun üst bölümünde çok sayıda derin tübüler bezler bulunur.

Gastrointestinal bezlerin temel stimülasyon mekanizması, lokal uyarırların etkisi, sekresyonun otonom stimülasyonu (parasempatik ve sempatik stimülasyon), mide ve ince barsaklarda bazı gastrointestinal hormonlar ile gerçekleşmektedir.

2.4.1. ÖZOFAGUS SEKRESYONU

Özofagus sekresyonu tamamen mukoid niteliktedir ve yutmanın kolaylaşması için yağlanma sağlar. Özofagusun büyük bölümü, basit müköz bezlerle kaplıdır. Özofagusun başlangıç kısmında az miktarda bileşik müköz bezler bulunur. Özofagusun üst ucundaki bu bezler müsin salgılayarak yeni gelen besinlerin mukozaya zarar vermesini önler. Özofagogastrik bağlantı bölgesinde bulunan bileşik bezler ise, özofagus çeperini, özofagus alt bölümüne geçen mide suyunun sindirim etkisinden korur (3, 22).

2.4.2. MİDE SEKRESYONU

Midenin yüzeyini örten ve müsin salgılayan hücrelere ek olarak mide mukozasında oksintik (gastrik) bezler ve pilor bezleri şeklinde iki ayrı tübüler bez bulunur.

Oksintik bezler üç tip hücreden oluşur: Başlıca müsin biraz da pepsinojen salgılayan müköz boyun hücreleri, çok miktarda pepsinojen salgılayan peptik (esas hücreler), hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılayan paryetal hücrelerdir. Paryetal hücrelerden B 12 vitamininin emilimi için gerekli olan intrinsik faktör salınmadığı durumlarda bu bireylerde intestinal mukoza atrofisi, megaloplastik (16) ve mikrositik anemi (17) gözlenirken, total serum ve kemikte alkalın fosfataz seviyesi düşer. Yine B12

vitamini eksikliğine bağlı olarak spinal kordun beyaz maddesinde demiyelinizasyon gerçekleşir (18).

Pilor bezleri ise, az sayıda peptik (esas) hücre ile müköz hücre içerir. Başlıca müsin, bir miktar pepsinojen ve gastrin hormonu salgırlar. Müsin, mide çeperini gastrik enzimlerin sindiriminden korurken, gastrin mide salgısının düzenlenmesinde hormonal regülasyonu sağlar. Gastrin salgılanması herhangi bir şekilde ortadan kalkarsa (total gastrektomi uygulanması durumunda) kalsiyum ince barsaklardan emilemez ve sonucunda osteopeni gerçekleşir (10,11).

Mide suyuna az miktarda gastrik lipaz, gastrik amilaz ve jelatinaz gibi enzimler de salgılanmaktadır (3).

2.4.3. İNCE BARSAK SEKRESYONLARI

Gastrointestinal kanal boyunca intestinal mukozada ve Lieberkühn kriptalarında yaygın olarak bulunan müköz hücrelerden çok miktarda müsin salgılanmaktadır. Duodenumun submukoza tabakasında gastrointestinal bağlantı bölgesinde bulunan Brunner bezlerinin salgı birimleri de müsin üreten hücrelerden oluşmuştur. Brunner bezlerin salgısı ince barsağın proksimal kısmının mukozal sınırını kayganlaştıran bir mukus tabakası oluşturur. Bu mukus tabakasının epitelyal yüzey altında koruyucu olma özelliği glikoprotein moleküllerinin jel oluşturma özelliğinden kaynaklanmaktadır. Müsin glikoproteinlerine ek olarak Brunner bezlerinin salgı ürünleri sınırlı miktarda bikarbonat, epidermal growth faktör, trefoil peptid, bakterisidal faktör, proteinaz inhibitörler ve aktif yüzey lipidleri içerir. Mukus tabakası içerisinde bulunan bu faktörler gastrik asid, pankreatik enzimler ve diğer aktif yüzey ajanlarına karşı koruyucu etkiye sahiptir. Brunner bezleri tarafından üretilen diğer faktörler aktif ve pasif immünolojik savunma mekanizması sağlar. Hücresel çoğalma ve farklılaşmaya etki eder; barsak mukozasının ve pankreatik salgı oluşturulması yanı sıra safra kesesinin kontraksiyonuna katkıda bulunarak bu bölgenin lümen içeriklerinin pH sını yükseltir (26).

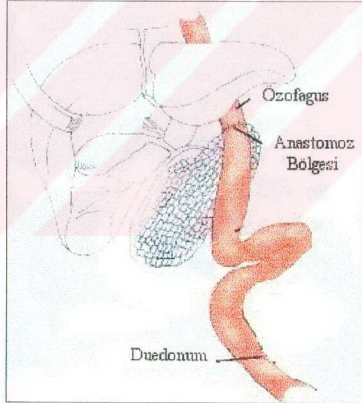
İntestinal mukozanın epitel hücrelerinin mikrovillusları küçük peptidleri amino asitlere parçalayan çeşitli peptidazlar, disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan sakkaraz, maltaz, izomaltaz ve laktaz, nötral yağları, gliserol ve yağ asitlerine parçalayan intestinal lipaz enzimlerini içerirler (3).

2.4.4. KALIN BARSAK SEKRESYONLARI

Kalın barsak mukozası Lieberkühn kriptaları ile kaplıdır ve burada bol miktarda müsin salgılayan çok sayıda müköz hücre vardır. Müsin barsak çeperini tahrişlere karşı korurken, fekal maddenin birbirine yapışarak şekillenmesini sağlar. Feçeste yer alan yoğun bakteriyel aktiviteye karşı da çeperi korur ve alkalik reaksiyonu ile de feçeste gelişen asitlerden çeperin zarar görmesini önler (3).

3. GASTREKTOMİ

Gastrektomi, gastrik adenokarsinomlar, mide kökenli primer gastrik lenfomalar ve gastrik sarkomalar için total ya da subtotal olarak uygulanmaktadır. Adenokarsinomlar, mide malign tümörlerinin %95'i ile en yaygın türü iken lenfomalar, %3-8 ve leiomyosarkomalar ise %1-3 oranında görülür (27). Midenin sindirim bezlerinin hücrelerinden türeyen adenokarsinomlar, mide kanserinin en yaygın biçimidir. Bez hücrelerinin tipine bağlı olarak birkaç farklı türü vardır ve lenfomalardan daha az tedavi edilebilir durumda olduğundan hayatta kalabilmek için tek şans cerrahi yöntemdir (28). Bunların dışında son yıllarda aşırı kilo ya da kardiak lezyonların tedavisi için de total gastrektomi uygulanması yönünde eğilim artmaktadır (2). Gastrik kanserler için gastrektomi, abdomenin geniş bir şekilde açılması ile uygulanan geleneksel açık cerrahi yöntemi dışında laparoskopik teknikler de kullanılarak yapılmaktadır (28).



Şema 4. Özofagoduodenal anastomoz yöntemi ile total gastrektominin uygulanma şekli.

Total gastrektomi uygulanan hastaların % 80 ile % 100'ü arasında görülen en yaygın problem kilo kaybıdır. Ortalama olarak vücut ağırlığından % 25'lik kilo kaybı söz konusudur ve postoperatif dönemdeki hastaların % 60-70'i ideal vücut ağırlığının altında kilolarını korumaktadırlar. Postoperatif dönemde kolesistokininin salınımına bağlı olarak günlük yiyecek alımının azaldığı ve kilo kaybının gerçekleştiği (12), insülin ve glukagon

salınım mekanizmalarının zarar gördüğü, insülin salgılanması azalırken, glukagonun arttığı ileri sürülmektedir (15). Yine operasyona bağlı olarak total demir bağlanma kapasitesinde artış ve serum demir seviyesinde azalma gerçekleştiği ve bunların sonucunda ise anemi oluştuğu bildirilmektedir (30).

Postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek problemleri azaltmak amacı ile Longmire, Sweet-Allen, Moricca, Roux-en-Y özofagojejunostomi gibi çeşitli cerrahi yöntemler denenmiştir (14, 31). Uygulanan cerahi yöntemlerden bir diğeri de özofagoduodenostomidir. Özofagusun duodenuma bağlanması sonucunda duodenoözefagal reflü olmakta ve Barrett's özofagus görülmektedir. Barrett özofagusu, Gastroözofageal Reflü Sendromu (GÖRS)'nun bir komplikasyonu olup gastrik kardiyanın ve özofagusun adenokarsinomuna öncülük edebilir. Barrett özofagusu, tubuler özofagusta barsaklara özgü fırçamsı kenarlı prizmatik epitel hücreleri, goblet ve Paneth hücrelerinin varlığı ile tanımlanmaktadır. Bu durum intestinal metaplazi olarak adlandırılmaktadır (32-35).

4. MATERYAL VE METOD

4.1. DENEYSSEL TEKNİK

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezinde üretilen, standart pellet yem ve akar su ile beslenen, ortalama 350 g ağırlığında, toplam 60 adet (50 adet deney, 10 adet yalancı operasyon uygulanan kontrol grubu) Wistar albino türü erişkin, erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar operasyondan bir gece önce aç bırakılmış ve daha sonra anestezi için kg başına 3-10 mg xylazine hidroklorür (rompun) ve 90 mg ketamin hidroklorür anestezi maddeleri intraperitoneal yoldan verilerek total gastrektomi uygulanmıştır. Mide çıkarılmadan önce kanamaya neden olabilecek kan damarlarının ligasyonu yapılarak mide total olarak çıkarılmış ve özofagus ile duodenum 6/0 atravmatik krome katgutlerle birbirine bağlanarak özofagoduodenal anastomoz yapılmıştır. Abdominal kavite 3/0 ipek suturler ile kapatılmıştır.

Yalancı operasyon uygulanan kontrol grubu sıçanların abdominal kavitesi açılarak total gastrektomi uygulanması için gerekli olan 45 dakika süresince bekletilmiş ve 3/0 ipek suturler ile kapatılmıştır.

Kontrol ve deney grubu hayvanlara operasyondan sonra 24 saat yem ve su verilmemiştir. İlk 24 saati izleyen üç gün süresince pastörize inek sütü ve arkasından standart yem ve su ile beslenmişler ve herhangi bir ek besin maddesi verilmemiştir.

Operasyondan 15 ve 30 gün sonra sakrifiye edilen hayvanların özofagoduodenal anastomoz bölgesi, duodenum, jejunum, ileum ve kolonlarından bütün hayvanlarda yaklaşık olarak aynı alanlardan alınan doku örnekleri ışık ve elektron mikroskop düzeylerinde incelenmek üzere takibe alınmıştır.

Operasyon sonrasında kontrol ve deney grubundaki tüm sıçanların ağırlıkları ± 1 g duyarlıklı bir terazide belirli zaman aralıklarında ölçülmüştür. Zayıflama indeksi (Z%) ise aşağıdaki bağıntıdan hesaplanmıştır:

$$Z\% = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

Bu bağıntıda W_0 operasyon sonrası sıçanın ilk ağırlığı ve W_t ise operasyon sonrası sıçanın herhangi bir t anındaki ağırlığıdır.

4.2. IŞIK MİKROSKOPİ

Deney ve kontrol grubu hayvanlardan alınan özofagoduodenal anastomoz bölgesi, duodenum, jejunum, ileum ve kolon doku örneklerinin bir kısmı %10'luk nötral formaldehitte 48 saat, bir kısmı Bouin fiksatifinde 7 saat fikse edildikten sonra, dehidratasyon ve şeffaflandırma basamaklarını takiben parafinde bloklandılar. Parafin bloklardan alınan 5 mikronluk kesitler genel görünüm için Hematoksilen Eosin (H+E), kollagen lif miktarını belirleyebilmek için Mallory-azan, retiküler lifler için James'in retiküler lif boyası, goblet hücrelerinin münin içerikli salgı birikimlerini gösterebilmek için colloidal iron PAS ile boyanmıştır.

4.3. ELEKTRON MİKROSKOPİ

Hayvanlardan alınan sindirim kanalı doku örnekleri 0,1 M fosfat tamponu içinde yaklaşık 1mm³'lük küçük parçalara ayrılmıştır. Dokular ilk tespit işlemi için pH 7,4 olan Milloning fosfat tamponu ile hazırlanan % 3'lük gluteraldehit çözeltisi ile 48 saat +4 C'de tespit edildi. Dokular gluteraldehit içinden alınarak 0,1 M'lık fosfat tamponu içinde 15-20 dakika bekletildi. Fosfat tamponundan alınan dokular %1'lik OsO₄'te (ikinci fiksatif) 2 saat tutuldu. Dokular OsO₄ ile ikinci fiksasyondan sonra tekrar fosfat tamponunda yıkandı. Artan dereceli etil alkoller ile dehidratasyon basamağını takiben dokuların şeffaflanması amacı ile 20'şer dakika olmak üzere 2 defa propilen oksitte bekletildi. Bir gece Araldit CY-212 ve propilen oksit (%50-%50) karışımına konduktan sonra doku örnekleri Araldit CY-212 içinde bloklandılar.

Bu bloklardan ultramikrotom ile alınan yarı ince kesitler Toluidin blue ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildikten sonra, uygun alanlardan alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlanarak Zeis- 109T Elektron Mikroskopta fotoğraflandı.

4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYA

Kolon ve diğer sindirim organlarının adenokarsinomu için spesifik bir antijen olarak tanımlanan Carcinoembriyonic antijen (CEA) gastrointestinal hücrelerin glikokaliks yüzeyine salgılanan onkofetal glikoproteinlerin heterojen bir ailesinden oluşmuştur (36, 37).

İmmünohistokimyasal olarak karsinoembriyonic antijenin (CEA) varlığını gösterebilmek için Peroxidase Antiperoxidase (PAP) yöntemi kullanılmıştır. Lam üzerine alınan kesitler, şeffaflandırma ve dehidratasyon basamaklarından sonra, PBS ve sitrat

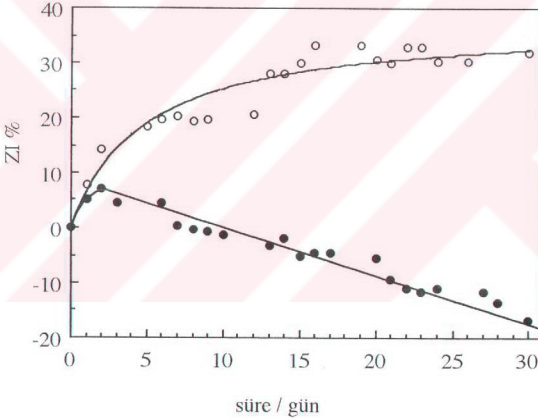
tamponunda inkübe edildi, distile su ile yıkandı, hidrojen peroksit inkubasyonundan sonra PBS ile tekrar yıkandı ve CEA primer antikoru (Zymed) uygulandı, PBS'den geçirildi, sekonder antikor (Protaqstura) uygulandı, PBS ile yıkandı ve AEC substrat karışımında kırmızı olana kadar tutuldu. Hematoksilen ile zıt boya yapıldı, sudan geçirildikten sonra kapama işlemi gerçekleştirildi.

5. BULGULAR

5.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

Deney grubundaki hayvanlara, özofagoduodenal anastomoz yöntemi ile total gastrektomi yapılmıştır. Deneysel çalışmalarımızın 2-10. günleri arasında, total gastrektomi uygulanan deney grubuna ait hayvanlardan 20 adeti ölmüştür. Hayvanlara yapılan otopsi sonucunda ölüm nedenlerinin anastomotik sızıntı, sepsis ve kanamaya bağlı olduğu görülmüştür. Ölen hayvanlar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Operasyon sonrası kontrol ve deney grubundaki sıçanların günlere göre zayıflama indeksleri (Z%) hesaplanmıştır. Hesaplanan ortalama Z% değerleri süreye karşı grafiğe geçirilmiştir. Ortalama Z%'ya karşı süre grafiği ise Grafik 1'de sunulmuştur.



Grafik 1. Operasyon sonrası sıçanların zayıflama indeksinin zamanla değişimi,
●; kontrol grubu, ○; deney grubu.

Kontrol grubunun zayıflama indeksi ilk iki gün artmakta daha sonraki günler boyunca ise doğrusal olarak düşmekte olduğu Grafik 1'den görülmektedir. Diğer yandan deney grubunun zayıflama indeksi ilk hafta hızla artmakta, ikinci hafta bu artış yavaşlamakta ve daha sonraki günlerde ise yaklaşık sabit bir değere ulaşmaktadır.

Zayıflama kinetiğinin (zayıflama hızının zamanla değişimi) incelenmesi operasyon sonrası sıçanların zayıflama parametrelerinin bulunması açısından önemlidir. Zayıflama hızı (dZ/dt) aşağıdaki diferansiyel bağıntı ile verilir:

$$\frac{dZ}{dt} = k(Z_{\max} - Z)^n$$

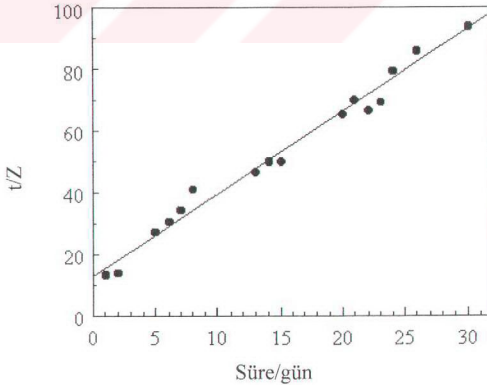
Bu bağıntıda Z; herhangi bir t anındaki zayıflama indeksi, Z_{\max} ; maksimum zayıflama indeksi, k; zayıflama hız sabiti ve n; zayıflama derecesidir. Grafik 1’de sunulan zayıflama indeksine karşı zaman grafiği bir hiperbole benzediğinden zayıflama derecesi $n=2$ varsayılabilir. Buna göre, $t=0$ da $Z=0$ ve $t=t$ de $Z=Z$ sınır koşullarında diferansiyel hız bağıntısı çözümlenirse,

$$Z = \frac{Z_{\max}^2 kt}{1 + Z_{\max} kt}$$

eşitliği elde edilir. Z_{\max} ve k bulunması için bu bağıntı doğrusallaştırıldığında;

$$\frac{t}{Z} = \frac{1}{Z_{\max}^2 k} + \frac{1}{Z_{\max}} t$$

bağıntısı bulunur. t/Z 'ye karşı t grafiği çizilmiş ve Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2. Zayıflama kinetiği.

Grafik 2'nin bir doğru verdiği (korelasyon katsayısı=0.9909) görülmektedir. Grafik 2'nin bir doğru vermesi zayıflamanın ikinci dereceden bir kinetik izlediğini göstermektedir. Bu doğrunun eğim (=12.813) ve kayma (=2.6714) değerlerinden $Z_{max}\%=37.43$ ve $k=1.80$ (g sıçan) $g^{-1} gün^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.

Deney hayvanlarına total gastrektomi uygulandıktan 15 ve 30 gün sonra abdominal kaviteleri açılmıştır. Anastomoz bölgesinin duodenuma doğru olan tarafının mide şeklinde genişleme yaptığı ve diğer organların görüntüsü ile renginde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1: Total gastrektomi uygulandıktan 1 ay sonra abdominal kavitenin genel görünümü. Mide şeklinde genişleme yapan anastomoz bölgesi (Ab) ile görüntüsü ve renginde değişiklik gözlenmeyen duodenum (D), jejunum (J), ileum (İ), çekum (Ç) ve kolon (K).

5.2. MİKROSKOPİK BULGULAR

5.2.1 DUODENUM

5.2.1.1 KONTROL GRUBU

Yalancı operasyon uygulanan deney hayvanlarının oluşturduğu kontrol grubuna ait duodenum duvarı, mukoza, submukoza, tunika muskularis ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmuştur (Şekil 2a). Mukoza tek katlı prizmatik mikrovilluslu epitel ile kuşatılmış ve prizmatik epitel hücreleri arasında goblet hücreleri (cellula calciformis) bulunmaktadır. Mukus sentezleyen ve salgılayan goblet hücrelerinin nükleusları bazal yerleşimlidir ve apikal kısımları PAS pozitif reaksiyon veren yoğun müsün granülleri ile doludur. Epitel hücrelerinin yüzeyi mikrovillusların yüzeyinde bulunan kalın glikokaliks ve mukus salgısından dolayı PAS pozitif reaksiyon vermektedir (Şekil 2b). Epitel yüzeyinde çok sık ve düzenli aralıklarla dizilmiş, biçim ve hacimleri birbirine eş parmak şeklindeki mikrovillus yapıları içerisinde sitoplazmaya doğru mikrofilament ağlar uzanmaktadır (Şekil 3a).

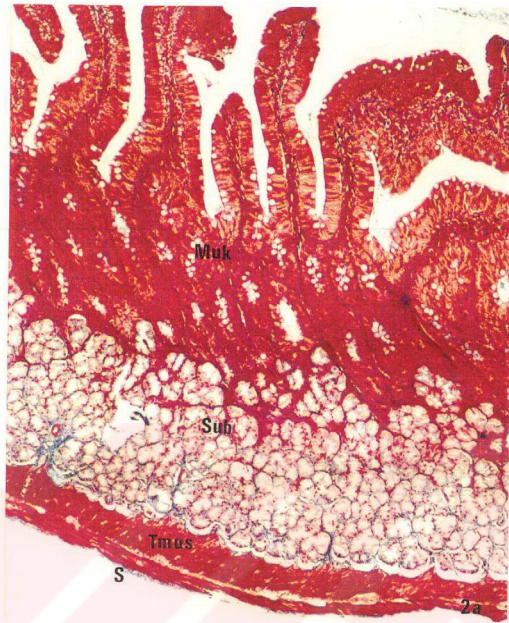
Epitel hücrelerinin nükleusları oval şekillidir ve bir adet nükleolus içermektedirler. Epitel hücreleri arasında intraepitelyal lenfosit hücreleri yer almaktadır (Şekil 3b). Hücrelerin apikal yüzeyinde mikrovillusların hemen altında membranla çevrilmiş çok sayıda veziküller dikkati çekmektedir. Hücre içerisinde düzenli krista yapıları ile mitokondriler ve granüllü endoplazmik retikulum sisternaları (GER) görülmektedir. Hücrelerin lateral yüzlerinde derin katlantılar şeklinde görülen interdigitasyonlar vardır (Şekil 3c).

Epiteli destekleyen lamina propria tabakası içerisinde retiküler lifler (Şekil 4), bağ dokusu hücreleri (eozinofil, lenfosit) bulunmaktadır (Şekil 5).

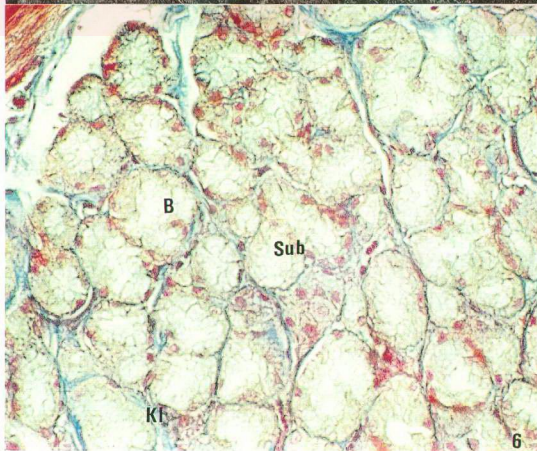
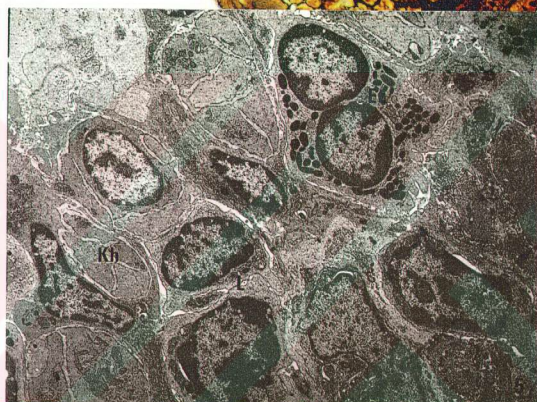
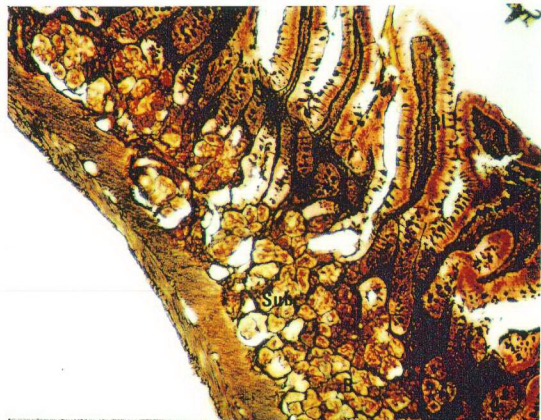
Gevşek bağ dokusu yapısında olan submukoza içerisine yerleşen Brunner bezlerinin hücreleri müköz görünümde ve büyük piramidal şekilli olarak izlendi. Hücreler bazal yerleşimli oval ya da yuvarlak şekilli nükleuslar içermekte ve hücrelerin apikal kısımları daha açık renkte boyanmaktadır (Şekil 6). Bezlerin birimleri çevresinde bağ doku fibrillerinden retiküler (Şekil 4) ve kollagen liflerin yoğun olarak bulunduğu izlenmiştir (Şekil 6).

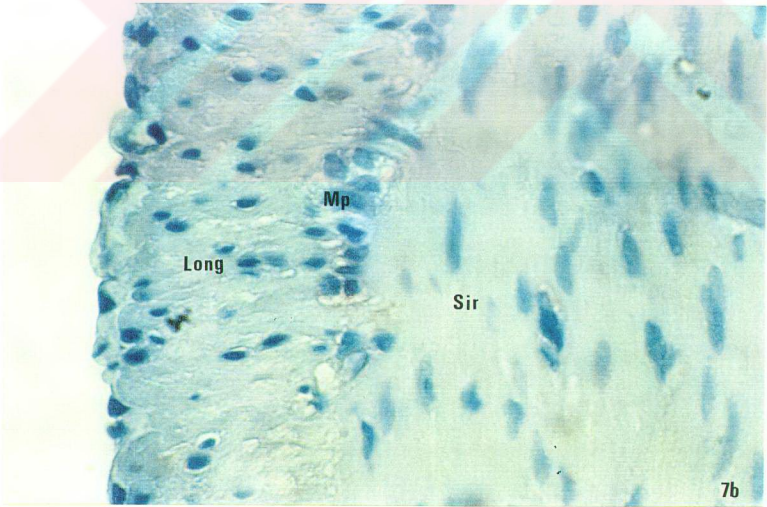
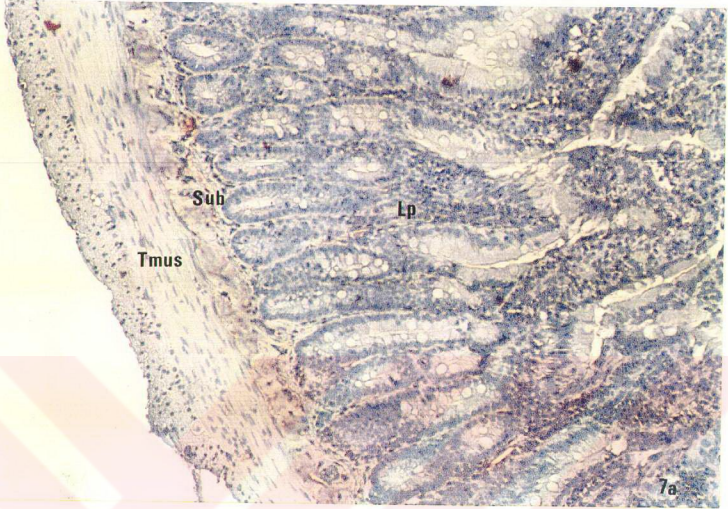
Submukozayı dışarıdan kuşatan tunika muskularisin iç tarafta sirküler, dışta longitudinal düzenlenmiş düz kas tabakalarından oluştuğu (Şekil 7a, 7b) sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında Myenterik (Auerbach) pleksusun yer aldığı görülmüştür (Şekil 7b).

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda duodenumun mukoza ve submukoza tabakalarının zayıf boyanma özelliğinde olduğu gözlenmiştir (Şekil 7a, 7b).









5.2.1.2. DENEY GRUBU I

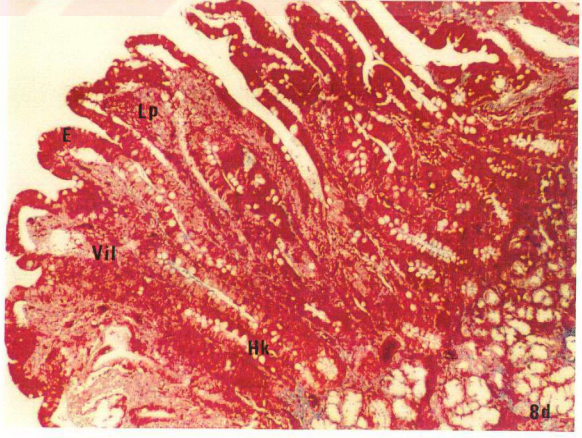
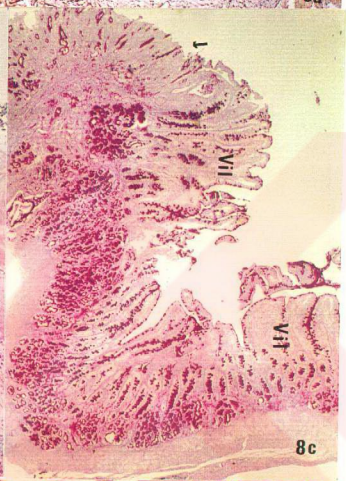
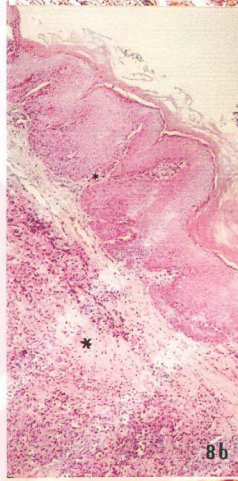
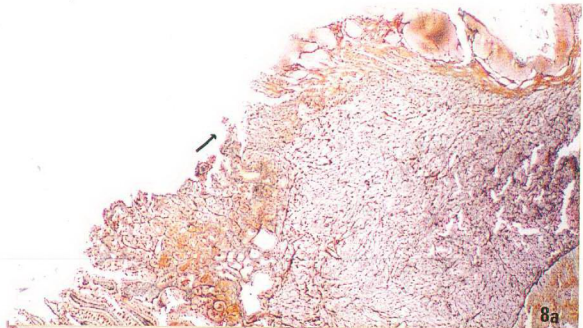
Total gastrektomi yapıldıktan 15 gün sonra özofagus ile duodenumun anastomoz bölgelerinden alınan örneklerde, özofagusun lamina propria ve submukozasında yoğun lenfosit infiltrasyonu belirlenmiştir (Şekil 8a). Duodenumun özellikle özofagus ile olan anastomoz bölgesine yakın yerlerde hiperplastik kriptalarla birlikte villus boyunda kısalma şeklinde villuslarda atrofi olduğu, bazı villuslar parmak şeklindeki yapısını korurken büyük bir kısmının uç bölgelerinin genişleyerek birbiriyle kaynaştığı, mide mukozasına benzer bir yapı kazandığı ve yüzey epitelinde yer yer kayıplar olduğu görülmüştür (Şekil 8b,8c). Epitel üzerinde bulunan mikrovillusların normal şekil ve morfolojilerini koruduğu gözlenmiştir (Şekil 9a). Epitel hücreleri arasında göç eden intraepitelyal lenfosit sayısında artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 9b). Yüzeyde prizmatik epitel hücreleri arasında yer alan goblet hücrelerinde PAS pozitif reaksiyonun azaldığı dikkat çekmektedir (Şekil 10a). Elektron mikroskop incelemelerde membranla sarılmış müsin içeren salgı vakuollerinin miktarının azaldığı da görülmektedir (Şekil 10b).

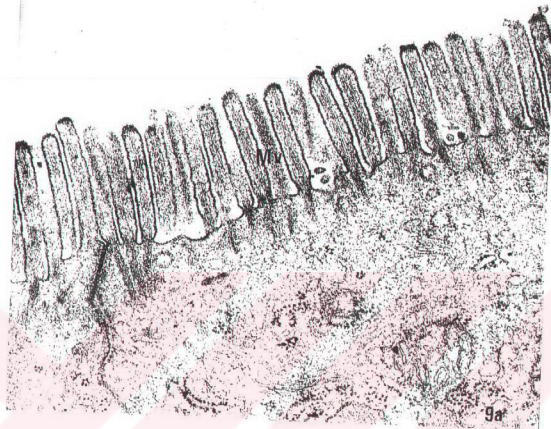
Bazal lamina ve lamina propriada yoğun olarak bulunan retiküler lif demetleri kontrol grubuna oranla daha dağınık ve gevşek düzenlenmektedir (Şekil 11). Lamina propriada inflamasyona bağlı bir artış gözlenmiş (Şekil 8b, 11) ve elektron mikrografta çok sayıda lenfosit, plazma, eozinofil hücrelerle (Şekil 12a) birlikte çok sayıda kan damarları teşhis edilmiştir (Şekil 12b).

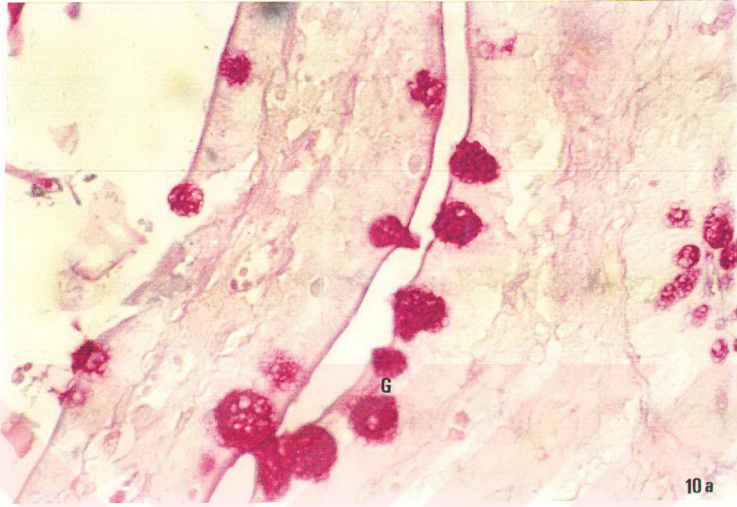
Submukozada yoğun kollagen lif ve bağ dokusu hücrelerinden oluşan skar doku içerisine yerleşen Brunner bezleri nötral musin içerikli salgılarında azalmaya bağlı, lümenlerinde genişlemeler şeklinde yapısal bozulma göstermektedir (Şekil 13a,b,c).

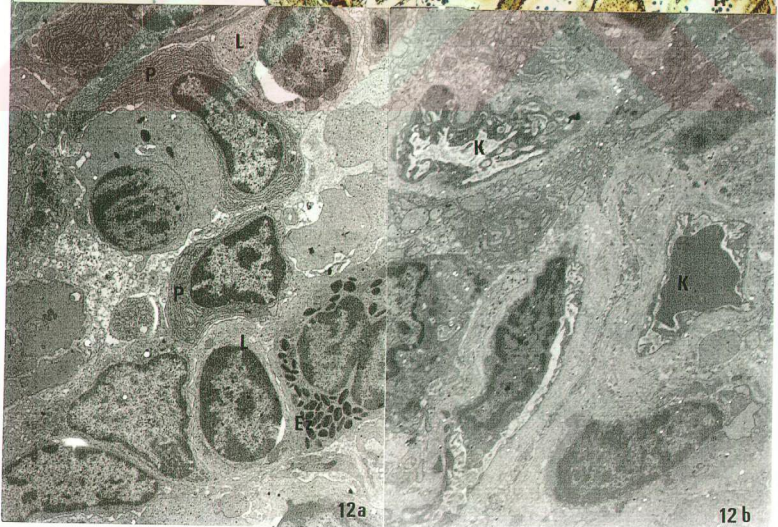
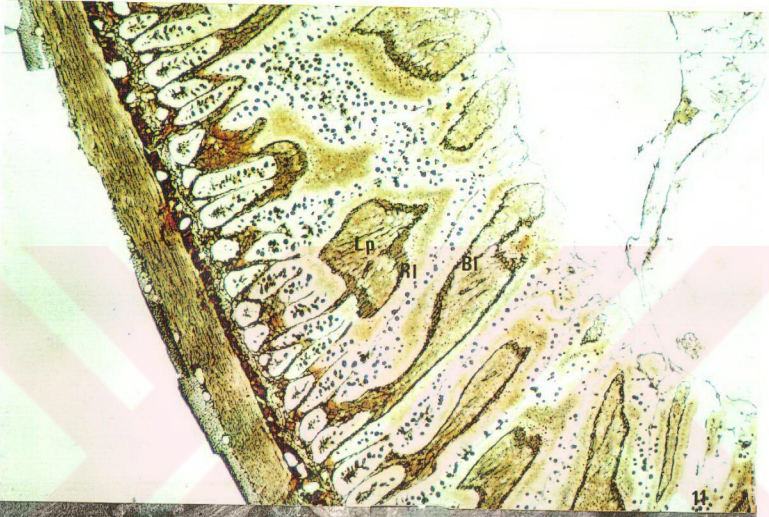
Tunika muskularisin kas hücrelerinde, hipertrofi izlenmekte ve hücre içerisinde yer alan mitokondrilerin krista yapısında bozulmalar ile hücreler arasında bağ dokuda artış dikkati çekmektedir (Şekil 14a,b).

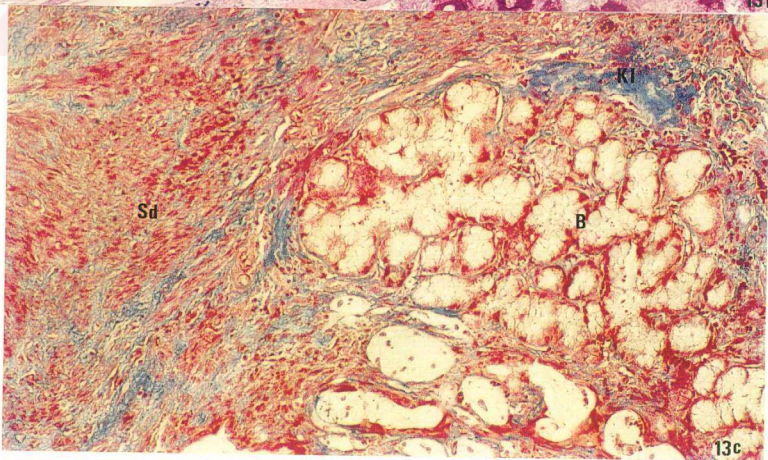
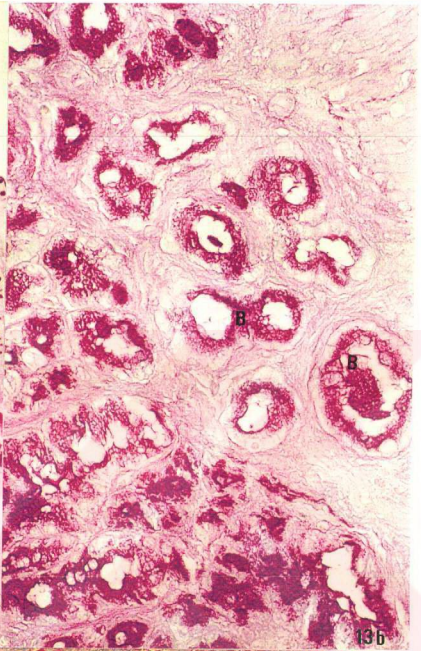
Duodenumda CEA immüno lokalizasyonu, lamina propria, submukoza, tunika muskularisin sirküler ve longitudinal kas tabakaları ile bu iki tabaka arasında bulunan Myenterik pleksusta kontrol grubuna oranla kuvvetli pozitif boyanma özelliğindedir (Şekil 15a, b).

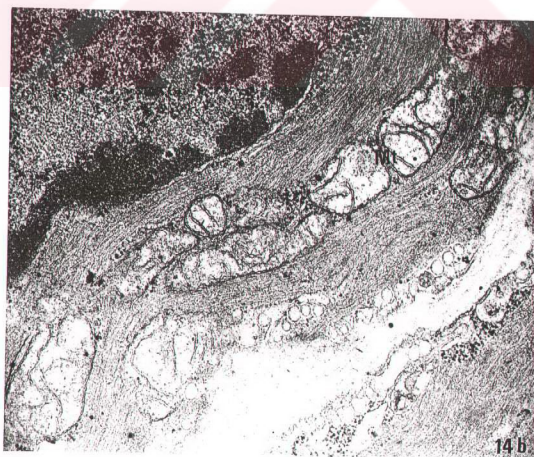
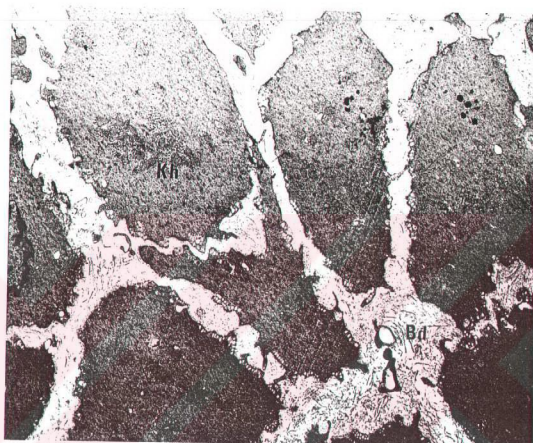


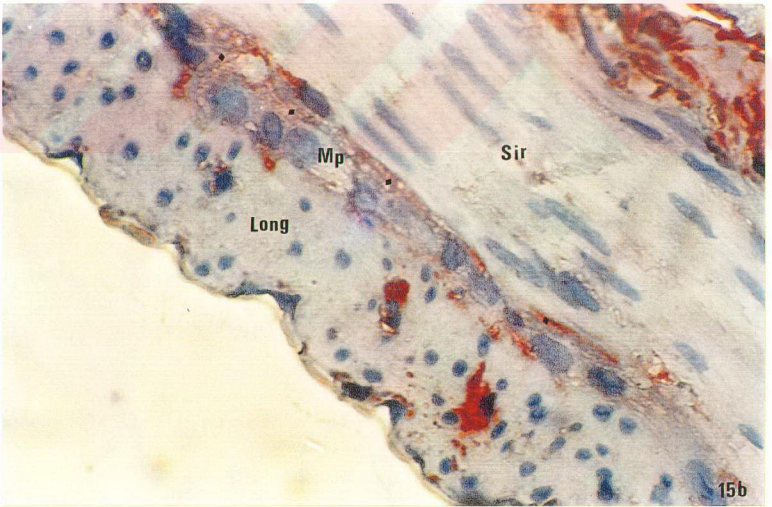
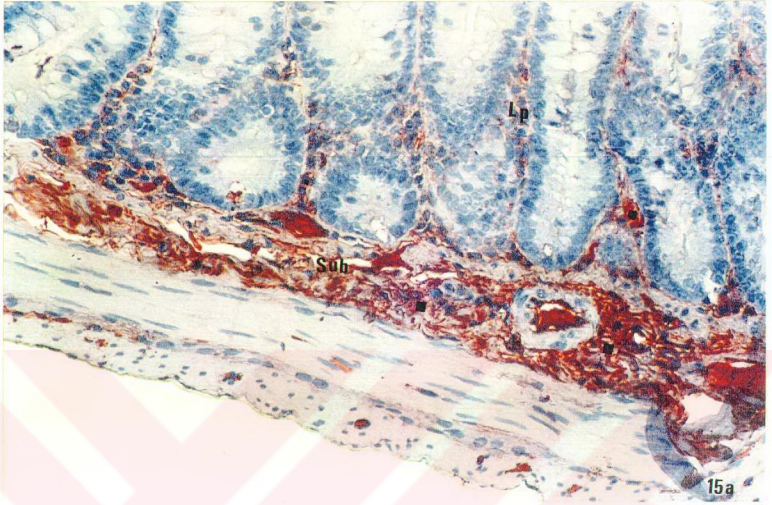












5.2.1.3. DENEY GRUBU II

Total gastrektomi uygulanan sıçanlarda, özofagus ile duodenumun anastomoz bölgesinden ve duodenumdan 1 ay sonra alınan doku örneklerinin histolojik olarak incelenmesi sonucunda özofagusta, lümen yüzeyinde epitelyal döküntüler ve hiperkeratosis olduğu, lamina propriada bol miktarda retiküler lif bulunduğu, Karsinoembriyonik antijenle (CEA) yapılan boyamada tunika mukozanın pozitif boyandığı görülmektedir (Şekil 16-18).

Duodenumun submukoza, müsküler tabaka ve seroza tabakalarında fibrotik dokunun hakim olduğu (Şekil 17-19), submukoza tabakasında neoplastik bez yapılarının geliştiği (Şekil 19a), yine bu bölgelerde bol miktarda retiküler ve kollagen lif demetleri (Şekil 17, 19b, 20) ile birlikte yoğun salgı birikimleri içeren hücrelerin bulunduğu (Şekil 19 c), CEA boyamasında bu bölgelerin pozitif özellik gösterdiği tespit edildi (Şekil 18).

Duodenumun, özofagusla olan anastomoz bölgesinde hiperplastik kriptalarla birlikte villus boyunda kısalma, villuslarda atrofi, mukozal yüzeyde erozyon görülmekte ve villusların birbiriyle kaynaşması sonucunda villus yapısı bozularak mide mukozası şeklinde düzenlenmektedir (Şekil 21, 22).

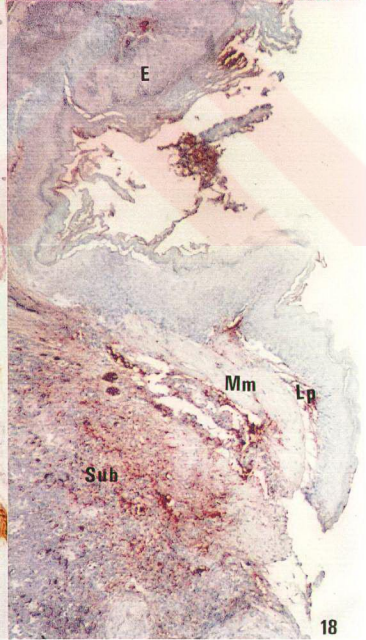
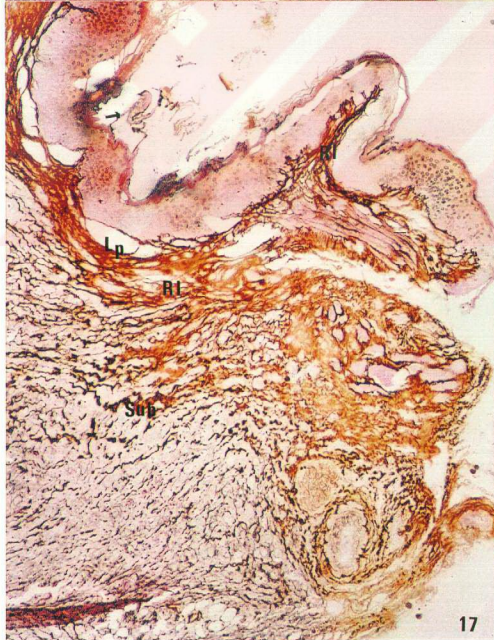
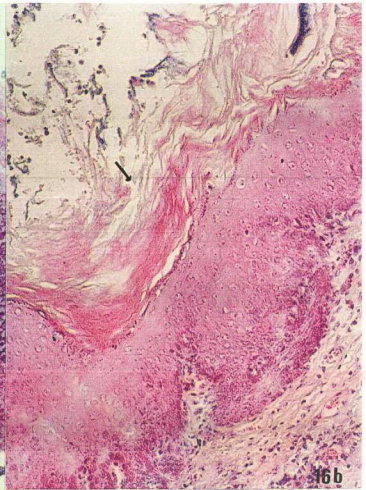
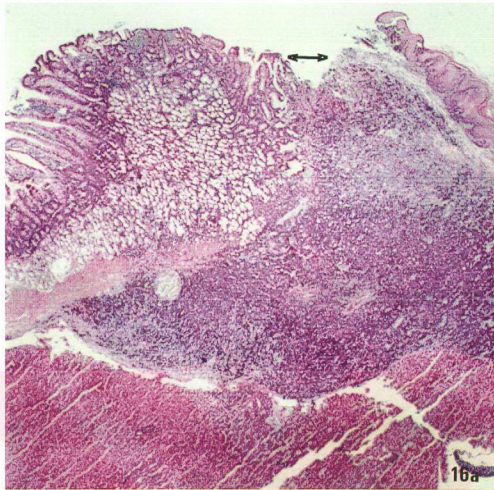
Epitel hücreleri, prizmatik özelliklerini korurken (Şekil 23a), sitoplazma içerisinde bulunan mitokondrilerin krista yapısında bozulmalar ve yoğun glikojen birikimi dikkat çekmektedir (Şekil 23b). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovilluslar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında süreklilik göstermediği ışık ve elektron mikroskop düzeyindeki incelemelerde teşhis edildi (Şekil 24a, b). Epitel hücrelerinin arasında yer alan goblet hücrelerinin sekresyon miktarında kontrol grubuna göre bir azalma olduğu belirlendi (Şekil 24c).

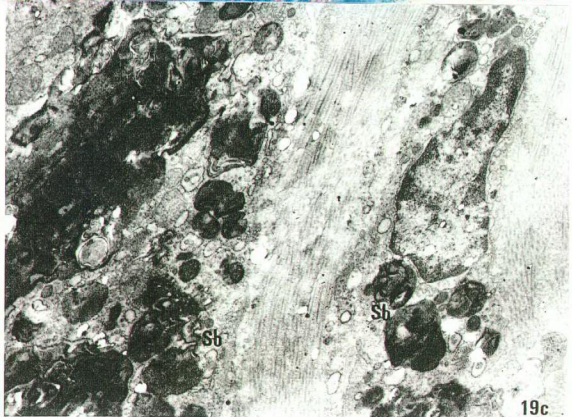
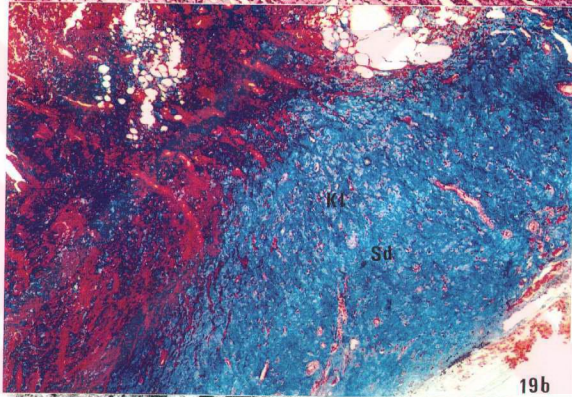
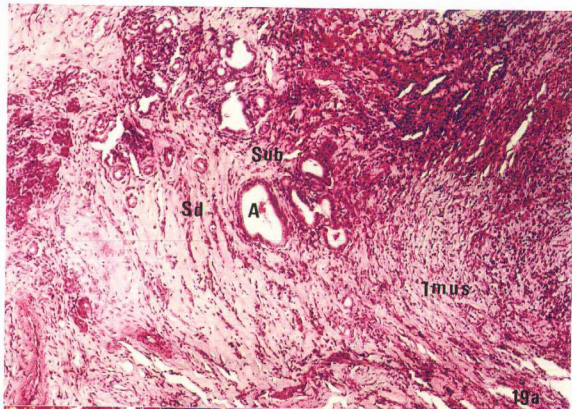
Lamina propriada, lenfosit infiltrasyonu, retiküler lif artışı ile birlikte yoğun kollagen lif demetleri, çentikli nükleuslara sahip bağ dokusu hücreleri, plazma hücresi, lenfosit ve eozinofil hücreler yer almaktadır (Şekil 25, 26a, b, c).

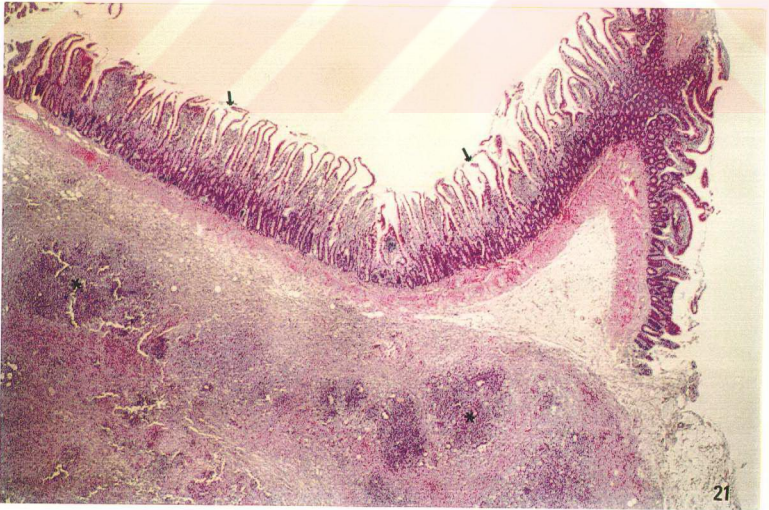
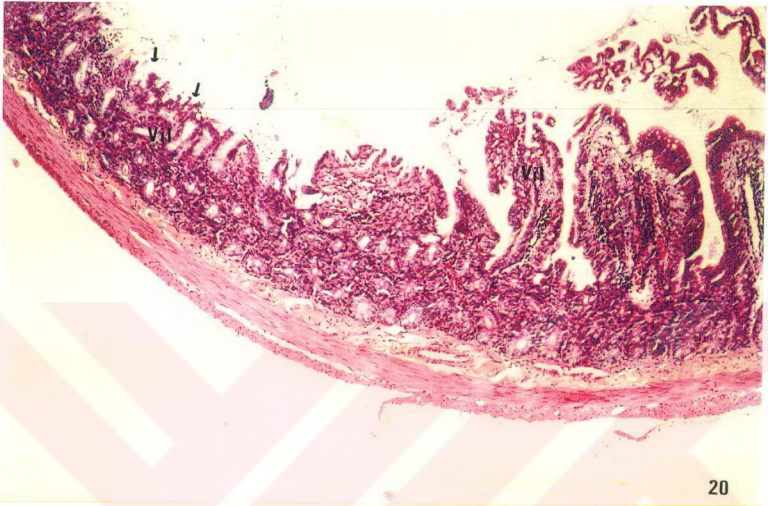
Submukozada, neoplastik bezlerin geliştiği ve sekresyonlarının PAS pozitif özellikte olduğu, tümör hücrelerinin karsinoembriyonik antijen ürettiği ve immünohistokimyasal olarak bezlerin lümeninin ve hücre membranlarının yüzeyinin, bezlerin etrafını çeviren bağ dokunun pozitif boyandığı tespit edildi (Şekil 27, 28a, b, c).

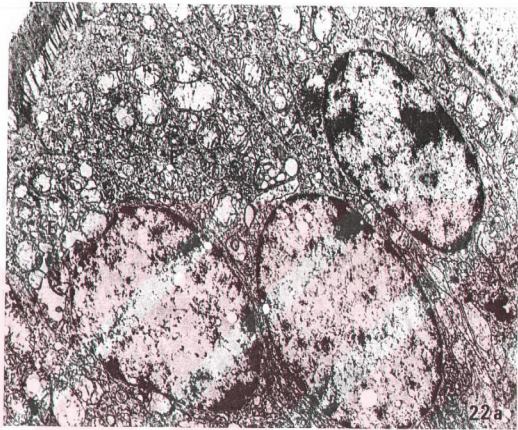
Bu tabakada bulunan Brunner bezlerinin sekresyonunda PAS pozitif sekresyon azalması ve yapısal bozuklukları çarpıcı idi (Şekil 26b).

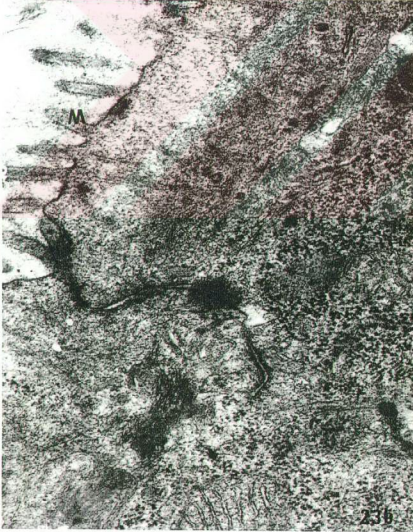
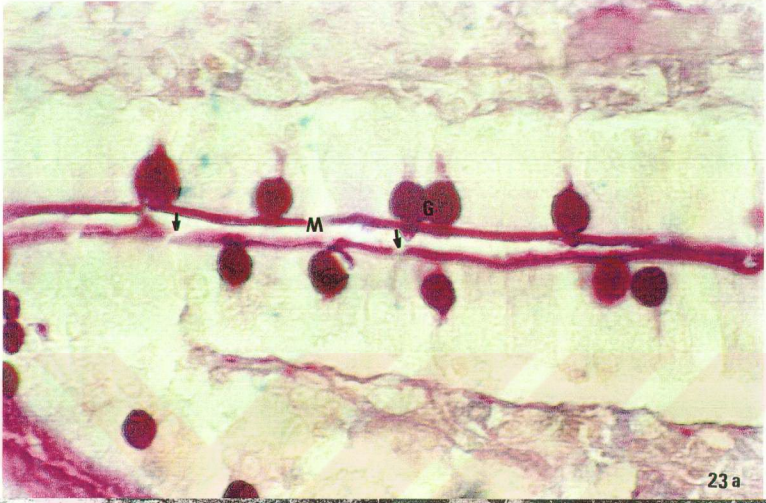
Tunika muskulariste kas hücrelerinde hipertrofi olduğu (Şekil 29), CEA ile yapılan boyamada sirküler ve longitudinal kas tabakalarının ve bu iki tabaka arasında bulunan hipertrofik yapıdaki Myenterik pleksusun pozitif özellik gösterdiği belirlendi (Şekil 29).

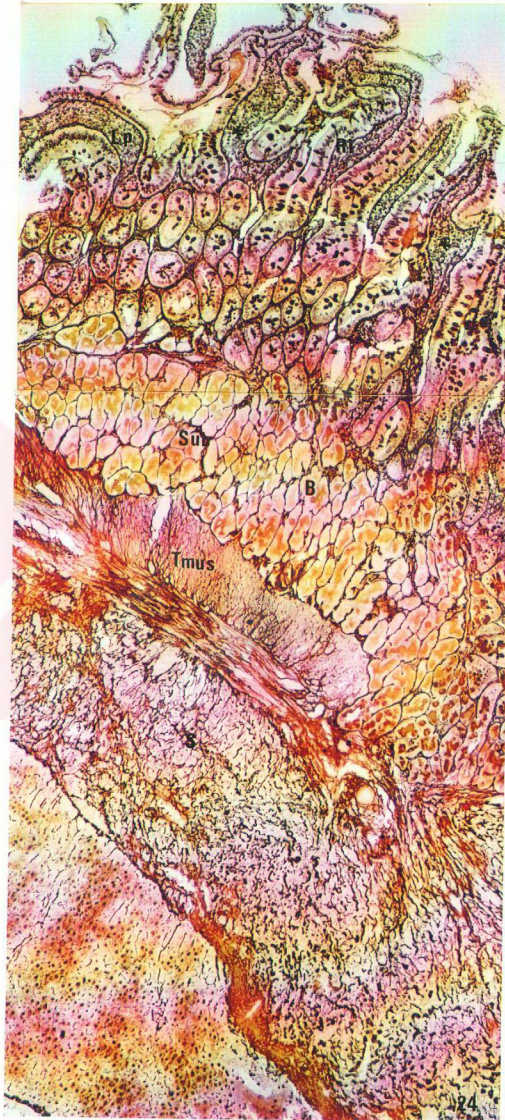


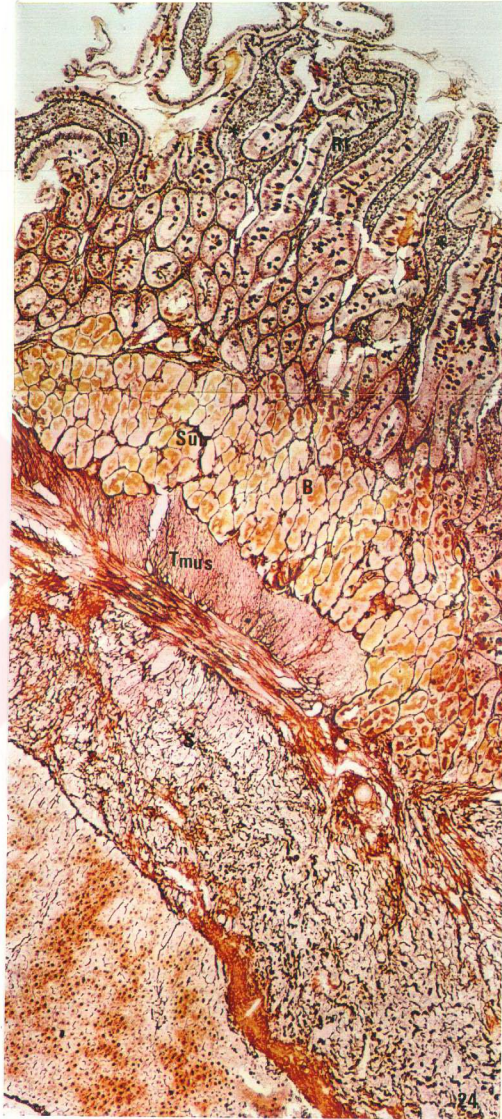


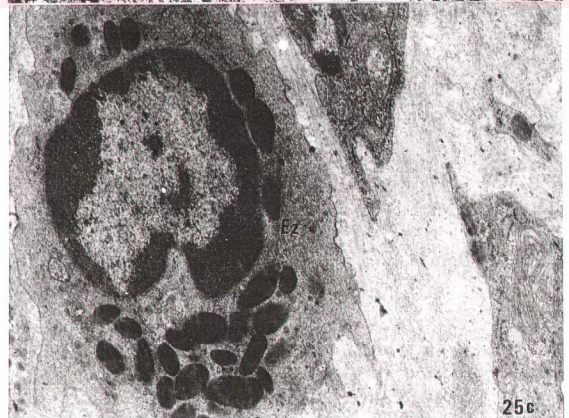
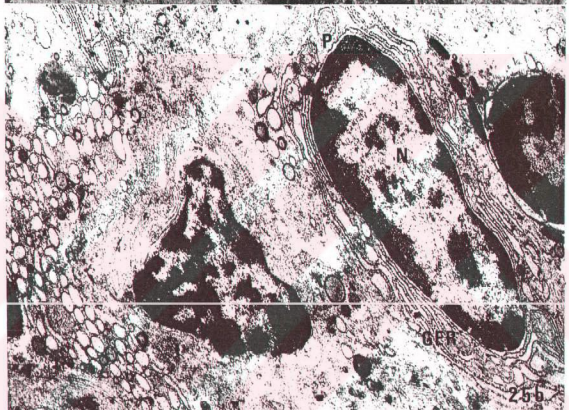


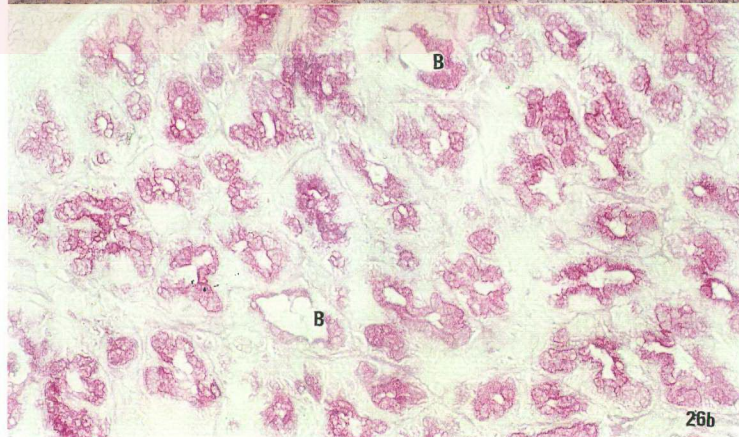
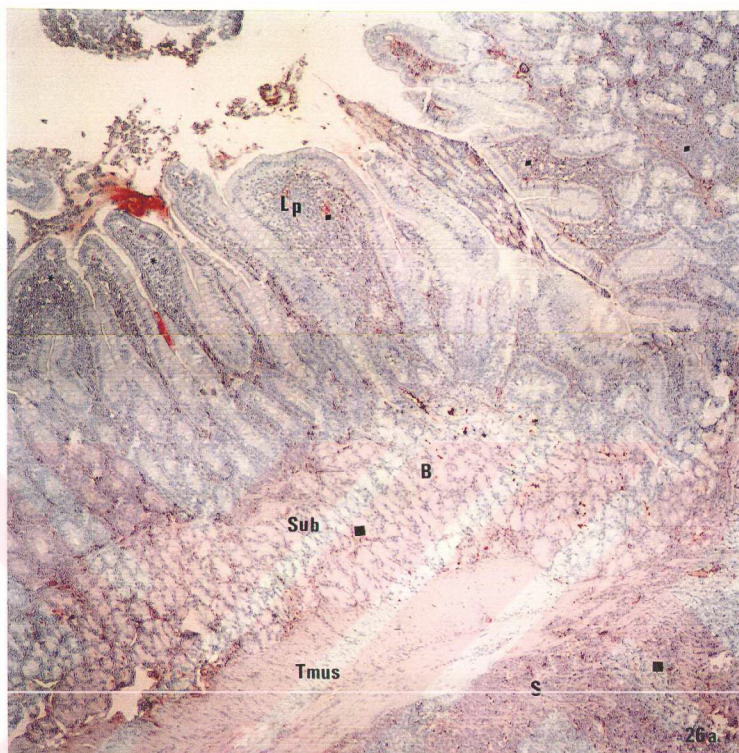


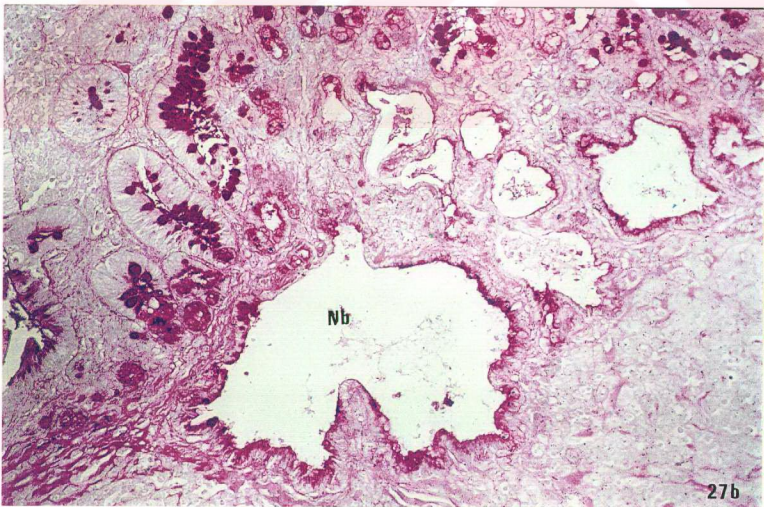
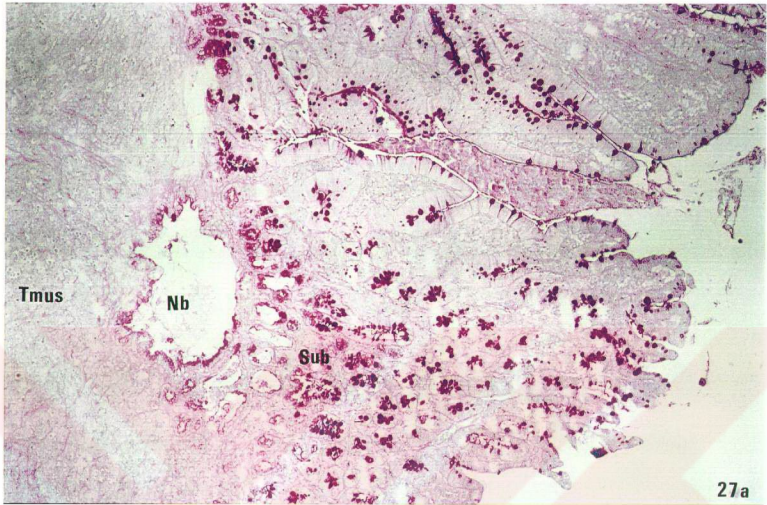


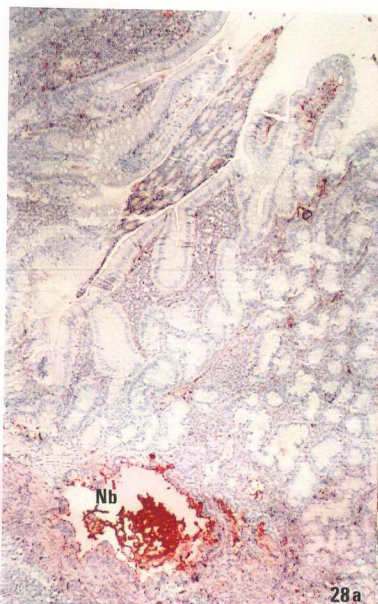




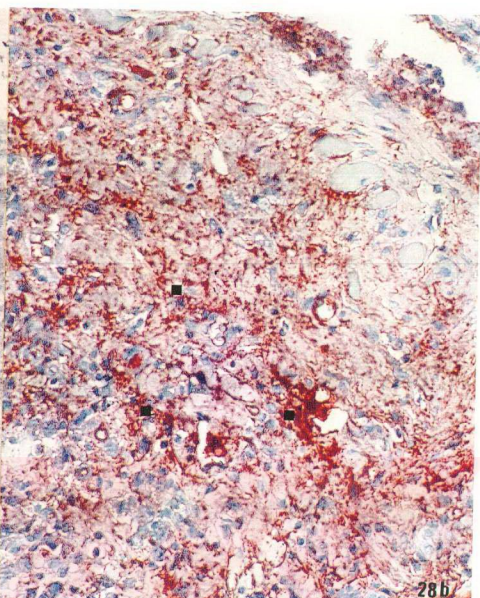




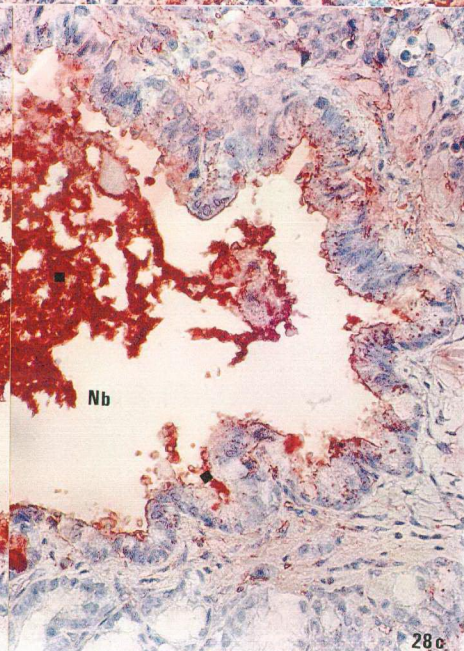
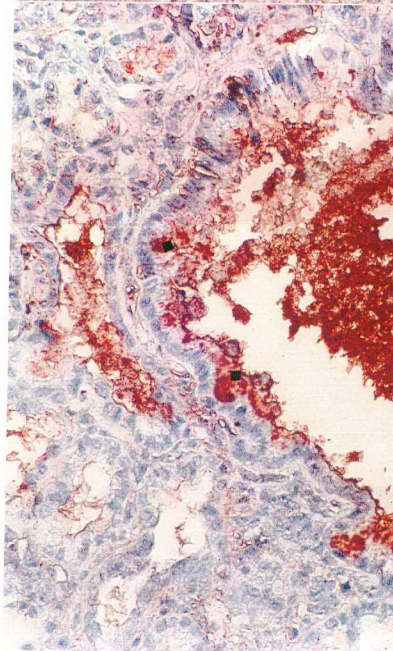




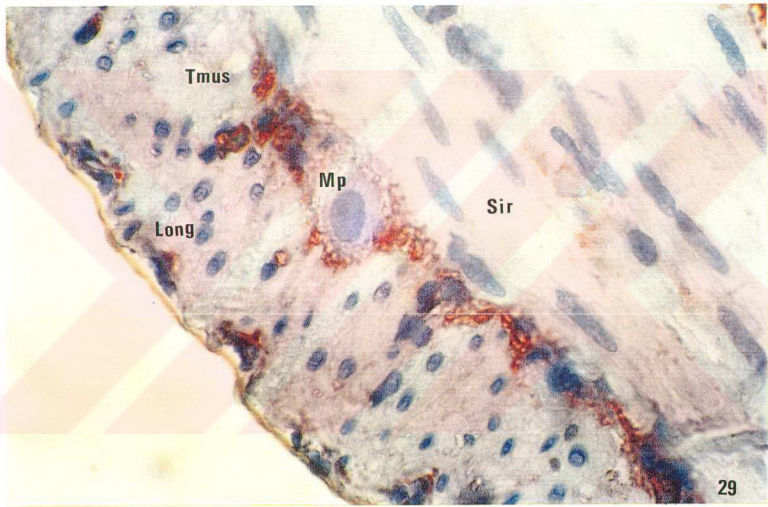
28a



28b



28c



5.2.2 JEJUNUM

5.2.2.1. KONTROL GRUBU

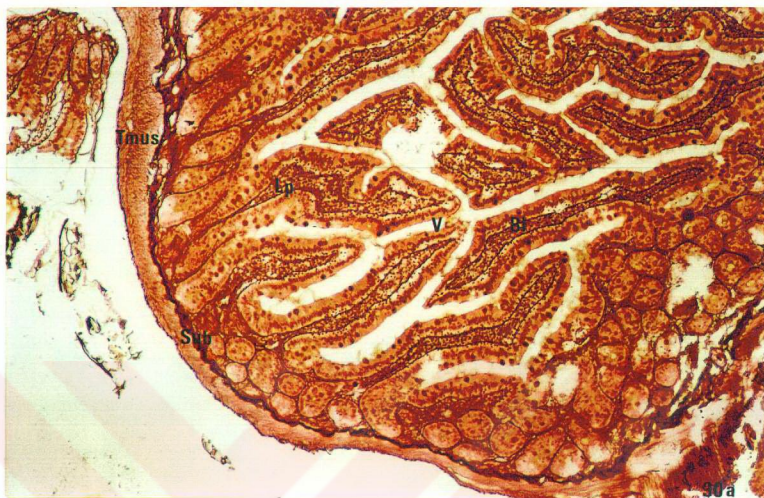
Yalancı operasyon uygulanan ve kontrol grubunu oluşturan sıçanlara ait jejunum doku örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, tek katlı prizmatik çizgili kenarlı absorbtif epitel ile lamina proprianın birlikte lümeneye doğru oluşturduğu parmak şeklindeki villusların, boyu oldukça uzundur (Şekil 30a). Prizmatik epitel hücreleri arasında kuvvetli PAS pozitif reaksiyon veren asit glikoproteinleri salgılayan goblet hücreleri bulunmaktadır. Epitel yüzeyi üzerinde bulunan ve epitele çizgili kenar (fırçamsı kenar) özelliği veren mikrovilluslar da PAS pozitif reaksiyon vermektedir (Şekil 30b). Epitelin apikal yüzeyinden çıkan, sitoplazmik uzantılar şeklindeki mikrovilluslar, birbirini takibeden yönde düzenli, kıvrıntılı katlantılar oluşturmuştur. Mikrovillusların içerisinde bulunan mikrofilament demetler mikrovillus boyunca uzanmaktadır (Şekil 31a).

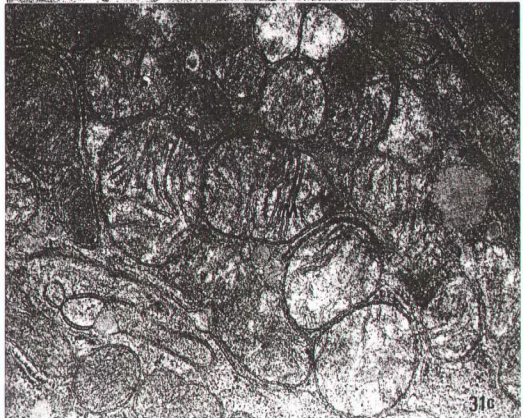
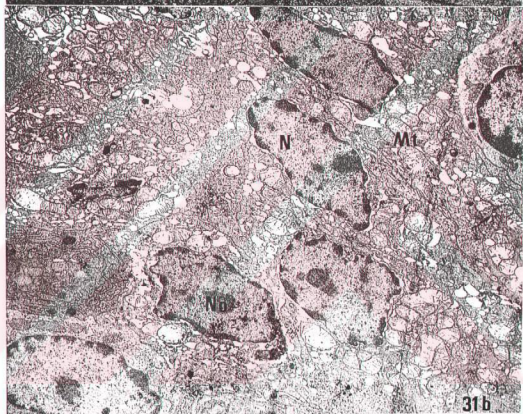
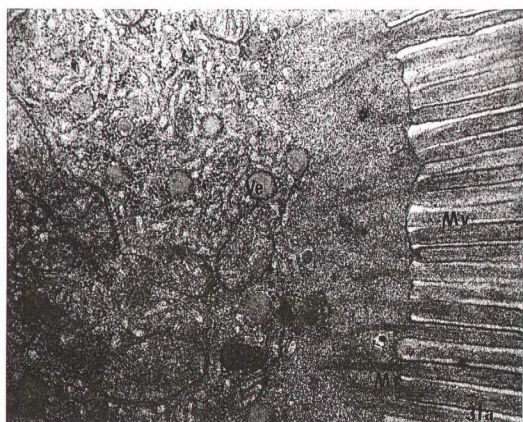
Genellikle tek bir nükleolus içeren prizmatik epitel hücrelerinin nükleusları oval şekillidir (Şekil 31b). Epitel hücrelerinin apikal sitoplazmasında membranla çevrilmiş veziküller (Şekil 31a) ve sitoplazma içerisinde çok sayıda mitokondri bulunmaktadır (Şekil 31c).

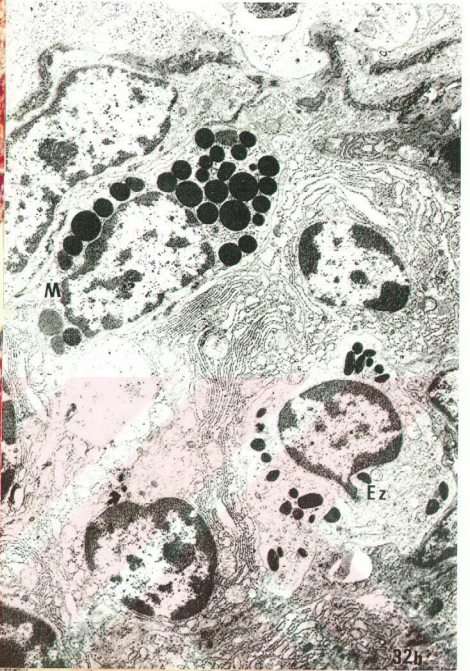
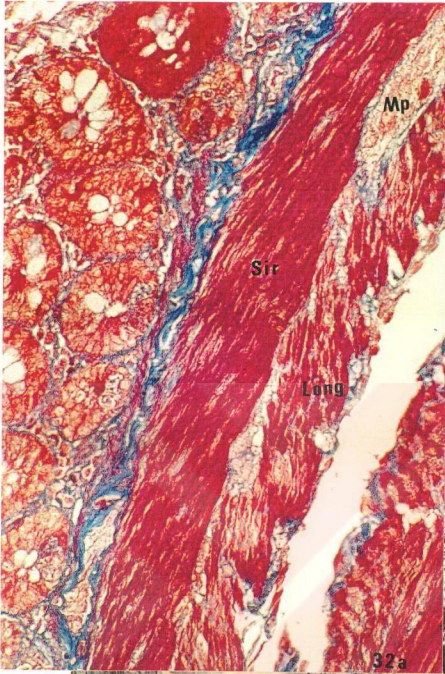
Jejunumun lamina propriası ve submukozası bol miktarda kollagen (Şekil 32a) ve retiküler lif içermekte (Şekil 30a) ve lamina propriada bağ dokusu hücrelerinden mast, plazma, lenfosit, eozinofil hücreleri yer almaktadır (Şekil 32b). Submukoza tabakasında yoğun retiküler ve kollagen lif demetleri birlikte bulunmaktadır (Şekil 30a, 32a).

İçte sirküler, dışta longitudinal düz kas demetlerinden oluşan tunika muskularisin bu iki tabakası arasında myenterik (Auerbach) pleksusu normal olarak izlenmiştir (Şekil 32a).

Karsinoembriyonik antijenin (CEA) immünohistokimyasal lokalizasyonu hemen hemen bütün tabakalarda negatif olarak gözlenmiştir (Şekil 33).





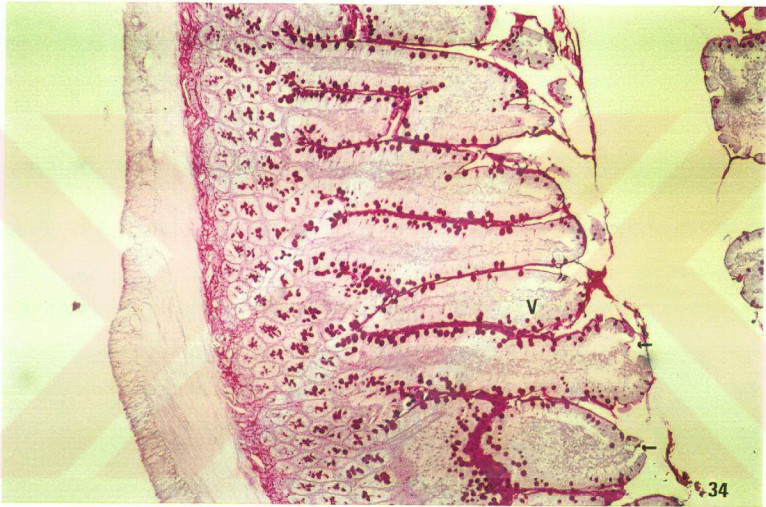


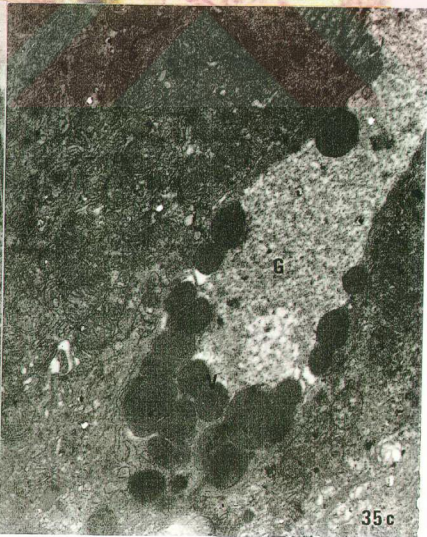
5.2.2.2. DENEY GRUBU I

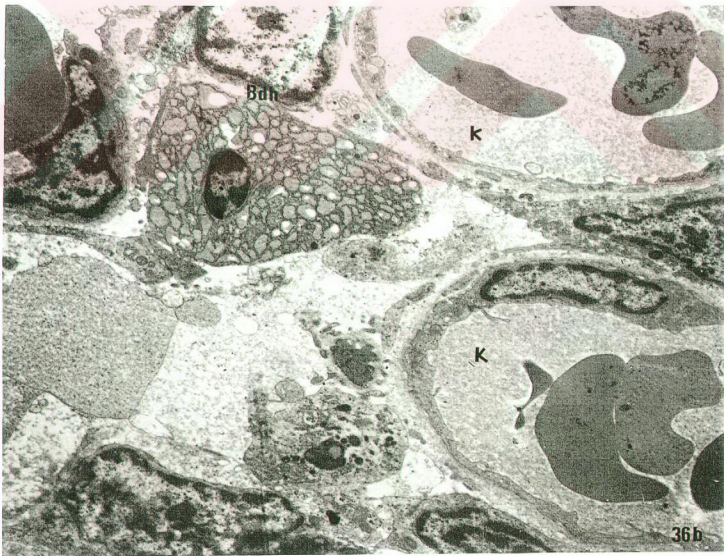
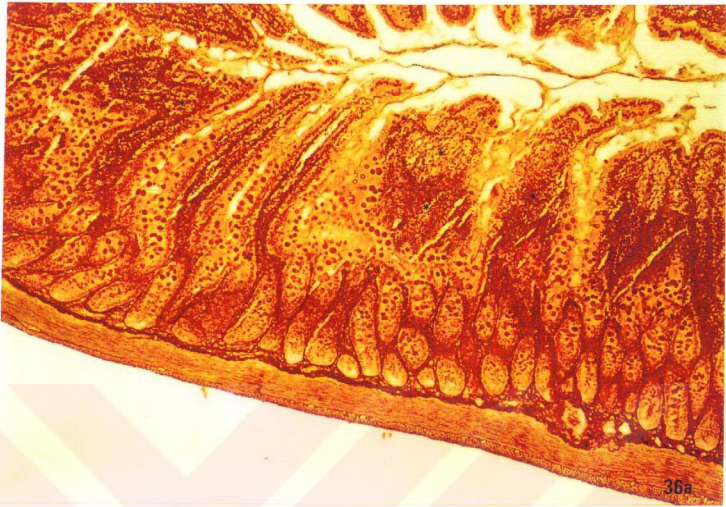
Total gastrektomi uygulandıktan 15 gün sonra alınan jejunum örneklerinde, villus boylarının kısalıp kalınlaştığı ve mukozal yüzeyde epitelyal erozyon olduğu görülmüştür (Şekil 34). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovillusların şekil, yapı ve düzenlenmesinde kontrol grubuna oranla bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 35a, b). Kontrol grubunda mikrovillusların hemen altında membranla çevrilmiş çok sayıda veziküller bulunurken, bu grupta veziküllerin sayısında belirgin bir azalma olduğu dikkat çekmektedir (Şekil 35c). Prizmatik epitel hücrelerinin arasında bulunan goblet hücrelerinin PAS pozitif reaksiyon veren musin granüllerinin miktarında azalma olduğu ışık mikroskopi düzeyinde görülürken (Şekil 35a), elektron mikroskobik incelemelerde musin içeren salgı vakuollerinin goblet hücrelerinin tabanında yerleştiği ve çok az miktarda olduğu belirlenmiştir (Şekil 35c).

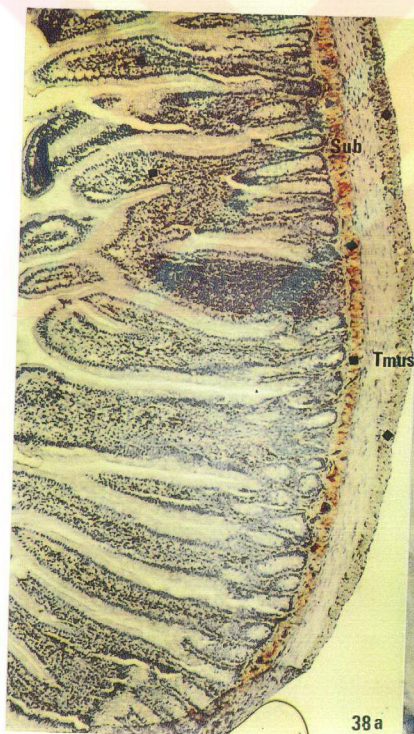
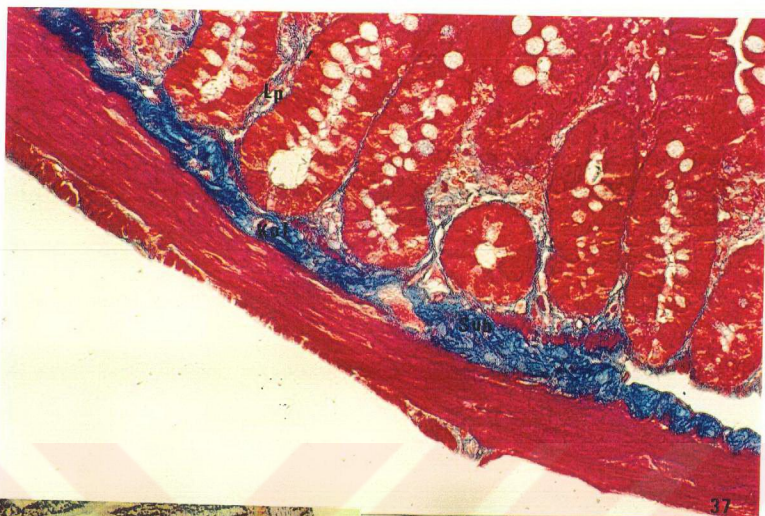
Kontrol grubunun bazal lamina ve lamina propriasında düzenli ve yoğun olarak gözlenen retiküler lif demetlerinin bu grupta düzensiz ve dağınık bir şekilde olduğu (Şekil 36a), lamina propriada yoğun lenfosit infiltrasyonlarının yanı sıra ultrastrüktürel incelemelerde vaskülarizasyonun da arttığı görülmektedir (Şekil 36b). Submukoza tabakasında kontrol grubuna oranla kollagen lif miktarında belirgin bir artış tespit edilmiştir (Şekil 37). Tunika muskularisin sirküler ve longitudinal düz kas tabakalarında, kas hücrelerinde hipertrofi olduğu dikkat çekmektedir (Şekil 38a, b).

Jejunumda CEA immüno lokalizasyonunun, lamina propria, submukoza ve tunika muskularisin özellikle longitudinal kas tabakasında pozitif olduğu belirlenmiştir (Şekil 38a, b).









5.2.2.3. DENEY GRUBU II

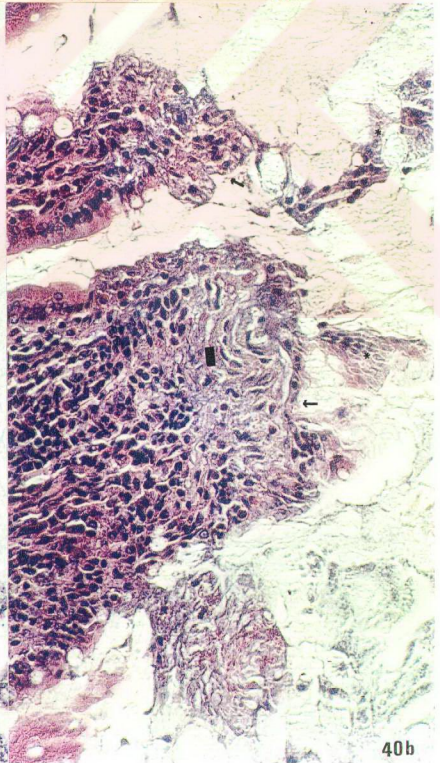
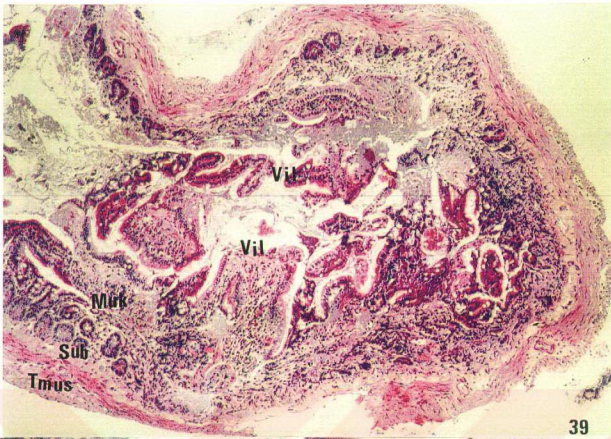
Total gastrektomi uygulanan sıçanlardan, bir ay sonra alınan jejunum örneklerinde, barsak lümeninin birçok bölgesinde normal villus yapısının kaybolduğu, villusların atrofiye uğradığı ve apikal yüzeyinde epitelyal erozyon olduğu görülmektedir (Şekil 39, 40a, b). Absorbtif prizmatik epitel hücreleri arasında polikromatofilik eritroblast hücrelerinin yoğun bir şekilde bulunduğu (Şekil 41a), epitel hücre sitoplazmalarında endoplazmik retikulum sistemlerinde genişlemeler (Şekil 41b) ve mitokondrilerin krista yapısında bozulmalar olduğu, sitoplazma içerisinde bol miktarda glikojen birikimi bulunduğu gözlenmektedir (Şekil 41c). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovilluslarda, glikokaliks örtüsünün yoğunlaştığı ve buna bağlı olarak PAS pozitif reaksiyon verme özelliğinin arttığı ışık mikroskopi düzeyde görülürken (Şekil 42a), elektron mikroskopi düzeyde, mikrovillusların apekslerinde koyu renkli birikimler şeklinde tespit edilmiştir. Enterositlerde yoğun salgı birikimi gözlenmiştir (Şekil 42b).

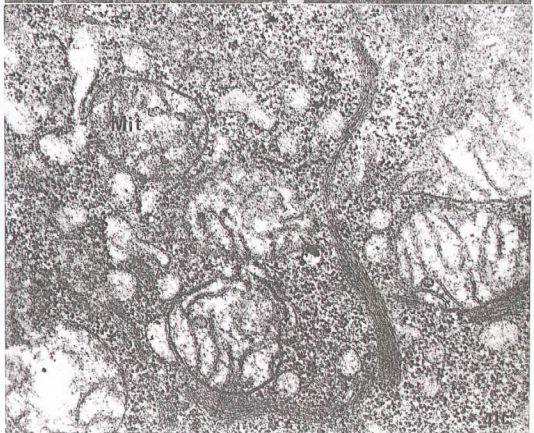
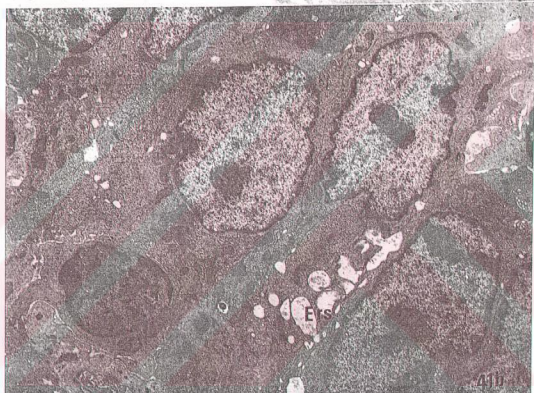
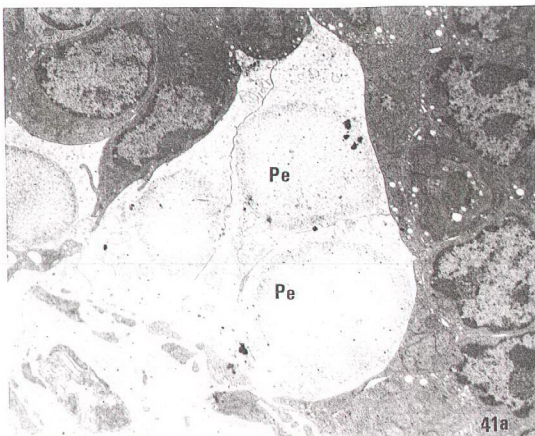
Goblet hücrelerinin, sitoplazmalarında salgı birikimlerinde azalma ışık mikroskopi düzeyinde tespit edilirken (Şekil 42a), elektron mikroskop düzeyde membranla çevrilmiş olan salgı vakuollerinin hücrenin tabanına yakın yerleşim gösterdiği ve miktarında belirgin bir şekilde azalma olduğu saptanmıştır (Şekil 42c).

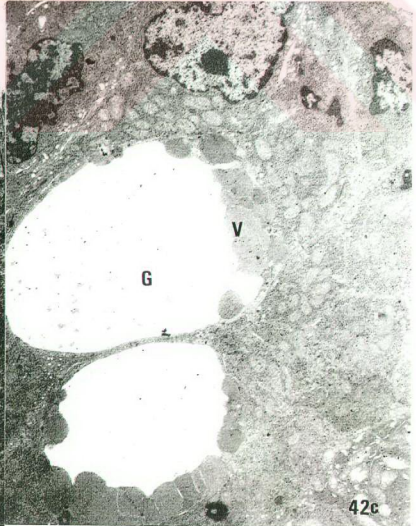
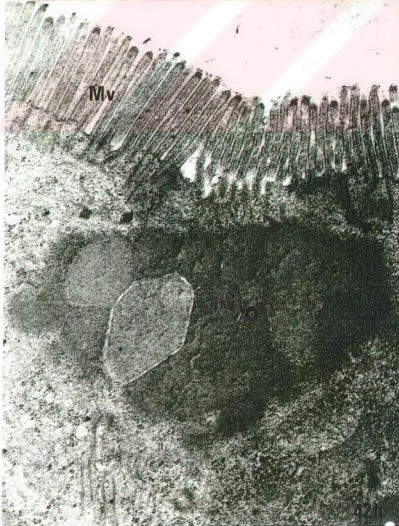
Lamina propriada, lenfosit infiltrasyonunda, belirgin artış ile birlikte retiküler lif artışı (Şekil 43) ve ödem dikkati çekmiştir (Şekil 44a, b). Bazı villuslarda apekslerde genişleme, bağ dokusu lif ve hücre birikimleri yanı sıra yoğun lenfosit infiltrasyonları gözlenmiştir (Şekil 40a, b). Submukoza tabakasında, bol miktarda retiküler ve kollagen lif bulunması bu tabakanın kontrol grubuna göre daha geniş görülmesine neden olmuştur (Şekil 43, 45).

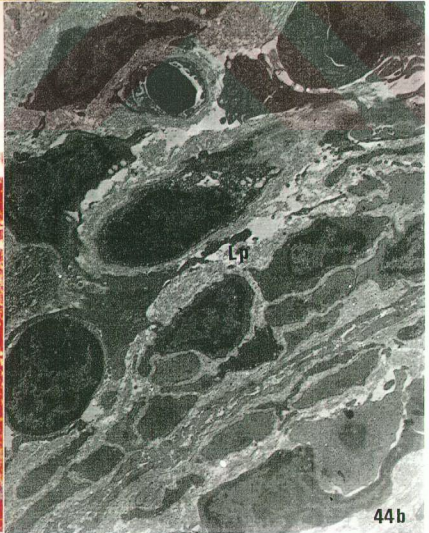
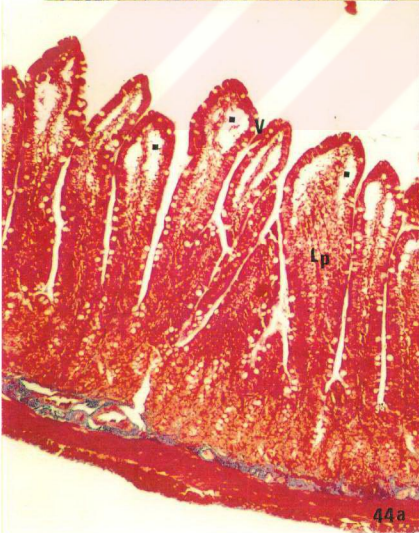
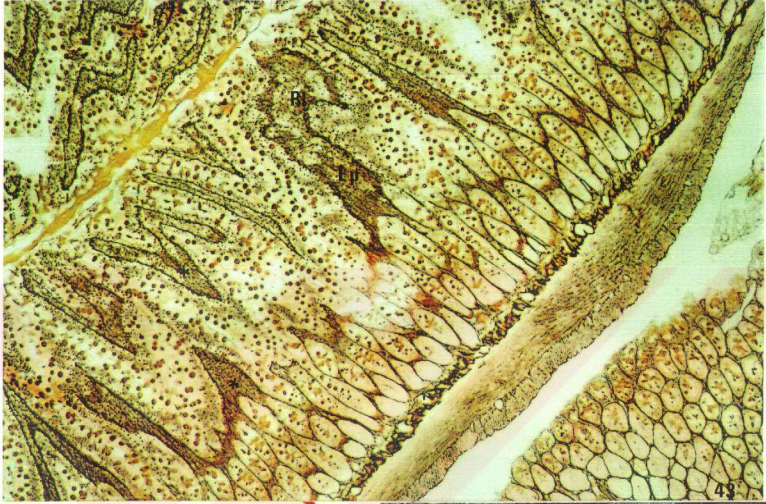
Tunika muskularisin, sirküler ve longitudinal düz kas tabakalarını oluşturan hipertrofik hücrelerinde (Şekil 45-46a) kontraktıl miyofilamentlerin sitoplazmayı işgal ettiği, hücre periferlerinde lokalize olmuş pinositotik veziküllerin Ca^{2+} içeren genişlemiş endoplazmik retikulum sistemlerinin terminal keseleriyle ilişki kurdukları, kas hücreleri arasındaki bağ dokuda ve kas hücreleri içerisindeki miyofilamentlerde artış olduğu görülmüştür. Kas tabakaları arasında normal yapıları ile Auerbach'ın myenterik pleksusuna ait ganglion hücrelerinde rastlanmıştır (Şekil 46a, b).

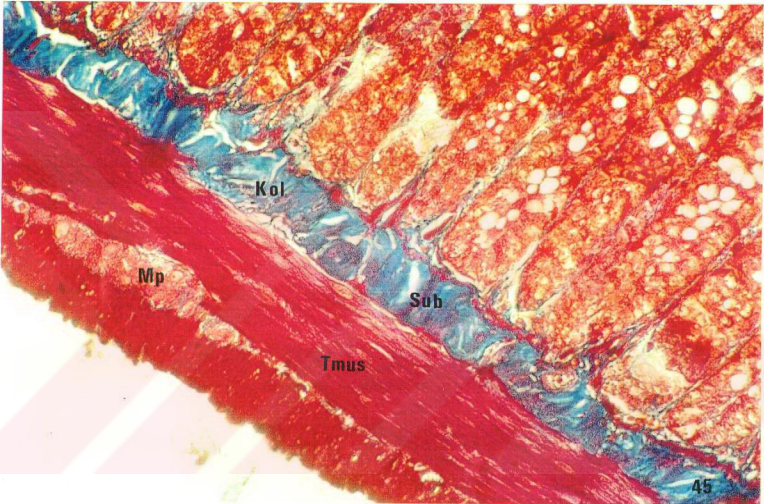
Jejunumda CEA immüno-lokalizasyonunun, lamina propria, submukoza, tunika muskularisin sirküler ve longitudinal kas tabakalarında kuvvetli pozitif boyanma özelliğinde olduğu belirlenmiştir (Şekil 47a, b, c).

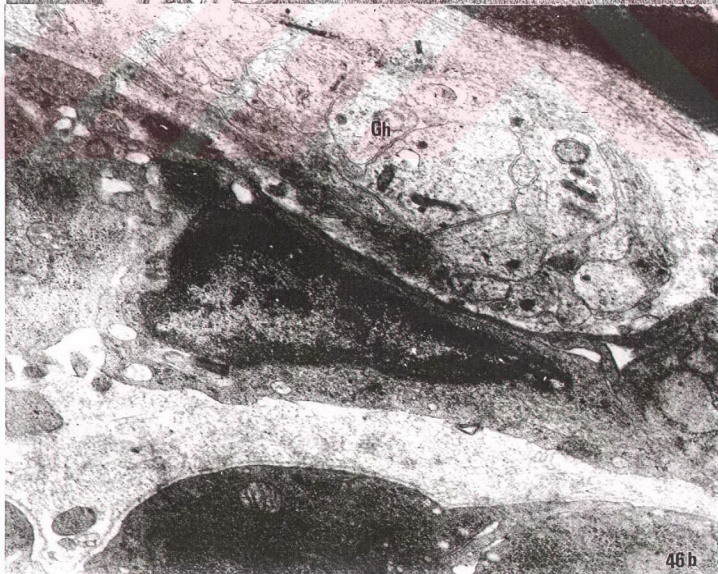
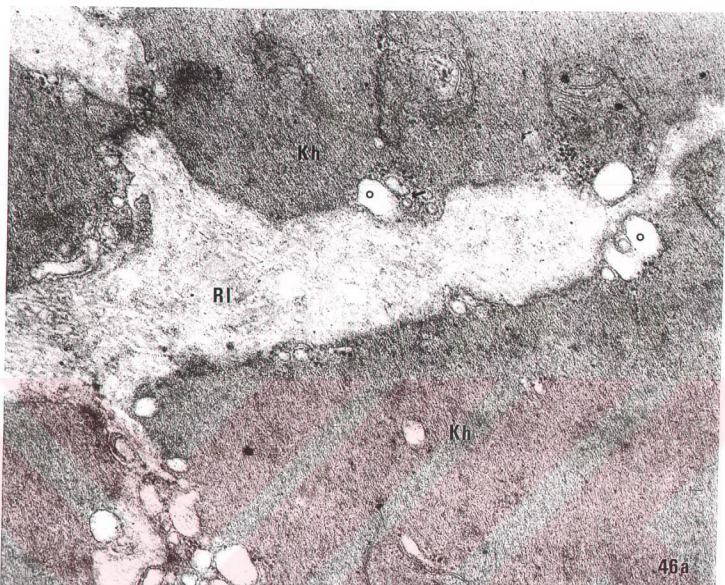


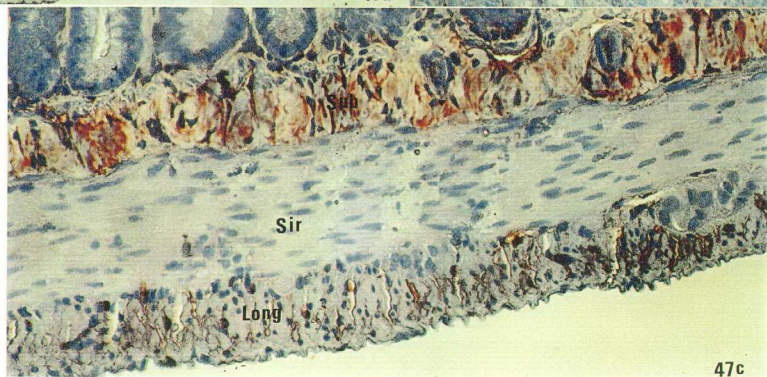
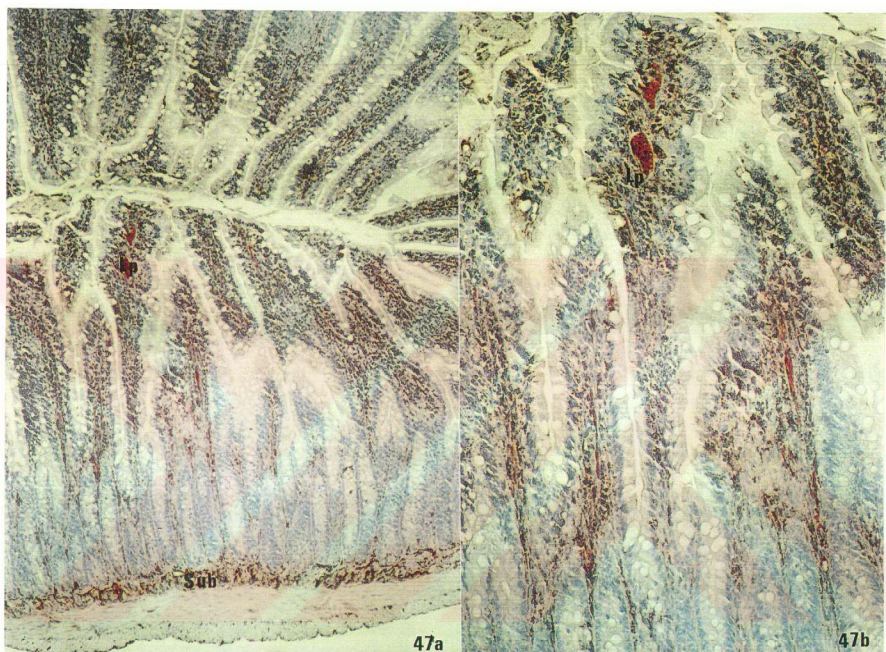












5.2.3. İLEUM

5.2.3.1. KONTROL GRUBU

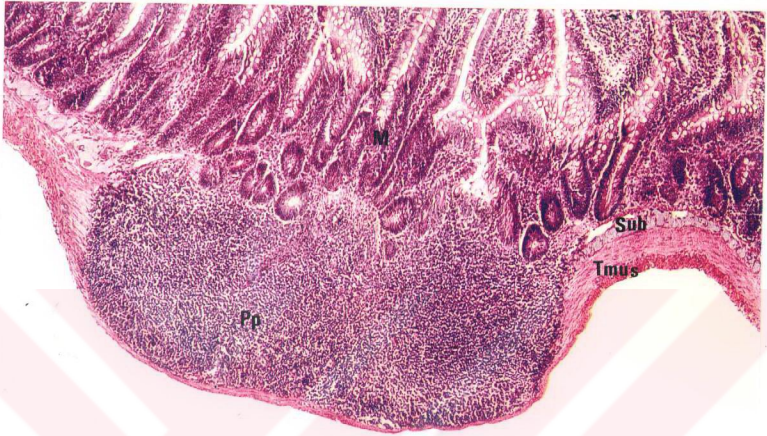
Yalancı operasyon uygulanan kontrol grubunu oluşturan deney hayvanlarına ait ileum, sindirim kanalının diğer bölümleri gibi mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakalarından oluşmuştur (Şekil 48). Mukozada epitel ve lamina proprianın barsak lümenine doğru birlikte yaptığı katlantılardan oluşan villuslar, duodenum ve jejunuma göre daha kısa ve küttür (Şekil 49). Villuslar tek katlı prizmatik, mikrovilluslu epitel hücreleri ile birlikte PAS pozitif reaksiyon veren, mukus granülleri ile dolu olan goblet hücrelerini de içerir (Şekil 50a, b, 51a, b). Genellikle tek nükleolus içeren prizmatik hücrelerin nükleusları oval şekillidir (Şekil 51a). Epitel yüzeyinde parmak şeklindeki, sitoplazmik uzantılardan oluşan mikrovilluslar düzenli bir sıralanma göstermiştir ve iç kısımlarında kortikal sitoplazmaya doğru mikrofilament ağ yapısı uzanmaktadır. Hücrelerin apikal sitoplazmasında membranöz veziküller dikkati çekmektedir (Şekil 51c) ve epitel içerisinde düzenli krista yapıları ile çok sayıda mitokondri görülmektedir (Şekil 51d). Epitel hücreleri apikal yüzeylerinde sıkı bağlantı kompleksleri ile bir araya gelmiştir (Şekil 51c) ve prizmatik epitel hücreleri arasında göç eden intraepitelyal lenfositler bulunmaktadır (Şekil 51a).

Epiteli destekleyen lamina propria içerisinde lenfositler, plazma, eozinofil hücreler (Şekil 51a) ve epitelin hemen altında bazal laminada yoğun retiküler lif demetleri bulunmaktadır (Şekil 49).

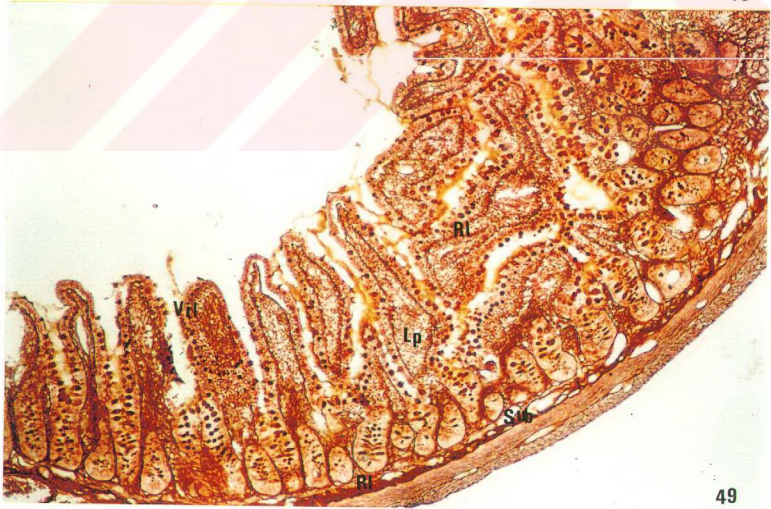
Submukoza tabakasında ileumun en karakteristik özelliği olan lenf nodülleri topluluğundan oluşan Peyer plakları (Şekil 48) ve yoğun kollagen lif demetleri bulunmaktadır (Şekil 52).

İki kas tabakası şeklinde düzenlenen müsküler tabaka iç tarafa sirküler, dışta longitudinal kas demetleri içermektedir. İki kas tabakası arasında Myenterik (Auerbach) pleksus yer almaktadır (Şekil 52).

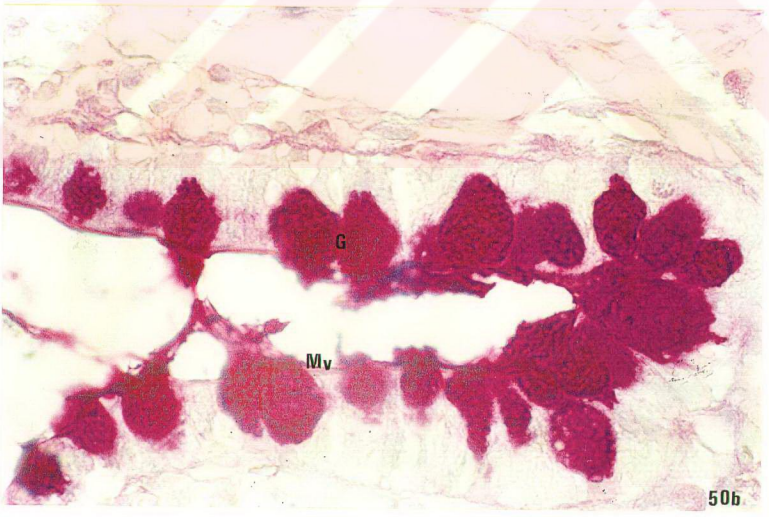
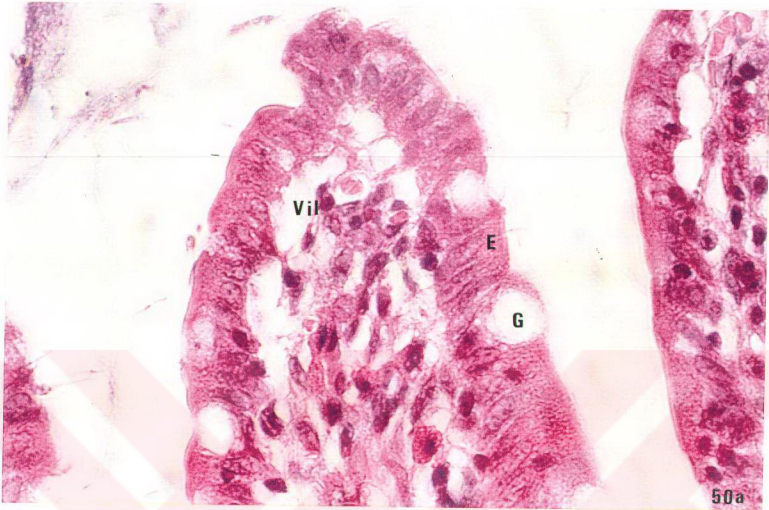
İmmünohistokimyasal olarak karsinoembriyonik antijen (CEA) lokalizasyonunun belirlenmesi için yapılan boyamada hemen hemen bütün tabakalarda CEA zayıf boyanmış olarak görülmüştür (Şekil 53).

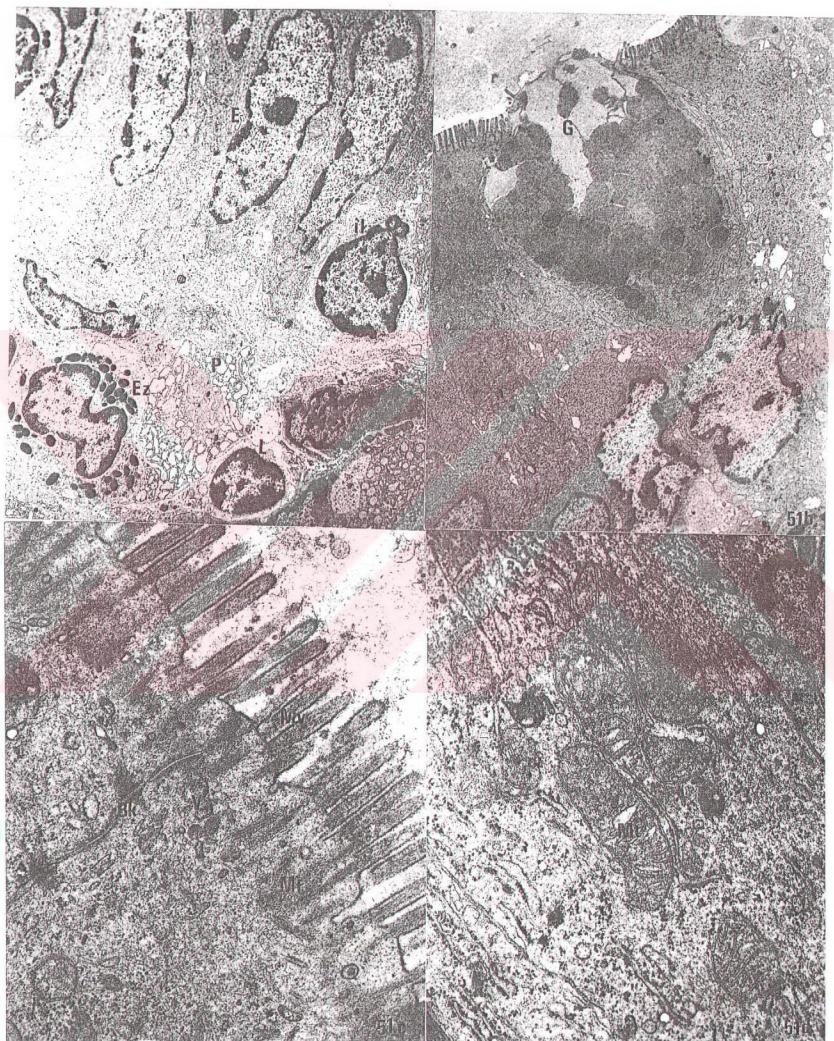


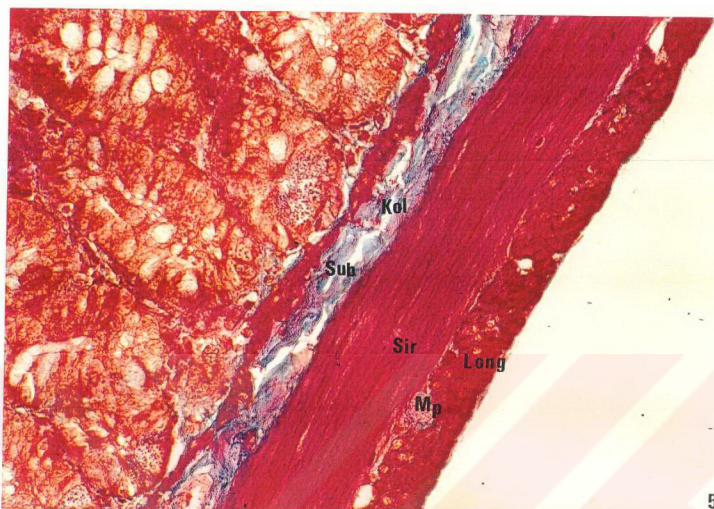
48



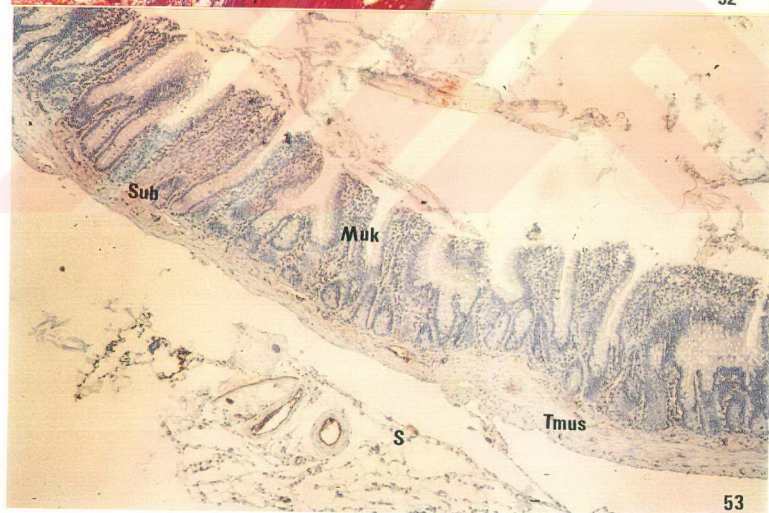
49







52



53

5.2.3.2.DENEY GRUBU I

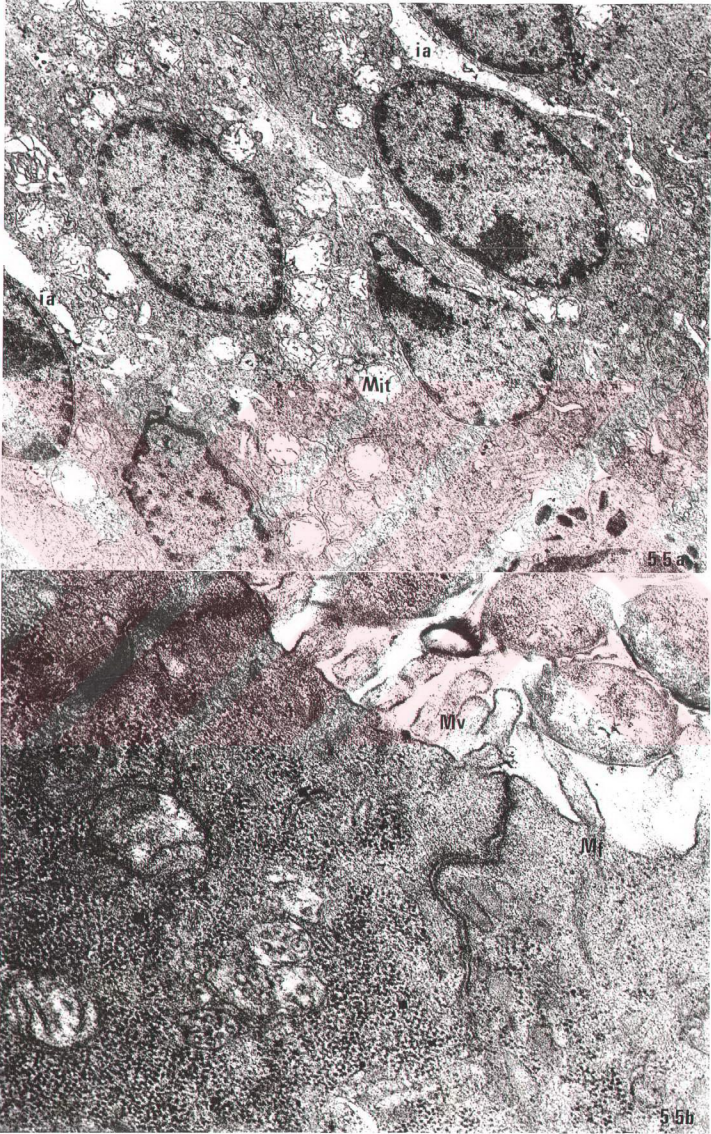
Total gastrektomi yapıldıktan 15 gün sonra sakrifiye edilen deney hayvanlarından alınan ileum doku örneklerinde, lümeni kuşatan parmak şeklindeki villusların, birbirleriyle kaynaşarak üst kısımlarının genişlediği ve villuslar arasındaki kriptaların hiperplastik kriptalara dönüştüğü görülmüştür (Şekil 54a, b).

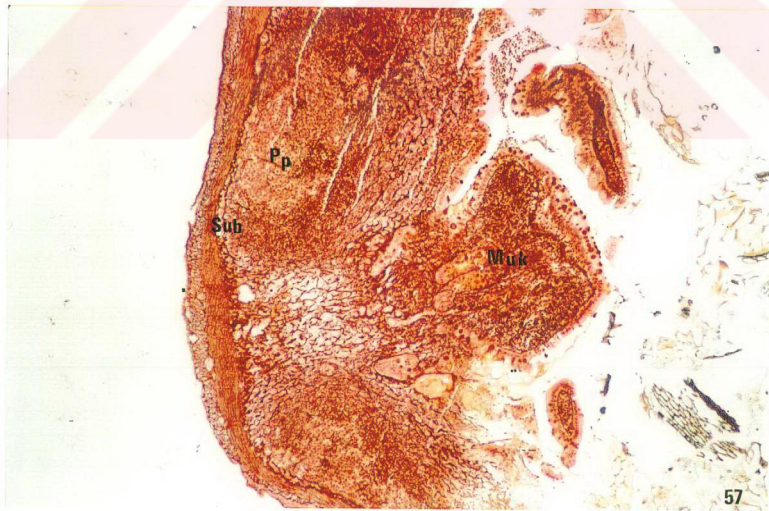
Mukoza yüzeyde epitelyal erozyon (Şekil 54b) ve epitel hücrelerinin intersellüler boşluklarında genişlemeler(Şekil 55a) gözlenmiştir. Hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan mikrovillusların seyrekleşip, kısalıp kütleştikleri ve glikokalikslerin seçilemediği görülmüştür. Ayrıca mikrovillusların iç kısmında yer alan mikrofilament yapıların bozulduğu, sitoplazmada membranöz veziküllerin bulunmadığı bunun yerine hücre içinde glikojen birikimi olduğu (Şekil 55b), mitokondrilerin krista yapısının bozulduğu tespit edilmiştir (Şekil 55a). Prizmatik epitel hücrelerinin arasında bulunan goblet hücrelerinin PAS pozitif reaksiyon veren salgı miktarında azalma olduğu görülmüştür (Şekil 56).

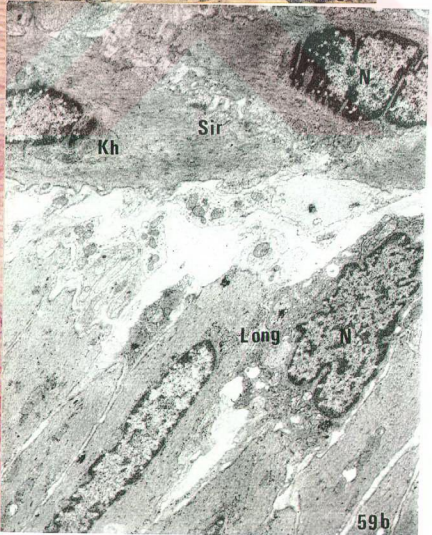
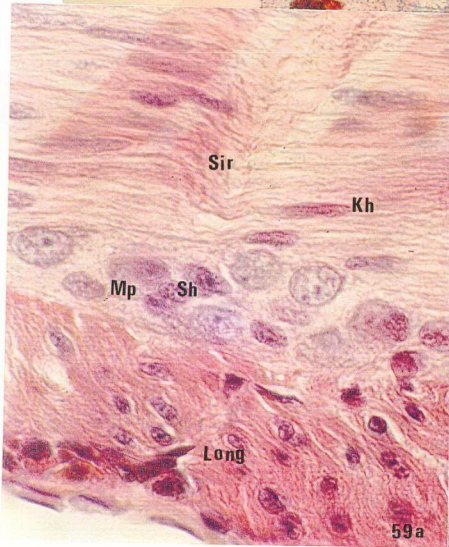
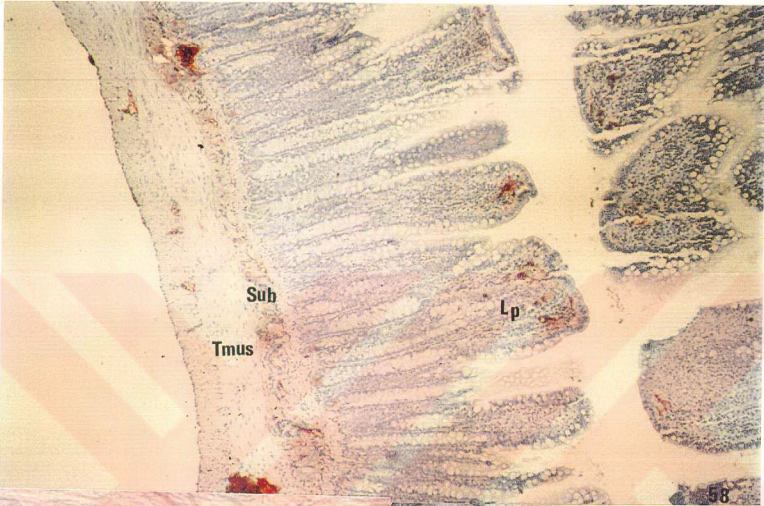
Follikül paternli reaktif lenfoid doku hiperplazisi gösteren Peyer plaklarının bulunduğu bölgenin, bütün mukoza ve submukoza tabakalarını işgal ettiği dikkati çekmiştir (Şekil 57). Lamina propria ve submukoza tabakalarında retiküler lif miktarında artış olduğu (Şekil 54a, 57), villusların apeksleri ve submukoza tabakasının CEA ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda pozitif boyandığı tespit edilmiştir (Şekil 58).

Tunika muskularisin, sirküler ve longitudinal düz kas tabakalarını oluşturan hücrelerin hipertrofik olduğu (Şekil 59a, b), hücre nükleuslarının bir kısmının çentikli olduğu izlenirken, sitoplazmada yoğun cisimcikler ve membran altında pinositotik veziküller görülmektedir. Kas tabakaları arasındaki kan damarlarının CEA pozitif boyandığı (Şekil 58), sirküler ve longitudinal düz kas tabakaları arasında bulunan Myenterik pleksusun ganglion hücre çekirdeklerinin iri ve ökromatik olduğu, belirgin çekirdekcik içerdikleri ve ganglion hücreleri çevresinde satellit hücrelerinin yer aldığı ve ganglion hücrelerinin hipertrofik olduğu belirlenmiştir (Şekil 59a).









5.2.3.3. DENEY GRUBU II

Total gastrektomi uygulandıktan bir ay sonra alınan ileum örneklerinde, villus yapılarının düzensizleştiği, boylarının kısalıp küçüldüğü ve villusların büyük bir kısmının apikal yüzeyinin çıplaklaştığı, bu alanlarda yoğun bir şekilde epitelyal erozyon olduğu görülmektedir. Villus apekslerinin epitelyal erozyon bölgelerinde ödematöz alanların yanı sıra yoğun hemoraji ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür (Şekil 60a, b,c).

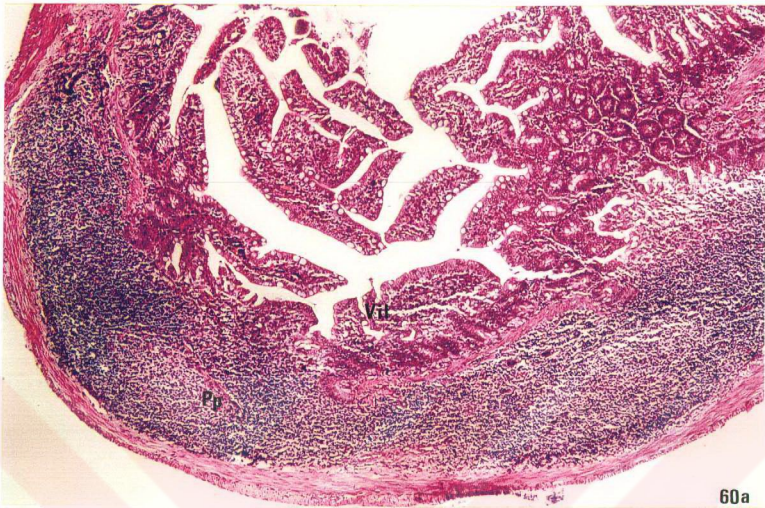
Epitel hücreleri arasında yer yer mitoz bölünme geçiren hücrelere rastlanmış ve epitel hücreleri arasında intersellüler aralıkların açıldığı (Şekil 61a), apikal yüzeylerinde bulunan mikrovillusların düzensiz, seyrek ve kesintili bir şekilde olduğu, çizgili kenar yapısının takip edilemediği, sitoplazmanın üst kısmında yer alan membranöz veziküllerin bulunmadığı bu alanlarda yoğun glikojen birikimi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 61b). Epitel hücrelerinin sitoplazmaları içerisindeki mitokondrilerin matriksinde densite kaybı ile birlikte krista yapısının da bozulduğu belirlenmiştir (Şekil 61c).

Goblet hücrelerinin genellikle küçüldüğü ve PAS pozitif reaksiyon veren salgı ürünlerinin azaldığı ışık mikroskopi düzeyinde belirlenirken (Şekil 62), elektron mikroskopi düzeyinde membranla çevrili salgı taneciklerinin hücrenin tabanında ve çok az miktarda olduğu tespit edilmiştir (Şekil 61a).

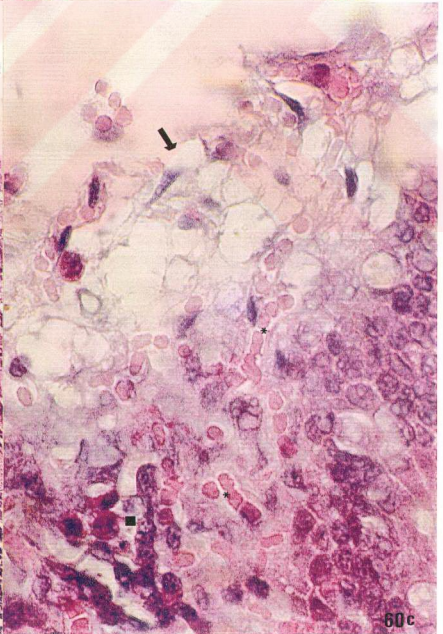
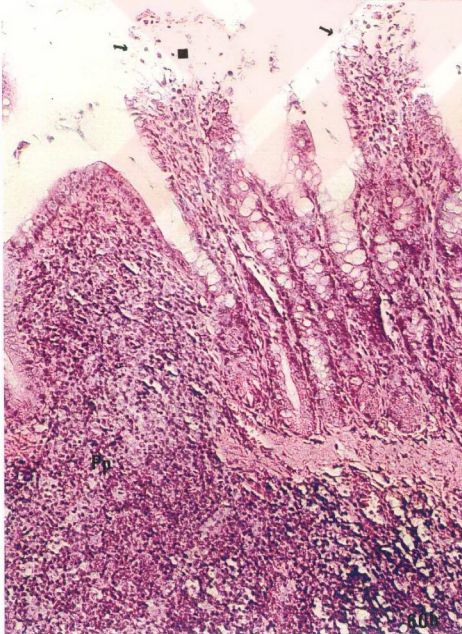
Lamina propriada yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu ve retiküler liflerin kontrol grubuna göre daha yoğun ve dağınık düzenlendiği, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile yapılan immünohistokimyasal boyamada hafif pozitif özellikte olduğu belirlenmiştir (Şekil 60c, 63a, b, c).

Submukozada retiküler ve kollagen liflerin yoğun olduğu (Şekil 63, 64), follikül paternli reaktif doku hiperplazisi gösteren Peyer plağının submukozayı tamamen mukozanın da bir kısmını işgal ettiği dikkati çekmiştir (Şekil 60a, b).

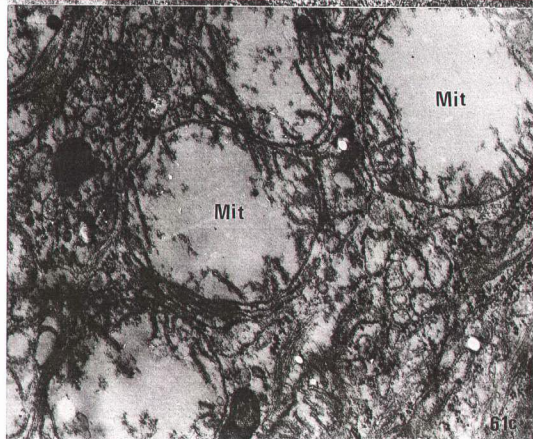
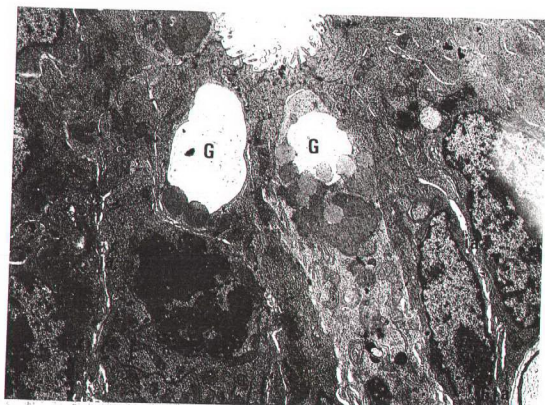
Tunika muskularisin hipertrofik kas hücrelerinin sitoplazmasında yoğun kontraktıl mikrofilament birikimi ile elektrodens olduğu, membran altı yerleşimli pinositotik veziküllerin çok olduğu ve geniş sarkoplazmik retikulum sisternalarının var olduğu, kas hücreleri arasında bağ doku miktarında artış olduğu ve CEA ile yapılan boyamada pozitif özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 65a, b). Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan Myenterik pleksusun ganglion hücrelerinin hipertrofik özellikte olduğu görülmüştür (Şekil 65a).

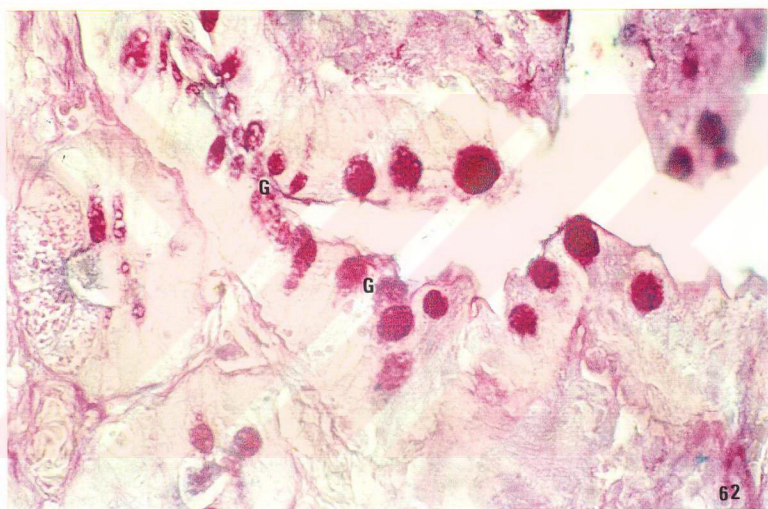


60a

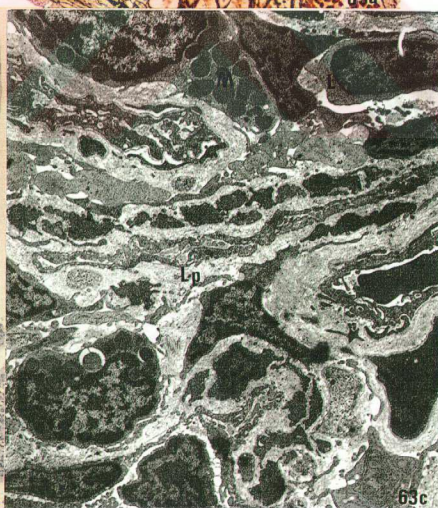
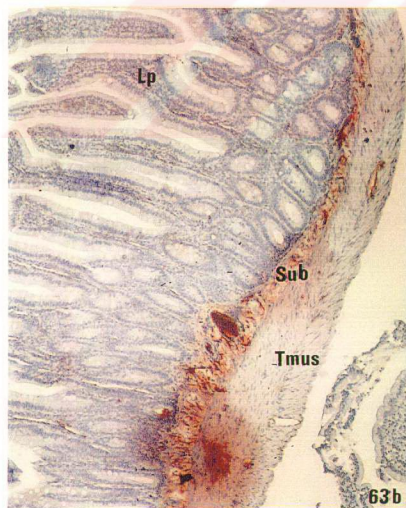


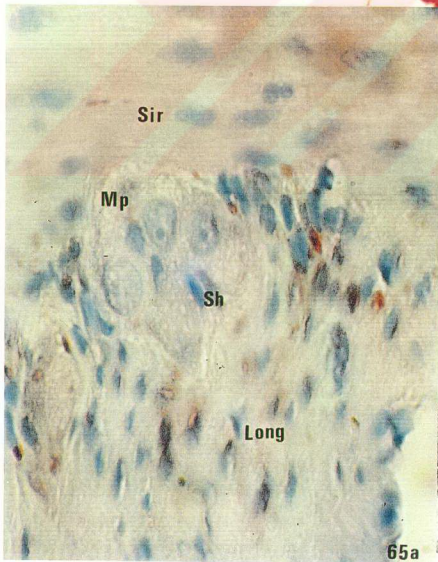
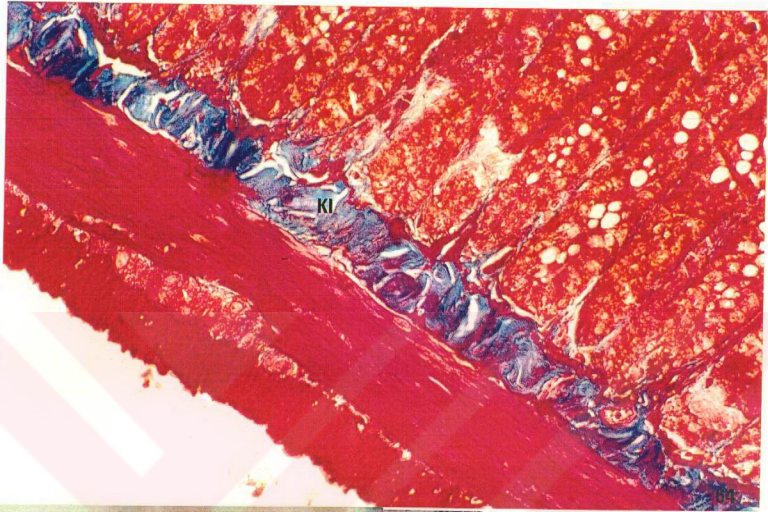
60c





62





65a



65b

5.2.4. KOLON

5.2.4.1. KONTROL GRUBU

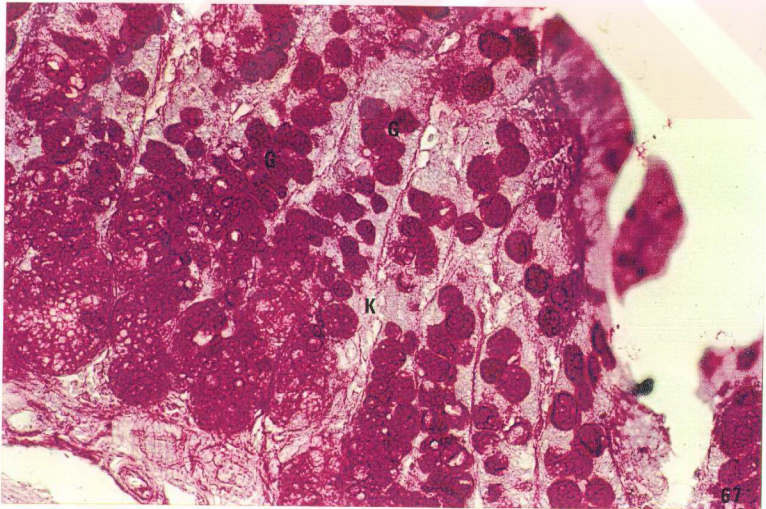
Sindirim kanalının bu bölümünde mukozada villus bulunmamakta ve epitel çöküntüleri (Lieberkühn kriptaları) basit tübüler bezleri oluşturmaktadır (Şekil 66). Mukozada prizmatik mikrovilluslu epitel hücreleri ile birlikte PAS pozitif reaksiyon veren müköz salgı granülleri ile dolu goblet hücreleri bulunmaktadır (Şekil 67, 68a). Epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan mikrovilluslar, ince barsaktakilere göre kısa, silindirik ve düzensizdir. Mikrovilluslar içerisinde mikrofilament ağ yapıları bulunmaktadır (Şekil 68a, b, c). Prizmatik epitel hücrelerinin nükleusları oval şekillidir ve apikal sitoplazmalarında bol miktarda membranöz veziküller ve mitokondriler görülmektedir (Şekil 68a, b). Epitel hücrelerinin lateral yüzünde görülen derin katlantılar şeklindeki interdigitasyonlar aktif madde taşınmasının çok ve çabuk olduğunun bir göstergesidir (Şekil 68a).

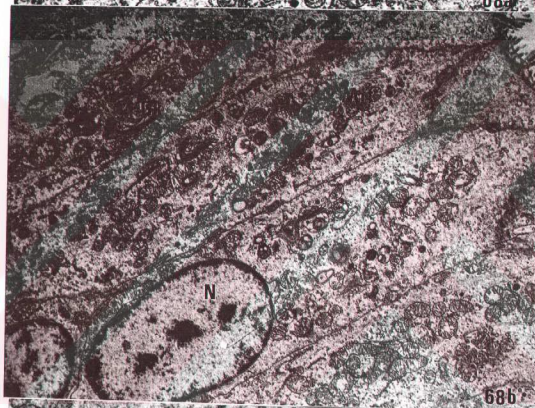
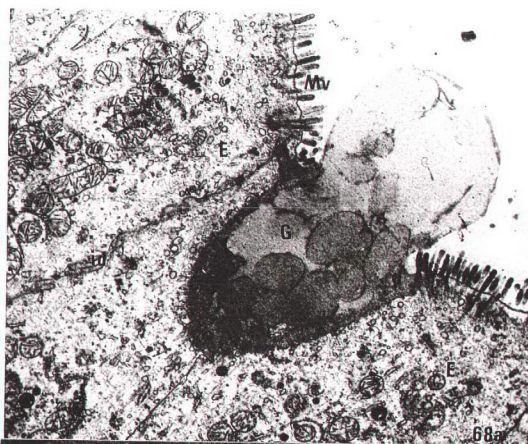
Epitel tabakaya desteklik sağlayan lamina propria içerisinde bol miktarda kollagen (Şekil 66) ve retiküler lifler (Şekil 69a), lenfosit, plazma ve mast hücreleri ile kapillerler yer almaktadır (Şekil 69b).

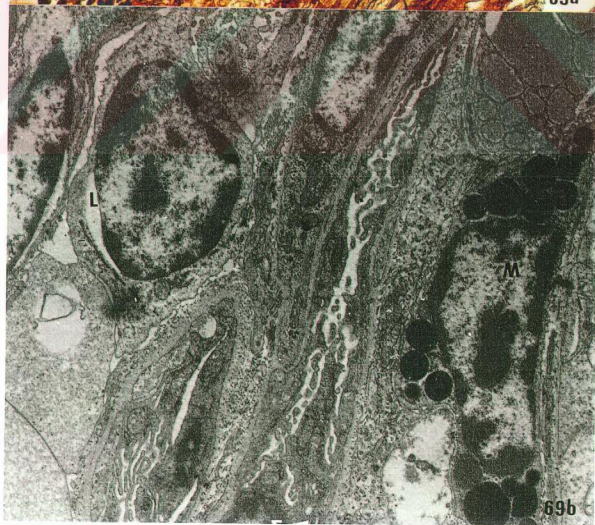
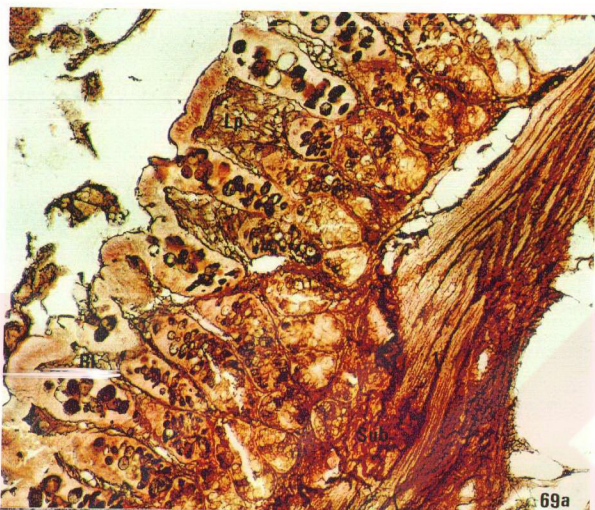
Lamina proprianın dışında, kriptaların tabanında muskularis mukozayı oluşturan düz kas hücreleri seçilmektedir. Submukoza tabakasında yoğun kollagen lif demetleri ve kan damarları bulunmaktadır (Şekil 66).

Müsküler tabaka, sindirim kanalının diğer bölgelerine oranla biraz daha kalın olup, içte sirküler ve dışta longitudinal düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşmuştur (Şekil 66, 70a, b). Kas hücreleri içerisinde mikrofilament bantlar, düzenli krista yapıları ile mitokondriler ve pinositotik veziküller yer almaktadır (Şekil 70b). Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında Myenterik plexus bulunmaktadır (Şekil 70a).

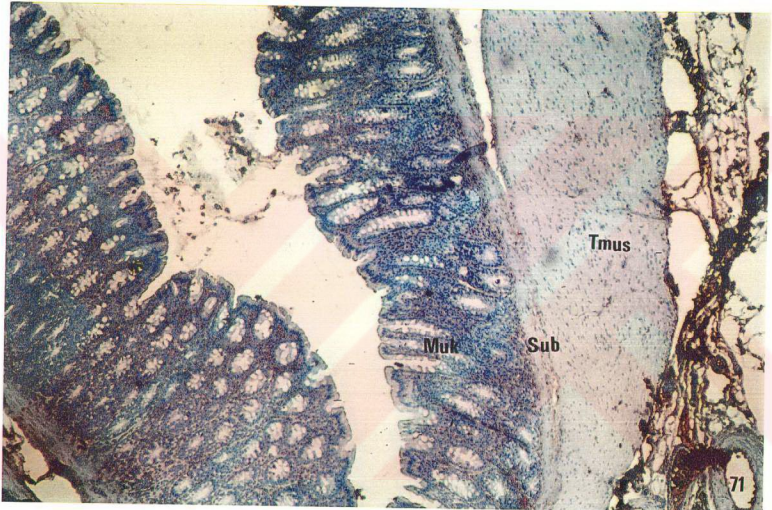
CEA ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda bütün tabakaların zayıf boyanma özelliğinde olduğu görülmüştür (Şekil 71).











5.2.4.2. DENEY GRUBU I

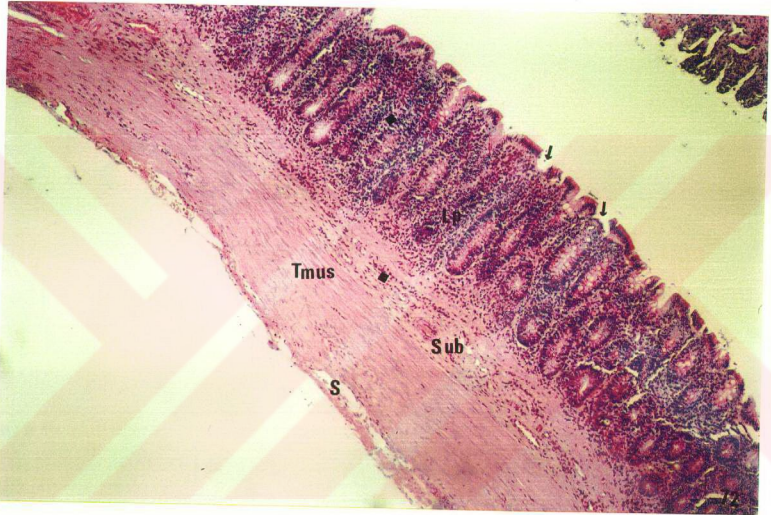
Total gastrektomi yapıldıktan 15 gün sonra alınan kolon örneklerinde, mukoza yüzeyinde prizmatik epitel hücrelerinin süreklilik göstermediği ve epitelyal erozyonun, barsak lümeninin büyük bir kısmında gerçekleştiği tespit edilmiştir (Şekil 72).

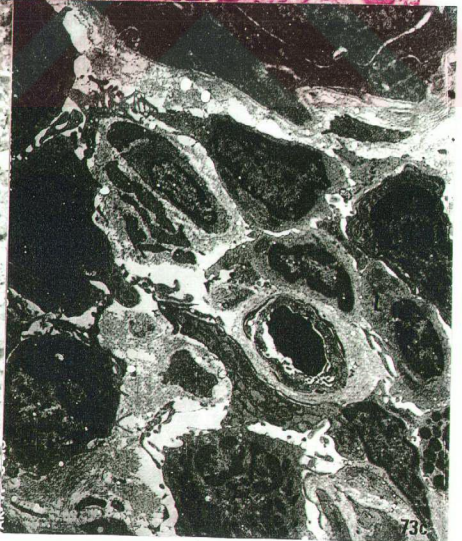
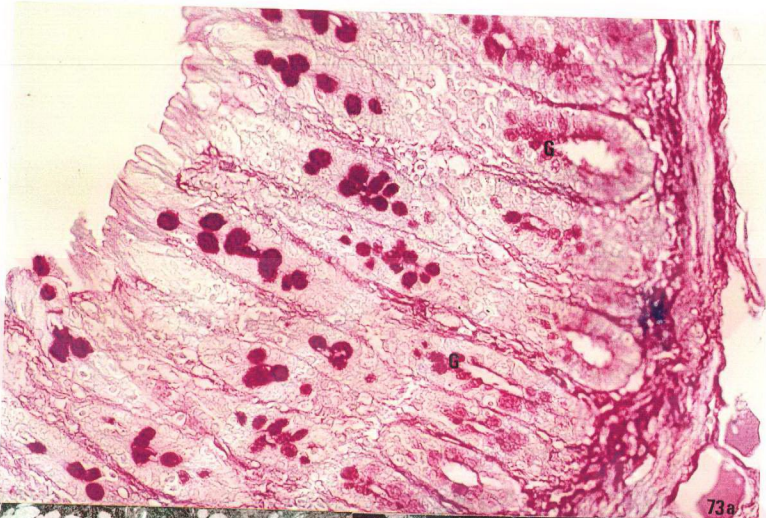
Prizmatik epitel hücreleri arasında bulunan goblet hücrelerinde PAS pozitif sekresyon azalması dikkat çekmiştir (Şekil 73a). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde yer alan ve normalde de çok düzenli olmayan, mikrovillus yapılarının deney grubunda daha düzensiz ve seyrek olduğu belirlenmiştir (Şekil 73b). Prizmatik epitel hücrelerinin nükleuslarının oval şeklini kaybettiği ve çentikli bir yapı kazandığı görülmüştür (Şekil 73b).

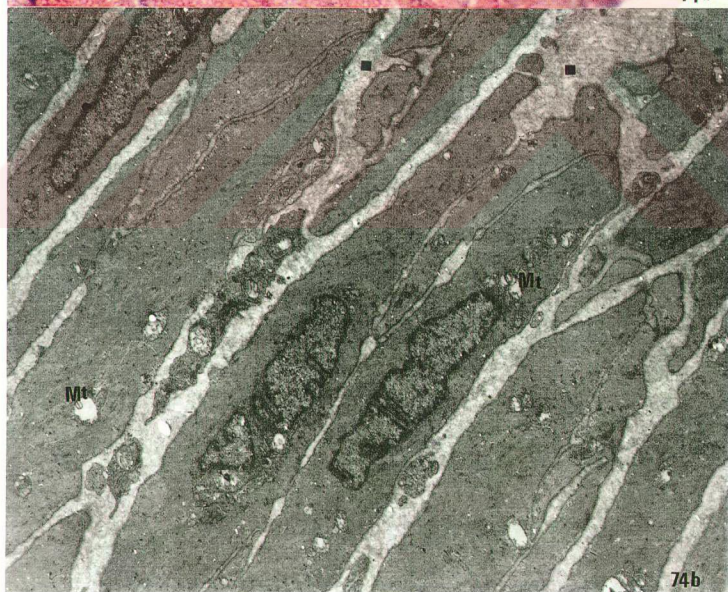
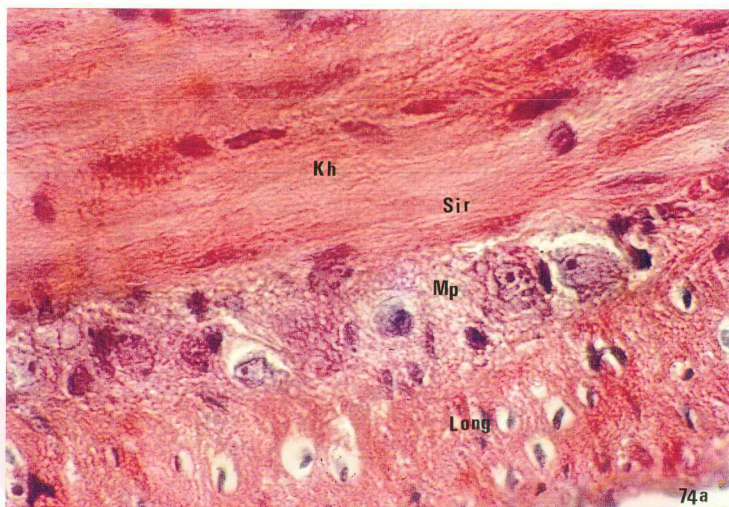
Lamina propriada, yoğun lenfosit infiltrasyonu ve çok sayıda eozinofil gözlenirken (Şekil 73c), submukoza tabakasını dolduran fibrotik dokuda da yoğun lenfosit infiltrasyonu görülmüş ve kontrol grubuna oranla bu tabakanın daha geniş olduğu izlenmiştir (Şekil 72).

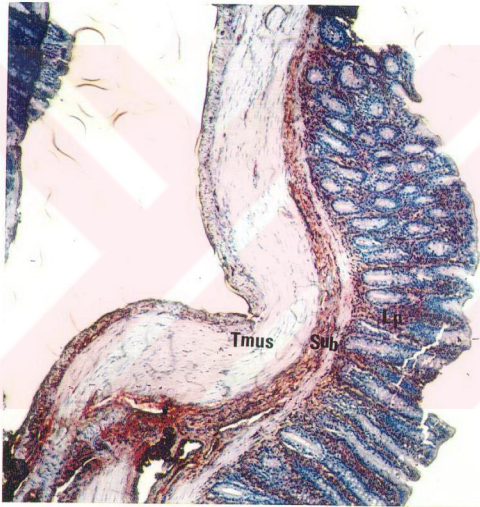
Tunika muskularisin kas hücrelerinin hipertrofik özellikte olduğu, hücre içerisinde bulunan mitokondrilerin krista yapısının bozulduğu ve hücrelerarası bağ dokusu miktarında artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 74a, b). Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan Myenterik plexusun ganglion hücrelerinde hipertrofi dikkat çekmiştir (Şekil 74a).

Kolonun CEA ile yapılan immünohistokimyasal boyamasında, lamina propria, submukoza ve tunika muskularisin pozitif özellikte olduğu görülmüştür (Şekil 75).









75

5.2.4.3. DENEY GRUBU II

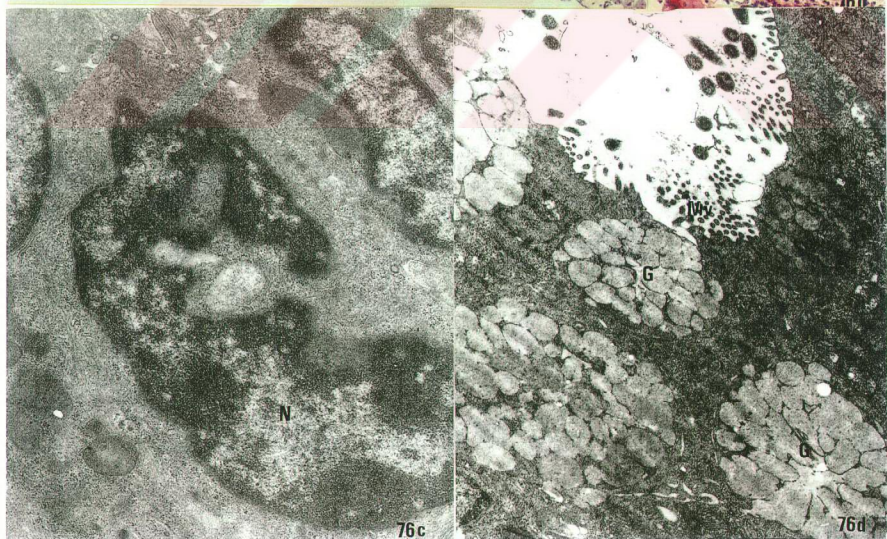
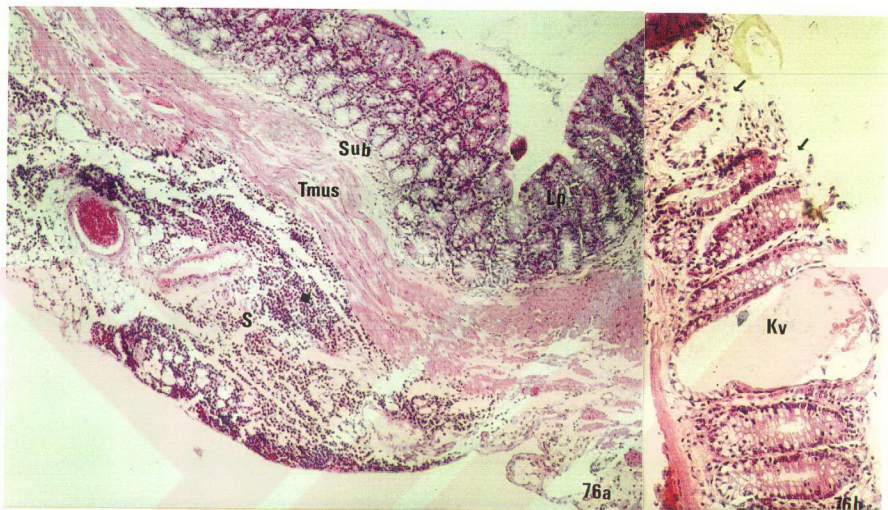
Total gastrektomi uygulandıktan 1 ay sonra alınan kolon örneklerinde, lamina propria, submukoza, tunika muskularis ve seroza olmak üzere bütün tabakalarda yoğun lenfosit infiltrasyonu çok çarpıcı bir şekilde görülmüştür (Şekil 76a). Kolon mukozasında yer yer epitelyal erozyonla birlikte, adenomatöz epitel ile çevrilmiş, kistik vakuollerin bulunduğu ve içlerinin inflamatuvar hücrelerle dolu olduğu belirlenmiştir (Şekil 76b).

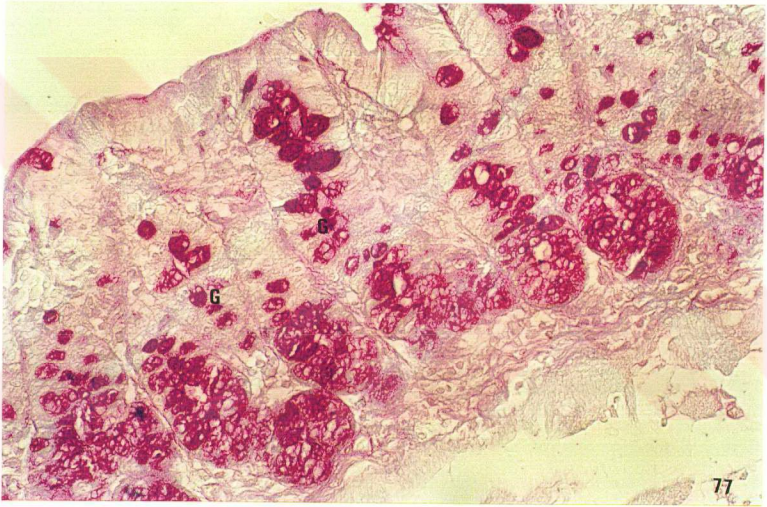
Lieberkühn kriptalarının yüzeyini kaplayan prizmatik epitel hücrelerinin bazılarının oval şeklini kaybettiği ve çentikli bir şekilde olduğu izlenmiştir (Şekil 76c). Epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovillusların, düzensiz ve dağınık bir şekilde organize oldukları gözlenmiştir (Şekil 76d). Goblet hücreleri PAS pozitif reaksiyon veren mün içerikli salgılarının miktarında azalma gösterirken sayıca da azalmışlardır (Şekil 77).

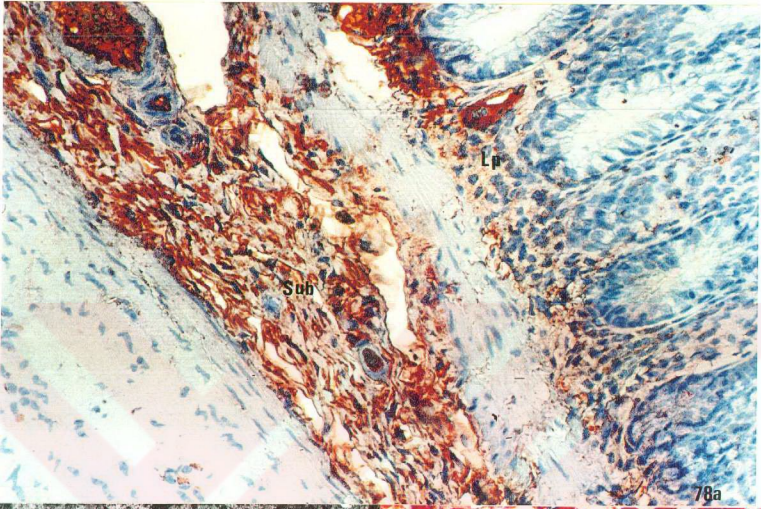
Ödematöz özellikte olan lamina propria içerisinde yoğun bağ dokusu fibrilleri ve kan damarlarının bulunduğu, CEA immüno lokalizasyonunun bu tabakada kuvvetli pozitif özellikte olduğu tespit edilmiştir (Şekil 78a, b).

Submukoza tabakası yoğun kollagen lif ve inflamatuvar hücrelerle dolu olup bu nedenle kontrol grubuna oranla daha yoğun ve geniştir (Şekil 78c). CEA ile yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda, submukozanın ve burada bulunan kan damarlarının kuvvetli pozitif boyandığı görülmüştür (Şekil 78a).

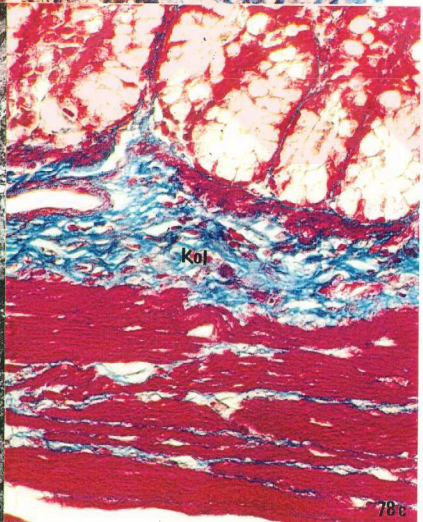
Tunika muskularise ait hipertrofik kas hücrelerinde CEA pozitif özellik göstermiştir (Şekil 79). Hipertrofik düz kas hücrelerinde (Şekil 80a), mitokondrilerin krista yapısının bozulduğu (Şekil 80b), sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan Auerbach'ın myenterik pleksusun ganglion hücrelerinin de hipertrofik olduğu gözlenmiştir (Şekil 80a).



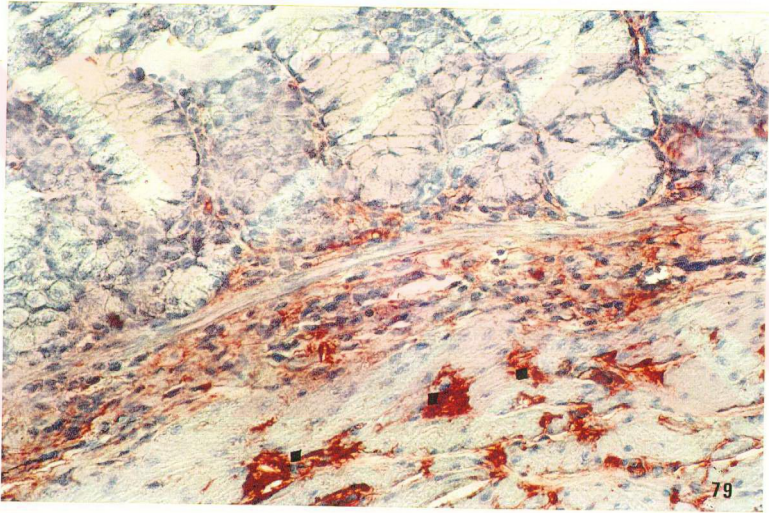


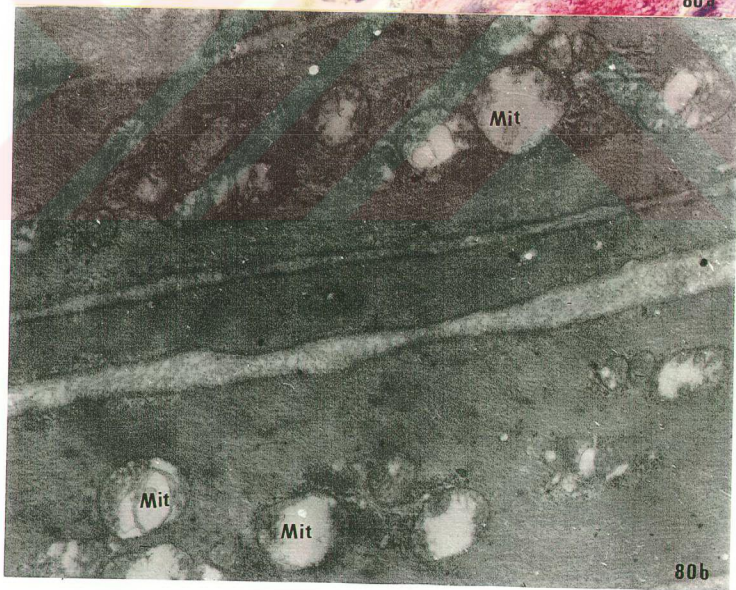


78a



78c





6. TARTIŞMA

Mide yiyecekleri depolayan, ağızda başlayan karbonhidrat sindirimini devam ettiren, proteinlerin sindirimini başlangıcını gerçekleştiren ve daha sonra bu içerikleri kimusa dönüştürerek ince barsağa veren, vücut için gerekli bir çok hormon ve salguları üreten bir organdır (3, 10, 11, 16-20, 22).

Mide mukozası, midenin fonksiyonlarının yerine getirilmesinde gerekli olan bezleri içermektedir. Mide özofagus bağlantı bölgesine yerleşen kardiak bezler mukus ve pepsinojen, midenin 2/3 proksimal kısmındaki esas hücreler pepsinojen, paryetal hücreler hidroklorik asit ve intrinsik faktör, antrum ve pilor bölgesindeki pilorik bezler mukus ve pepsinojen, G hücreleri ise gastrin salgılamaktadır (28).

Bu önemli fonksiyonları üstlenen midenin, kansere tutulum oranı oldukça yüksektir ve dünyada ikinci ölüm nedenidir. 1980'li yıllarda 750 000 hastada mide kanseri tanısı konmuş ve bunların 600 000'i ölmüştür. Türkiye'de ise mide kanserinin görülme sıklığı yaklaşık %12,5 ile %14,4 arasında değişmektedir (1). Mide malign tümörlerinin en yaygın %95 oranında gözlenen adenokarsinomdur ve bunu %3-%8 ile lenfoma, %1-%3 ile leiomyosarkomalar nadiren karsinoidler ve metastatik lezyonlar izlemektedir (28). Midede intestinal metaplazinin kanser oluşturma riski oldukça yüksektir ve atrofik gastrit, intestinal metaplazi (prizmatik epitel ve goblet hücresinin bulunması) ve displazi olaylarının bir dizisiyle gerçekleşmektedir. Böylece midede ince ve kalın barsak mukozasının benzer özelliklerini göstermekle karakterize edilen intestinal metaplazinin, varlığının mide kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (38, 39).

Midenin küçük lezyonları endoskopi ile uzaklaştırılabilirken, bütün malign tümörleri ve adenokarsinomları için tek tedavi yöntemi cerrahi müdahaledir. Mide malign tümörlerinin cerrahi tedavisi, parsiyal ya da total gatrektomi şeklinde uygulanmaktadır(40). Parsiyal gastrektomi, tümör sınırlı bir alanda olduğu zaman uygulanmaktadır (28, 41, 42). Tümörün yerleşim alanına göre Billroth I, Billroth II gibi total gastrektomi cerrahi teknikleri uygulanabilir. Billroth I, lezyon midenin pilorik yarısına yerleştiği zaman

yapılmaktadır. Lezyon mideden uzaklaştırılır, midenin kurvaturu biraz daha kapatılır ve bu noktadan duodenum ile midenin anastomozu yapılır. (28). Billroth II, mide ile duodenumun uzaklaştırılmasını içerir; anastomoz jejunum ve mide arasında gerçekleştirilir (43). Total gastrektomi, lezyon midenin kardiya ya da tamamına yerleştiği ve lenf nodlarını içerdiği zaman uygulanmaktadır (28). Total gastrektomi, Roux-en-Y, özofagoduodenostomi ve özofagojejunostomi gibi yöntemler kullanılarak gerçekleştirilir. (17, 44-46). Gastrektomi, mide kanserleri dışında aşırı kilo gibi durumlarda da kullanılan bir yöntemdir (2, 47). Mide kanseri tedavisinde kullanılan gastrektomi yöntemlerinden birisi olan gastrojejunostomi beraberinde safra reflü, gastrit, marjinal ülser ve afferent lup sendromu gibi birçok komplikasyonlar getirmektedir Bu nedenle gastrojejunostomiye oranla, sonrasında daha az kanser riski taşınması ve fizyolojik yararlarından dolayı mide kanseri operasyonlarında gastroduodenostomi önerilmektedir (48, 49).

Bu çalışmada, özofagoduodenostomi cerrahi tekniği ile total gastrektomi uygulanan (Şema 1, Şekil 1) Wistar albino türü sıçanlarda, total gastrektominin sindirim kanal morfolojisi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gastrektomi uygulanmasının arkasından anastomotik sızıntı, sepsis, peritonit, kanama ve şilöz (chylous) asit gibi operasyona bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir (50-55). Deneysel çalışmalarımızın 2-10. günleri arasında total gastrektomi uygulanan deney grubuna ait hayvanlardan 20 adeti ölmüş, hayvanlara yapılan otopsi sonucunda ölüm nedenlerinin anastomotik sızıntı, sepsis ve kanamaya bağlı olduğu görülmüştür.

Total gastrektomi sonucunda birçok beslenme, metabolik ve hormonal bozukluklar gelişmektedir. Bu durumlara yönelik çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır (15, 17, 56). Gastrektomi sonrasında serum kalsiyum seviyesi düşmektedir Midenin oksintik mukozasında bulunan endokrin hücrelerden salınan gastrokalsin olarak adlandırılan hormon kemiğe kalsiyum alınmasını stimüle etmekte ve gastrokalsinin yokluğunda ise osteopeni görülmektedir (57). Kalsiyum seviyesinin azalmasında postoperatif dönemde süte olan toleransın azalmasına bağlı kalsiyum seviyesinin azalması, gastrik asidin yokluğu ile midede protein denaturasyonunun gerçekleşmemesi ve pankreatik yetersizlikten dolayı

sindirimin bozulması, pilorik sfinkterin ortadan kalkması sonucu kanala yiyecek geçişinin hızlanması ile absorpsiyon için gerekli zamanın azalması gibi olaylar duodenum ve jejunumun üst kısmından Ca^{2+} iyonunun absorpsiyonunun azalmasında etkili olmaktadır. Böylece kemik metabolizmasında bozulmalar ve osteopeni oluşmaktadır (10, 58, 59). Gastrektominin, pankreastan insülin ve glukagon salınım mekanizmasına zarar verdiği (15), barsak hormonu kolesistokinin salınımına neden olduğu öne sürülmektedir (12-14). Postgastrektomide, ortaya çıkan bu komplikasyonlarla ilişkili olarak oluşan kilo kaybı, yaygın bir problemdir (60, 61). Total gastrektomiden sonra gerçekleşen kilo kaybının nedenleri tam olarak açık olmamakla birlikte birçok nedeni olduğu düşünülmektedir. Yağ ve nitrojenin malabsorpsiyonu, kimusun ince barsak mukozası ile temas süresinin azalması ve ince barsağa geçişin hızlanması, ince barsak absorpsiyonunun azalması kilo kaybının nedenlerindedir. Kilo kaybı için önemli bir sebep operasyondan sonra alınan yiyecek miktarının azalmasıdır. Total gastrektomiden sonra kolesistokinin salınımı artmaktadır (12). Kolesistokinin, barsak içeriğinde yağlı maddelerin bulunmasına karşı jejunum mukozasından salgılanan, safra kesesinde kontraksiyon yaptıran, böylece ince barsakta yağları emülsiyona uğratarak, sindirilmelerine ve emilmelerine yol açan, safranın barsağa kolayca akmasını sağlayan ve mide hareketlerini inhibe eden bir hormondur (3). Kolesistokininin, yiyecek alımını azalttığı ve kilo kaybına neden olduğu ileri sürülmektedir (12). Ayrıca gastrektomi ile gerçekleşen denervasyonun da kötü beslenme ve buna bağlı olarak kilo kaybına neden olabileceği belirtilmektedir (62).

Operasyon sonrası zayıflamanın önemli bir göstergesi olan ağırlık kaybının yüzdesi olarak tanımlanan zayıflama indeksi (Z%) deney grubu sıçanlarda ilk hafta hızla artmış ve %20'lere ulaşmıştır. Daha sonra zayıflama hızı kaybetmiş ikinci hafta bu artış 10% toplamda ise %30 olmuştur. Son iki hafta ise artık zayıflama azalmış ve zayıflama indeksi değeri %35 dolayında sabit bir değere ulaşmıştır (Grafik 1). Kontrol grubu sıçanların yalancı operasyonu sonrası ise ilk iki günde yaklaşık %7'lik bir zayıflama olmuş, operasyondan sonraki 7. günde ise sıçanlar ilk ağırlıklarını yeniden kazanmışlardır. Operasyonun ilk haftasından sonra sıçanların düzenli beslenmeleri sonucu ağırlıklarında

doğrusal bir artış olmuş ve bu artış %17'lere kadar ulaşmıştır. Böylece deney grubu ile kontrol grubu arasında yaklaşık %50'lik bir ağırlık kaybı olduğunu göstermektedir. Bu ağırlık kayıplarının nedenlerinin yukarıda belirtilen postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlara bağlı olarak geliştiğini söyleyebiliriz.

Zayıflama kinetiği sonuçları ise deney grubu sıçanların gastrektomi sonrası ikinci dereceden bir zayıflama kinetiği izlediği ve maksimum zayıflama yüzdesinin yaklaşık %38, yani gastrektomi yapılan sıçanların başlangıç ağırlıklarının en fazla %38'ini kaybedebileceğini göstermektedir (Grafik 2). Gastrektomi sonrası zayıflamanın ikinci dereceden olması, zayıflamanın yalnızca beslenmeye bağlı basit bir zayıflama olmadığını, başka neden(ler)le de zayıflamanın olduğunu göstermektedir. Beslenme dışındaki neden(ler)in yine belirtilen postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlara bağlı olarak geliştiğini söyleyebiliriz. Çünkü kontrol grubundaki sıçanların zayıflama indeksleri ilk haftadan sonra beslenmeye bağlı olarak doğrusal bir azalma göstermektedir (Grafik 1). Zayıflamanın diğer nedenleri ortadan kalktığında, düzenli beslenme ile düzenli bir artışla ağırlık kazanılacağını Grafik 1'deki kontrol grubu grafiği göstermektedir. Böylece operasyon sonrası deney grubunun zayıflama kinetiğinin beslenmeye bağlı olan birinci dereceden bir zayıflama kinetiğini izlemeyip, beslenme yanında başka etken(ler)inde rol aldığı ikinci dereceden bir zayıflama kinetiğini izleyeceği söylenebilir.

Gastrektomiden sonra çok yaygın bir şekilde görülen duodenogastrik reflü kronik gastrit, gastrik ülser, özofagitis ve Barrett özofagusu gibi semptomlara neden olmaktadır. Reflü, özofagusda çok katlı yassı epitel arasında prizmatik epitelin gözlenmesine ve arkasından adenokarsinom oluşmasına yol açmaktadır (34, 63-65). Gastrektomi sonrasında özofagal karsinom oluşmasında duodeno-özofagal reflünün etkili olacağı ileri sürülmüştür (32, 34, 45, 66, 67). Billroth II cerrahi tekniğinin (gastrojejunostomi) uygulanmasının arkasından anastomoz alanında safra, duodonal ve pankreatik sekresyonların reflüsü ile kanser oluşmaktadır (7, 68-70). Ayrıca özofagus-jejunum bağlantı bölgesinde meydana gelebilecek sızıntılar hayatı tehdit edebilecek düzeydedir (71).

Anastomoz alanının, duodenum bölgesinin mide şeklinde genişleme yaptığı (Şekil 1) ve bu bölgeden 15 ve 30 gün sonra alınan doku örneklerinde hiperplastik kriptalarla birlikte villus boyunda kısalma şeklinde villuslarda atrofi olduğu, bazı villuslar normal yapısını ve şeklini korurken büyük bir kısmının uç bölgelerinin genişleyerek birbiriyel kaynaştığı ve bu alanlarda epitelyal erozyon olduğu belirlenmiştir (Şekil 8a, 8b, 21, 22). Böylece mide mukozasına benzer bir şekilde düzenlenme gösterdiği görülmüştür (Şekil 8a, 8b, 21). Elde edilen bulgular, midenin çıkarılması sonucunda bu bölgenin mide fonksiyonlarını üstlenmeye çalışmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Villilerin boylarının kısalıp, birbirleriyle kaynaşması ve apikal yüzeylerinde gözlenen epitelyal erozyon barsakta total emilim yüzey alanı ve absorpsiyonu için gerekli enterositlerin sayılarının azalmasına neden olmuştur. Epitel hücrelerinin apikalinde bulunan emilim için yüzey alanının artmasını sağlayan mikrovilluslarda gözlenen kayıplar da (Şekil 24a, b, 55b, 61b, 73b, 76d) sindirim kanalında absorpsiyonu kötü yönde etkilemiştir. Sindirim kanalının kontrol grubu absorptif hücreleri içerisinde bol miktarda bulunan membranöz veziküllerin (Şekil 3c, 31a, 51c, 68c) oldukça azaldığı, özellikle 2. deney gruplarında sitoplazma içerisinde glikojen birikimi olduğu görülmüştür (Şekil 24b, 41c, 55b, 61b).

Gastrektomi uygulanan farelerde glikoz, insülin salınımının stimülasyonunda ve glukagon salınımının baskılanmasında yeterince etkili değildir (15). Tüm vücutta glikozun hızla alınması, depolanması ve kullanılmasını sağlayan insülinin (3) gastrektomi sonucunda salgılanmasında meydana gelen bozukluklar ile hücre içerisinde bol miktarda glikojen birikimi gerçekleşmektedir.

Sindirim kanalı boyunca, prizmatik epitel hücreleri arasında bulunan Goblet hücrelerinin colloidal iron-PAS tekniği ile ışık mikroskopi düzeyindeki incelemelerimizde PAS pozitif reaksiyon azalması gözlenirken, elektron mikroskopi incelemelerimizde membranla sarılmış musin içeren salgı vakuollerinin miktarının da azaldığı belirlenmiştir (Şekil 10a, b, 24a, b, 35a, c, 42a, c, 56, 61, 62a, 73a, 77).

Gastrik mukozanın innervasyonu, kendi savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. Gastrektomi sırasında, gastrik mukoza devaskularize ve denerve olmaktadır,

böylece gastrik mukozal kan akışı, musin salgılanması ve epitelyal hücre yenilenmesi gibi savunma faktörlerinde azalmayı indüklemektedir (72). Duodenum submukoza tabakasında bulunan Brunner bezleri, nötral musin içerikli salgılarında azalmaya bağlı lümenlerinde genişlemeler şeklinde yapısal bozulma ve sekresyonlarında PAS pozitif reaksiyon şiddetinde azalma olduğu I. ve II. Deney gruplarında belirlenmiştir (Şekil 13a,b,c, 26b). Hormonal, sinirsel, duodonal motilite ve duodenum mukozasının asidifikasyonu gibi birçok faktöre bağlı olarak Brunner bezlerinin salgı üretmesi stimüle ya da inhibe edilmektedir (27). Brunner bezlerinin salgı miktarında görülen azalmanın denervasyona bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda anastomoz bölgesinin, özofagus ile duodenum kısımlarında yoğun kollagen ve retiküler lif demetleri içeren skar doku içerisinde PAS pozitif reaksiyon veren, ekstrasellüler münin birikintileri bulduran neoplastik bez yapıları bulunmaktadır (Şekil 27a, b).

Kolon ve diğer sindirim organlarının adenokarsinomu için spesifik bir antijen olarak tanımlanan karsinoembriyonik antijen (CEA) gastrointestinal hücrelerin glikokaliks yüzeyine salgılanan onkofetal glikoproteinlerin heterojen bir ailesinden oluşmuştur (36, 37). CEA'nın immünolokalizasyonu, erişkin normal insanın barsak lümenini sınırlayan epitel hücre membranında, embriyonal dönemde, barsakta ve kolon tümörlerinde hücre membran yüzeyinde gösterilmiştir (73). CEA, kolorektal karsinoma, gastrik adenokarsinoma ve duodonal nöroendokrin hücre adenokarsinoması teşhisinde gerekli bir tümör markırı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (74, 75). CEA'nın gastrik karsinomaların belirlenmesinde yararlı bir tümör markırı olup olmadığını araştırmak için preoperatif dönemde serum CEA değerleri ve CEA ile boyanan doku örnekleri arasında karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçta serum CEA seviyesi yüksek ve dokuları CEA ile pozitif boyanan hastaların postoperatif dönemde hayatta kalma sürelerinin daha az olduğu görülmüştür. Böylece serum CEA seviyesi ve dokunun CEA ile boyanma derecesinin gastrik karsinomanın belirlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (74). Çalışmamızda CEA için yapılan immünohistokimyasal boyamada neoplastik bezlerin

etrafını kuşatan tümör hücrelerinin karsinoembriyonik antijen ürettiği, bezlerin lümeninin ve hücre membranlarının yüzeyinin bezlerin etrafını çeviren bağ dokusunun kuvvetli pozitif immünolokalizasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 28a, b, c). Bez yapılarının bu özellikleri ile müsinöz adenokarsinomlar olduğunu düşünmekteyiz. Sindirim kanalının özofagus, duodenum, jejunum, ileum ve kolon bölgelerinin özellikle lamina propria, submukoza ve tunika muskularis tabakalarının ve burada bulunan kan damarlarının da CEA kuvvetli pozitif olduğu görülmektedir (Şekil 15a, b, 16-18, 29, 38a, b, 47a, b, c, 58, 65a, b, 75, 78a, b, 79). Subepitelyal alanda bir malign yapı geliştiğinde bazal membranın sürekliliğini kaybederek neoplastik glikokaliksin vasküler ve lenfatik kanallara geçmesine izin verdiği ileri sürülmektedir (76).

Total gastrektomi uygulanmasından 1 ay sonra özofago-duedonal anastomoz bölgesinde, özofagus epitelinin çok katlı yassı özelliğini korurken, alkali yapıdaki duedonal içeriklerin geriye doğru akışından dolayı hiperkeratozis yapı gösterdiği ve epitelyal erozyon olduğu belirlenmiştir (Şekil 16-18). Gastro-özofagal reflü sendromunun, bir komplikasyonu şeklinde gözlenen Barrett özofagusunda, özofagus epiteli içerisinde prizmatik epitel bulunmaktadır. Barrett özofagusu, özofagusun özellikle 1/3 alt kısmında adenokarsinom oluşumuna neden olmaktadır (17, 32, 34, 44, 45). Deney grubu I ve II' de bütün sindirim kanalı boyunca (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) bazı bölümlerde lamina epitelyaliste, prizmatik epitel hücreleri arasında bulunan intraepitelyal lenfositlerin sayılarının arttığı (Şekil 9b), lamina propria ve submukoza tabakalarında yoğun lenfosit infiltrasyonu, plazma ve eozinofil hücreler olduğu görülmüştür (Şekil 8b, 12a, 24, 25c, 26a, 32b, 40b, 43, 63c, 72, 73c, 76a). İleumda follikül paternli reaktif doku hiperplazisi gösteren Peyer plağının submukozayı tamamen ve mukozanın da bir kısmını işgal ettiği dikkati çekmiştir (Şekil 57, 60a, b). Gryglewski ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, gastrektomi uygulanan farelerin dolaşım kanı, mezenterik lenf nodları ve Peyer plağındaki T hücrelerinin sayılarına bakmışlardır (77). Gastrektomiden sonra mezenterik lenf nodlarında ve Peyer plağında T hücrelerinin sayısı artış gösterirken, periferal kanda azaldığı belirlenmiştir. Gastrektomi gibi büyük cerrahi strese neden olabilecek

operasyonlar Peyer plağı ve mezenterik lenf nodlarında T hücrelerinin sayısını artırarak, periferel kandan lenfatik organlara hücre geçişini çoğaltarak normal seçici hücre trafiğini bozabilmektedir (77).

Çalışmamızda total gastrektomi uygulanmasından 1 ay sonra alınan jejunum örneklerinin elektron mikroskopik incelemelerinde absorptif epitel hücreleri arasında çok sayıda polikromatofilik eritroblast hücreleri görülmüştür (Şekil 41a). Total gastrektomi sonucu, B₁₂ absorpsiyonu için gerekli olan intrinsik faktör olmadığından pernisiyöz anemi gelişmektedir (2, 30, 78, 79). Mideden paryetal hücrelerden salgılanan glikoprotein yapısındaki intrinsik faktör, besinlerle alınan B₁₂ vitaminine bağlanarak ince barsakta gastrointestinal sistemin enzimleri ile sindirilmesini önler ve ince barsaktan B₁₂ vitamininin absorpsiyonu gerçekleşir. B₁₂ vitamini karaciğerde depo edilir ve kemik iliği ya da diğer dokuların gereksinimine göre serbestlenir (3). B₁₂ vitamininin eksikliği eritropoez sürecinde eritrosit hücrelerinin olgunlaşmalarını tam olarak gerçekleştirilmeden dolaşıma verilmesine neden olmaktadır. Jejunumun prizmatik epitel hücreleri arasında görülen polikromatofilik eritroblast hücreleri bu durumu açıklar niteliktedir.

Sindirim kanalı boyunca (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) sirküler ve longitudinal kas tabakalarından oluşan tunika muskularisin düz kas hücrelerinin hipertrofi gösterdiği (Şekil 14a, 15b, 29, 46a, 59a, b, 65a, b, 74a, 79, 80a), hücre içerisinde bulunan mitokondrilerin krista yapısının bozulduğu (Şekil 14b, 74b, 80b) ve kas hücreleri arasındaki bağ dokuda yoğun retiküler lif birikimi olduğu görülmüştür (Şekil Şekil 14a, 46a, 65b, 74b).

Düz kas hücreleri, genellikle merkezi yerleşimli büyük bir nükleus içeren, ince, fusiform hücrelerdir. Hücreler birbirlerine gap junctionlarla (nexuses) bağlanırlar. Elektriksel uyarı gap junctionlar sayesinde hücreler arasında yayılır ve kas tabakasının tek bir birim şeklinde çalışması sağlar (24, 80). Tunika muskularisin bir bütün olarak çalışan sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bir bağlantı olup olmadığı açık değildir. Sirküler ve longitudinal düz kas tabakaları arasında bulunan fibroblast benzeri hücrelerin iki tabaka arasında gap junctionlar aracılığı ile bağlantı oluşturduğu öne sürülmektedir

(81). Fibroblastlara benzeyen bu hücreler dışında kas tabakasının kasılma fonksiyonunu düzenleyen, asıl düzenleyiciler olarak kabul edilen Cajal'ın interstisyel hücreleri bulunmaktadır (82-84). Müsküler aktivitenin seviyesi intrinsik ve ekstrinsik faktörlere bağlıdır. Yiyeceğin yutulması farinksten kasılma reflekslerini başlatır ve barsak uzunluğu boyunca devam eder (85). Gastrointestinal motilite yiyeceğin kanal boyunca iletilmesinde, sindirilmesinde ve absorpsiyonunda büyük bir rol oynamaktadır. Sağlıklı insanlarda midenin ve barsağın hareketi üç fazda gerçekleşmektedir. I. faz kontraksiyonun olmadığı sessiz, II. faz rastgele düzensiz kontraksiyonlar, III. faz sık ve düzenli kontraksiyonlardır. III. faz interdigestive migrating motor kompleks (IMMC) olarak adlandırılmaktadır. Gastrointestinal motilite anormal olduğunda, çeşitli fizyolojik fonksiyonların bozulmasına ve gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır. Bu semptomları gösteren hastalarda damping sendromu ve yiyecek alınması ile başlayan kötü beslenme ile açlık duyusunun kaybı gibi şikayetler oluşmaktadır (67). Kas kasılmasını kontrolde rol oynayan sarkoplazmik retikulum intersellüler alanda serbest kalsiyumun konsantrasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (86). İntersellüler alandan kalsiyum iyonunun kas hücresine geçmesi kaslarda kasılmaya neden olmaktadır (3).

Total gastrektomiden sonra kötü beslenmeye bağlı olarak vücut metabolizmasında kalsiyum, D vitamini ve diğer besinlerin absorpsiyonunun bozulması, düşük enerji alımı gibi çeşitli değişiklikler gelişmektedir. Büyük bir kilo kaybı riskine maruz olan gastrektomize hastalarda (87, 88) ağırlık kontrolü kemik mineral yoğunluğu ile pozitif olarak ilişkili olduğundan önemlidir. Kalsiyumun ve D vitamininin absorpsiyonunun azalması, yağların malabsorpsiyonu ile birliktedir. Total gastrektomiden sonra gelişen osteopeni kalsiyum homeostasisinde önemli olan gastrokalsinin olmayışından dolayıdır. Fakat postoperatif dönemde etkin bir tedavi sistemi ve diyet geliştirildiğinde osteoporozisin total gastrektomi sonrasında büyük bir tehdit ve kaçınılmaz son olmayacağı ileri sürülmektedir (56).

Tunika muskularis tabakası ile ilgili bulgularımızın, postoperatif dönemde ortaya çıkan kötü beslenme, kalsiyum eksikliği ve total gastrektominin uygulanmasında pilorik

sfinkterin ortadan kalkması ile yiyecek geçişinin sindirim kanalına kontrolsüz ve hızlı olmasının neden olduğu düzensiz barsak hareketleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanısıra operasyonla birlikte gerçekleşen denervasyonunda etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Total gastrektomi sonucunda B₁₂ vitamininin (kobalamin) absorpsiyonu için gerekli olan, paryetal hücrelerden salgılanan intrinsik faktör ortadan kalkmaktadır. Böylece gelişen B₁₂ eksikliğine bağlı olarak meydana gelen sendromlardan bir kısmı yukarıda anlatılmıştır ve bunlara ilave olarak kobalaminin eksikliğinin ciddi nörolojik bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir. Merkezi ve periferik sinir sisteminde kobalamin eksikliğine bağlı olarak gelişen nörolojik bozukluklar başlıca akson ve miyelin kılıftadır. Periferik sinir sisteminde kobalamin eksikliği, intramiyelin ödem ve interstisyel ödem şeklinde periferik nöropati ile sonuçlanmaktadır (89). Tunika muskularisin sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan Auerbach'ın myenterik plexusunda ganglion hücrelerinin hipertrofi gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 29, 59a, 65a, 74a). Bunun dışında miyelin kılıfta B₁₂ eksikliğine bağlı olarak gelişen intramiyelin ödem ve interstisyel ödem şeklindeki patolojik bulgulara rastlanmamıştır.

Sonuç olarak total gastrektomi uygulanan hayvanların zayıflama indeksi %35 olarak hesaplanmış ve özofagus-duodenum anastomoz bölgesinin mide şeklinde genişleme yaptığı belirlenmiştir. Bu bölgede özofagus epitelinin hiperkeratosis özellik gösterdiği, duodenumun üst kısmında villusların boylarının kısalıp kalınlaştığı, villusların birbiriyle kaynaşarak mide mukozası şeklinde düzenlenme gösterdiği izlenmiştir. Duodenumun submukoza tabakasında neoplastik bez yapılarının geliştiği, jejunumun villus boylarında kısalma ve kaynaşmalar olduğu, ileumda Peyer plaklarının lenfatik hiperplazi gösterdiği, kolonda lamina propria, submukoza, tunika muskularis ve serozada yoğun lenfosit infiltrasyonu olduğu görülmüştür. Bütün sindirim kanalı boyunca epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovillusların dağınık ve seyrek bir şekilde düzenlenme gösterdiği, hücre içerisinde yoğun glikojen birikimi olduğu gözlenmiştir. Epitel hücreleri arasında bulunan goblet hücrelerinin salgı miktarında azalma olduğu dikkati çekmiştir. Lamina

propria ve submukoza tabakalarında yoğun kollagen ve retiküler lif birikimi belirlenmiştir. Tunika muskularis tabakasının sirküler ve longitudinal tabakalarını oluşturan düz kas hücrelerinin ve bu tabakalar arasında bulunan Auerbach'ın myenterik pleksusunun hipertrofik özellik gösterdiği izlenmiştir. CEA için yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda lamina propria, submukoza ve tunika muskularis tabakalarının pozitif özellik gösterdiği belirlenmiştir.

Total gastrektomi uygulanmasından sonra postoperatif dönemde meydana gelen hasta kaybını en aza indirgeyebilmek için etkin bir tedavi ve beslenme sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir. Elde edilen morfolojik sonuçların postoperatif dönemde yeni tedavi ve uygun diyet yöntemleri oluşturulmasında etkili olabileceği düşünülebilir.

7. DEĞİNİLEN BELGELER DİZİNİ

1. Kutluk T, Kars A: Kanser Konusunda Genel Bilgiler (7. baskı), Cem-Web Ofset Ltd. Şti. Ankara, s:43-46, 1996.
2. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP: Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J. Surg.* 22: 254-261, 1998.
3. Guyton AC: Tibbi fizyoloji, Çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H, 7. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, s:1113-1115, 1989.
4. Tetsuji F, Akihiko H, Yoji Y: The value of acute-phase protein measurements after curative gastric cancer surgery. *Arch. Surg.* 134: 73-75,1999.
5. Houghton AD, Liepins P, Clarke SM, Mason RC: Effect of gastric resection, Roux-en-Y diversion and vagotomy on gastric emptying in the rat. *Brit. J. Surg.* 81 (1): 75-80, 1994.
6. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Bossola M, Di Stasi C: Pancreas-preserving total gastrectomy for gastric cancer. *Arch. Surg.* 135: 89-92, 2000.
7. Sato Y, Ohwada S, Ogava T: Mucosal changes in interposed colon segment as gastric substitute following gastrectomy in rats. *J. Surg. Res.* 73: 66-72, 1997.
8. Axelson J, Person P, Gagnemo-persson R, Hakanson R: Importance of the stomach in maintaining calcium homoeostasis in the rat. *Gut.* 32 (11): 1298-302, 1991.
9. Hara H, Suzuki T, Kasai T, Aoyama Y, Ohta A: Ingestion of guar gum hydrolysate, a soluble fiber, increases calcium absorption in totally gastrectomized rats. *J. Nutr.* 129: 39-45, 1999.
10. Ohta A, Ohtsuki M, Hosono A, Adachi T, Hara H, Sakata T: Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. *J. Nutr.* 128: 106-110, 1998.
11. Muhlbauer RC, Schenk RK, Chen D, Lehto-Axtelius D, Hakanson R: Morphometric analysis of gastrectomy-evoked osteopenia. *Calcif. Tis. Int.* 62 (4): 323-326, 1998.
12. Zittel TT, Teichmann RK, Rabould HE, Becker HD: Cholecystokinin is partly responsible for reduced food intake and body weight loss after total gastrectomy in rats. *A. J. Surg.* 169: 265-270, 1995.

13. Lamers CB, Jansen JB, Woutersen RA: Cholecystokinin and gastrointestinal cancer. *J. Steroid. Bioc. Mol. Biol.* 20; 37 (6): 1069-72, 1990.
14. Li Destri G, Trombatore G, La Greca G, Rinzivillo C, Rodolico M, Desidero C, Orsina N, Di Cataldo A, Puleo S: Total gastrectomy: Nutritional status after different reconstruction techniques. An experimental study. *J. Surg. Onc.* 49: 98-102, 1992.
15. Salehi A, Chen D, Hakanson R, Nordin G, Lundquist I: Gastrectomy induces impaired insulin and glucagon secretion: evidence for a gastro-insular axis in mice. *J. Physiol.* 514: 579-591, 1999.
16. Wojtyczka A, Berge B, Rumenaph G, Schwille P O, Ballant P, Schreiber M, Fries W, Hohenberger W: Gastrectomy osteopenia in the rat: the role of vitamin B 12 deficiency and the type of reconstruction of the digestive tract. *Clinical Sci.* 95: 735-744, 1998.
17. Wojtyczka A, Gorka Z, Bierzynska-Macyszyn G, Rumenapf G, Jonderko K, Schwille PO: Gastrectomy in the rat using two modifications of esophagojejunal anastomosis. *Eur. Surg. Res.* 31: 497-507, 1999.
18. Scalabrino G, Monzio-Compagnoni B, Ferioli ME, Lorenzini EC, Chiodini E, Candiani R: Subacute combined degeneration and induction of ornithine decarboxylase in spinal cords of totally gastrectomized rats. *Lab. Invest.* 62 (3): 297-304, 1990.
19. Stevens A, Lowe J: Histology, Mosby, London pp 378, 1993.
20. Ross MH, Romrell LJ: Histology A text And Atlas. Second Edition, Williams and Wilkins London pp 783, 1989.
21. Koca YB, Koptagel E, Saraydn S, Gnay Y: San zofagusunun Pre ve Neonatal Geliimi, *stanbul niv. Vet. Fak. Derg.* 24 (1), 1-14, 1998.
22. Van De Graaff KM, Fox SI: Human Anatomy and Physiology. Fourth ed., WCB. London pp 1002, 1995.
23. Paker : Histoloji, Uludağ niv. Yay. Bursa, 564, 1990.
24. Olsson C., Holmgren S: The control of gut motility. Comparative Biochemistry and Miyojenic Physiology Part A *Mol. Integr. Physiol* 128: 481-503, 2001.

25. Huizinga JD, Thunberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ: Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *TIPS* 18: 393-403, 1997.
26. Williams P.L., Bannister L.H., Berry M.M., Collins P., Dyson M., Dussek J.E., Ferguson M.W.J. 38 Ed., Gray's Anatomy The Anatomical Basis Of Medicine And Surgery, 1758-1783, 1989.
27. William JK, Brunner's Glands: A structural, histochemical and pathological profile. *Progr. Histochem. Cytochem.* 35: 255-367, 2000.
28. Madick SS, Stomach tumors and gastric surgery. *AORN J.* 69: 824-832, 1999.
29. Caroline A. Helwick: Gastrectomy, Gale Encyclopedia of Medicine, Gale Research, pp 1-4, 1999.
30. Sakai K, Ohta A, Shiga K, Takasaki M, Tokunaga T, Hara H: The cecum and dietary short- chain fructooligosaccharides are involved in preventing postgastrectomy anemia in rats. *J. Nutr.*, 130: 1608-1612, 2000.
31. Sabiston DC: Textbook of surgery The Biological Basis Of Modern Surgical Practice, Fifteenth Edition, W.B. Saunders Company, London, 2318, (955-960) 1997.
32. Goldstein SR, Yang G, Stephen K Kurtis.et. al.: Development of esophageal metaplasia and adenocarcinoma in a rat surgical model without the use of a carcinogen. *Carcinogenesis* 18: 2265-2270, 1997 .
33. Öberg RV, Lord JH, Peters JH, Chandrasoma P, Theisen J, Hagen JA, De Meester SR, Bremmer CG, De Meester TR: Is adenocarcinoma following esophagoduodenostomy without carcinogen in the rat reflux-induced? *J. Surg. Res.* 91, 111-117, 2000.
34. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I: Duedonogastric reflux and foregut carcinogenesis, *Cancer*, 75 (6) 1426-1432, 1995.
35. Geisinger KR: Endoscopic biopsies and cytologic brushing of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol.* 103:259, 1995.
36. Maxwell P, Carcinoembryonic antigen: Cell adhesion molecule and useful diagnostic marker. *Brit. J. Bioed. Sci.* 56: 209-214, 1999.

37. Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugasa S, Kotoh T, Dhar DK, Kohno H, Nagasue N: Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 187: 64-68, 1998.
38. Wai-Man Wong: Proliferative populations in intestinal metaplasia; evidence of deregulation in Paneth and goblet cells, but not endocrine cells. *J. Pathol* 190:107-113, 2000.
39. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Constantini M, Mcagol R, Alfieri L, Bonavina A, Peracchia, E : Intestinal metaplasia is the propable common precursor of adenocarcinoma of the gastric cardia, *Cancer*, 88(11): 2520-2528, 2000.
40. Shchepotin IB, Chorny VA, Nauta RJ, Shabahang M, Buras RR, Evans SRT, Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am. J. Surg.* 175: 123-126, 1998.
41. Sozaki H, Okajima K, Momura E, Ichinona T, Fujii K, Izumi N, Takeda Y: Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Brit. J. Surg.* 83: 266-269, 1996.
42. Imada T, Rino Y, Takahashi M, Suzuki M, Tanaka J, Shiozawa M, Kabara K, Hatori S, Ito H, Yamamoto Y, Amano T: Postoperative functional evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer compared with conventional distal gastrectomy. *Surgery* 123: 165-170, 1998.
43. Kinoshita H, Imayama H, Hashino K, Aoyagi S: Study of cholelithiasis after gastrectomy. *Kurume Med. J.* 47(2) 105-108, 2000.
44. den Boogert J, Houtsmuller AB, de Rooji FWM, de Bruin RWF, Siersema PD, van Hillegersberg R: Kinetics, localization and mechanism of 5- Aminolevulinic acid-induced porphyrin accumulation in normal and Barrett's-like rat esophagus. *Lasers in Surg and Medicine* 24: 3-13, 1999.
45. Miwa K, Sahara H, Segawa M, Kinami S, Sato T, Miyazaki I, Hattori T: Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int. J. Cancer*, 67: 269-274, 1996.
46. Collard JM, Romagnoli R: Roux-en-Y jejunal loop and bile reflux. *Am. J. Surg.* 179: 298-303, 2000.
47. Jaffe AT, Heymann WR: Kwashiorkor/Zinc deficiency overlap following partial gastrectomy. *Int. J. Derm.*, 37: 128-144, 1997.

48. Kim BJ, O'Connell T: Gastroduodenostomy after gastric resection for cancer: *Am. Surg.* 65(10): 905-907, 1999.
49. Guadagni S, Pistoia MA, Valenti M, Leocata P, Coletti G, Calvisi G, Madonna R, Deraco M, Reed PI: N-Nitroso compounds, bacteria and carcinoembryonic antigen in the gastric stump. *J. Surg. Res.* 80: 345-351, 1998.
50. Rajasekar A, Ravi NR, Diggory RT: Chylous ascites: A rare complication of radical gastrectomy. *IJCP*, 54 (3): 201-203, 2000.
51. Lissens P, Filez L, Aerts R, D'Hoore A, Van Cutsem E, Ectors N, Penninckx F, Kerremans R.: Surgery for gastric remnant carcinoma following Billroth II gastrectomy. *Eur. J. Surg. Onc.* 23:518-521, 1997.
52. Pickleman W, Watson J, Cunningham SG: The failed gastrointestinal anastomosis: An inevitable catastrophe? *J. J. Am. Coll. Surg.* 188:473-482, 1999.
53. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny VA, Shabahang M, Buras RR, Nauto RJ: Postoperative complications requiring relaparotomies after 700 gastrectomies performed for gastric cancer: *Am. J. Surg.* 171: 270-273, 1996.
54. Lehnert T: Amylase concentration of drainage fluid after total gastrectomy. *Brit. J. Surg.* 85(2): 281-282, 1998.
55. Wong SKH, Lam YH, Lau JYW, Lee DWH, Chan ACW, Chung SCS: Diagnostic and therapeutic fistuloscopy: An adjuvant management in postoperative fistulas and abscesses after upper gastrointestinal surgery. *Endoscopy* 32(4): 311-313, 2000.
56. Liedman B, Henningsson A, Mellstrom D, Lundell L: Changes in bone metabolism and body composition after total gastrectomy. Results of longitudinal study. *Digest. Dis. Sci.* 45: 819-824, 2000.
57. Larsson B, Gritli-Linde A, Norlén P, Lindström E, Hakanson R, Linde A: Extracts of ECL-cell granules/vesicles and of isolated ECL cells from rat oxyntic mukoza evoke a Ca^{2+} second messenger response in osteoblastic cells. *Regul. Pept.*, 97: 153-161, 2001.
58. Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Wolf Kaiser G, Zwirner M, Liebich H, Starlinger M, Becker HD: High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am. J. Surg.* 174: 431-438, 1997.
59. Kikuchi H, Ujue S, Kanamaru R: Osteomalacia that became symptomatic 13 years after a total gastrectomy. *Inter. Med.* 39: 394-396, 2000.

60. Akai KS, Ohta A, Shiga K, Takasaki M, Tokunaga T, Hara H: The cecum and dietary short-chain fructooligosaccharides are involved in preventing postgastrectomy anemia in rats. *J. Nutr.* 130: 1608-1612, 2000.
61. Rey-Ferro M, Castano R, Orozco O, Serna A, Moreno A: Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 13: 878-881, 1997.
62. Tamura N, Shimazu K, Kurihara K, Nakazato Y, Sawada M, Koyama T, Hamaguchi K: A case of autonomic failure following gastrectomy. *The Auton.Nerv. Syst.* 31: 618-625, 1994.
63. Polkowski W, Van Lanschot J, Ten Kate F, Rolf T, Polak M, Tytgat G, Obertop H, Offerhaus G: Intestinal and pancreatic metaplasia at the esophagogastric junction in patients without Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol*, 95: 617-625, 2000.
64. Holstein CS: Long-term prognosis after partial gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World J. Surg.* 24: 307-314, 2000.
65. Toubanakis G, Economou GC, Karagianis JA, Toubanakis C, Golematis CH: Replacement of the pyloric sphincter with the ileocecal valve: An experimental study. *The Mt Sinai J. Med.* 67(2): 152-158, 2000.
66. Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, Vaja S, Hanley DC, Murphy GM, Dowling RH, McColl I: Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: Morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism and labelling index. *Gut.* 32: 1447-1454, 1991.
67. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Fukuzawa M: Relation between gastroduodenal interdigestive migrating motor complex and postoperative gastrointestinal symptoms before and after cisaprida therapy following distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J. Surg.* 24: 1250-1257, 2000.
68. Tanigawa H, Uesugi H, Mitomi H, Saigenji K, Okayasu I, Possible association of active gastritis, featuring accelerated cell turnover and P53 overexpression with cancer development at anastomoses after gastrojejunostomy. Comparison with gastroduodenostomy. *Am. J. Clin. Pathol.* 114: 354-363, 2000.
69. Rodrigues MA, Kobayasi S, Naresse LE, de Souza Leite CV, Nakanishi H, Imai T, Tatematsu M: Biological differences between reflux stimulated proliferative stomal

lesions and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine induced carcinomas in Wistar rats. *Cancer Lett.* 145: 85-91, 1999.

70. Miwa K, Kinami S, Miyazaki I, Hattori T: Positive association between dietary fat intake and risk of gastric stump carcinoma in rats. *Carcinogenesis*, 17(9): 1885-1889, 1996.
71. Machado MAC, Herman P, Montagnini AL, Costa MV, Machado MCC: Modified technique for esophagojejunostomy after total gastrectomy. *J. Surg. Oncology* 78: 148-150, 2001.
72. Kaminishi M, Shimizu N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Tsuji E, Aoki F, Nomura S, Kuramoto S, Oohara T, Inada K, Tatematsu M: Denervation promotes the development of cancer-related lesions in the gastric remnant. *J. Clin. Gastroenterol.* 25(1): 129-134, 1997.
73. Benchimol S, Fuks A, Joty S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP: Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 57(2): 327-334, 1989.
74. Kim DY, Kim HR, Shim JH, Park CS, Kim SK, Kim YJ: Significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen for the prognosis of gastric carcinoma patients. *J. Surg. Oncol.* 74(3): 185-192, 2000.
75. Fukui H, Takada M, Chiba T, Kashiwagi R, Sakane M, Tabata F, Kuroda Y, Ueda Y, Kawamata H, Imura J, Fujimori T: Concurrent occurrence of gastric adenocarcinoma and duodenal neuroendocrine cell carcinoma: A composite tumor or collision tumors? *Gut.* 48: 853-856, 2001.
76. Kupchik HK: Antibodies to alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen produced by somatic cell fusion. *Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications*, J.G. Hurrell, Ed. CRC Press Inc., Boca Raton, Fla, pp. 81-89, 1981.
77. Gryglewski A, Szczepanik M, Majcher P, Popiela T, Ptak W: Different patterns of γ , δ and $\alpha \beta$ T cell redistribution in the mouse after partial gastrectomy. *J. Surg. Res.* 73(2): 137-142, 1997.
78. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K: Enteral vitamin B₁₂ deficiency. *Ann. Surg.* 232(2): 199-201, 2000, Bae J-M, Park J-W, Yang H-K, Kim

- J-P, Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J. Surg.* 22: 254-261, 1998.
79. Spoelstra-de Man AME, Wagenaar SJ. SC, Van der Sluys Veer A, Brouwer CB: Relationship between pernicious anemia and gastric neuroendocrine cell disorders. *Netherlands J. Medicine*, 56:56-62, 2000.
 80. Elbadavi A: Functional pathology of urinary bladder muscularis: The new frontier in diagnostic uropathology. *Semin Diagn Pathol.* 10(4): 314-354, 1993.
 81. Horiguchi K, Komuro T: Ultrastructural observations of fibroblast-like cells forming gap junctions in the W/W^w mouse small intestine. *J. Auton. Nerv. Syst.* 80:142-147, 2000.
 82. Rumessen JJ: Identification of interstitial cells of Cajal. Significance for studies of human small intestine and colon. *Dan. Med. Bull.* 41(3): 275-293, 1994.
 83. Liu LW, Faraway L, Berezin I, Huizinga JD: Interstitial cells of Cajal: Mediators of communication between circular and longitudinal muscle layers of canine colon. *Cell Tissue Res.* 294(1): 69-79, 1998.
 84. Komuro T: Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc. Res. Tech.* 47(4): 267-285, 1999.
 85. Diamant NE: Neuromuscular mechanisms of primary peristalsis. *Am. J. Med.* 103:40-43, 1997.
 86. Laporte R, Laher I: Sarcoplasmic reticulum and endothelium independently regulate venous smooth muscle (Ca²⁺) and contraction. *Am. Physiol. Soc.* 749-755, 1999.
 87. Armbrecht U, Lundell L, Lindstedt G, Stockbruegger RW: Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir. Scand.* 154: 37-41, 1988.
 88. Cristallo M, Braga M, Sironi M, Di Carlo V, De Franchis R: Nutritional status, function of the small intestine and jejunal morphology after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *Surg. Gynecol. Obst.* 163: 225-230, 1986.
 89. Tredici G, Buccellato FR, Braga M, Cavaletti G, Ciscato P, Moggio A, Scalabrino G: Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat. *J. Neurol. Sci.* 156: 18-29, 1998.

ÖZET

TOTAL GASTREKTOMİNİN SIÇAN SİNDİRİM KANALI MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gastrektomi mide kanserlerinde en çok kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, total gastrektominin sindirim kanalı morfolojisi üzerindeki etkisinin ışık ve elektron mikroskopi düzeyinde incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilen 50 adet sıçanın midesi çıkarılarak özofago-duodenostomi şeklinde total gastrektomi yapılmıştır. Operasyondan 15 ve 30 gün sonra özofagus-duodenum anastomoz bölgesi, duodenum, jejunum, ileum ve kolondan alınan doku örnekleri Hematoksilen-Eosin, colloidal iron-PAS, James teknik ve Mallory Azan'la boyanmıştır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) için yapılan immünohistokimyasal boyamada CEA'nın immüno lokalizasyonu belirlenmiştir.

Total gastrektomi sonrası hayvanlarda zayıflama indeksi %35 olarak bulunmuştur. Mide şeklinde genişleme yapan anastomoz bölgesinde duodenum mukozasında villus boyunda kısalma ve villuslar arasında kaynaşmalarla bu bölge mide mukozasına benzer bir düzenlenme göstermiştir. Sindirim kanalı boyunca (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan mikrovillusların düzensiz ve seyrek olduğu, hücre içerisinde bulunan mitokondrilerin krista yapılarının bozulduğu belirlenmiştir. Goblet hücrelerinin salgı miktarındaki azalma ışık ve elektron mikroskop düzeylerinde tespit edilmiştir. Lamina propria ve submukoza yoğun lenfosit infiltrasyonu, kollagen ve retiküler lif birikimi gözlenmiştir. Sindirim kanalı boyunca tunika muskularisin sirküler longitudinal kas hücrelerinin ve Auerbach'ın miyenterik pleksusunun hipertrofik olduğu belirlenmiştir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) için yapılan immünohistokimyasal boyamada lamina propria, submukoza ve tunika muskularis tabakaları kuvvetli pozitif özellik göstermiştir.

Sonuç olarak, total gastrektominin bütün sindirim kanalı boyunca çeşitli morfolojik bozukluklara neden olduğu görülmüştür.

SUMMARY

THE EFFECT OF TOTAL GASTRECTOMY ON THE MORPHOLOGY OF RAT DIGESTIVE TRACT

Gastrectomy is an efficient therapy method frequently used in stomach cancers. The purpose of the present study is investigated to find out the possible effects of total gastrectomy on digestive tract morphology.

Fifty rats were undergone total gastrectomy via oesophago-duodenostomy, and digestive tract morphology was determined at light and electron microscopical levels. Fifteen and 30 days after operation, oesophago-duodenal anastomatic region, duodenum, jejunum, ileum and colon samples were evaluated light microscopically by using several staining techniques such as haemotoxylene-eosin, colloidal iron-PAS, James' Technique and Mallory-azan. In addition, carsinoembryonic antigen (CEA) immunolocalization was also determined in those tissue sections.

The weight-loss index of experimental group animals following total gastrectomy was found to be 35%. Anastomatic region of duodenum appeared to be dilated like a stomach and showed a decrease in villous height and also had intervillous fusions as seen in like stomach mucosa. Experimental group animals demonstrated irregularly arranged and scattered microvilli also mitochondria with degenerated crista in the epithelia of whole digestive tract (duodenum, jejunum, ileum and colon). In addition a decrease in the goblet cell secretion was also observed both in light and electron microscopical examinations. A dens lymphocytes infiltration and collagen and reticular fiber accumulation in the lamina propia and submucosa were evident. Throughout the digestive tract, circular and longitudinal layers muscle cell and Auerbach's myenteric plexus seemed to be hypertropic. Immunohistochemical staining of these tissues for carsinoembryonic antigen (CEA) revealed a strong positivity in lamina propia, submucosa and tunica muscularis regions.

In conclusion, it could be suggested that the total gastrectomy causes adverse morphological changes throughout the digestive tract.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Serpil ÜNVER SARAYDIN
Doğum yeri ve yılı : Sivas, 26.9.1970
İş adresi : Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, 58140 Sivas.
Görevi : Araştırma Görevlisi
Göreve Başlama Tarihi : 1994
İlk öğretim : 1977-1981 Selçuk İlkokulu, Sivas.
Orta öğretim : 1981-1984 Behram Paşa Ortaokulu, Sivas.
1984-1987 Kongre Lisesi, Sivas.
Lisans : 1987-1991 Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü, Sivas.
Yüksek Lisans : 1993-1995 Cumhuriyet Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
Doktora : 1996 – Cumhuriyet Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM
DOKÜMANTASYON