

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

DENEYSEL KISA BARSAK MODELİNDE PROBİYOTİKLERİN
BARSAK MOTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet METİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

SİVAS

2008

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|--|-------|
| TEŞEKKÜR | III |
| ÖZET | IV |
| İNGİLİZCE ÖZET | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | VI |
| TABLolar | VIII |
| ŞEKİLLER | IX |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1 Anatomi | 4 |
| 2.2 Gastrointestinal sistemin motilitesi | 7 |
| 2.3 Peristaltizm | 12 |
| 2.4 Kısa Barsak sendromu | 13 |
| 2.5 Nitrik Oksit | 20 |
| 2.6 Nimesulid | 24 |
| 2.7 Hekzamethonium | 27 |
| 2.8 Tetradotoksin | 28 |
| 2.9 Probiyotikler | 28 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 32 |
| 3.1 Deney Hayvanlarının Seçimi | 32 |
| 3.2 Cerrahi Teknik | 32 |
| 3.3 Doku Örneklerinin Hazırlanması | 33 |
| 3.4 İzometrik Ölçümler | 33 |
| 3.5 İlaçlar | 34 |
| 3.6 İstatistiksel Analiz | 34 |
| 4. SONUÇLAR | 35 |
| 4.1 KCL Kasılma Cevapları | 35 |
| 4.2 Amplitüd Cevapları | 36 |
| 4.3 Frekans Cevapları | 41 |
| 5. TARTIŞMA | 46 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 52 |
| 7. KAYNAKLAR | 53 |

TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminde bana emeği geçen tüm hocalarıma ve çocuk cerrahisi alanında beni yetiştiren, ilgilerini eksik etmeyen, tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileriyle bana destek olan Doç. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Levent Cankorkmaz'a ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz GÜNEY'e teşekkür ederim.

Araştırmamın kısa barsak motilite ölçüm aşamasında Farmakoloji A.D. nin imkanlarını kullanmamı sağlayan Doç. Dr. İhsan BAĞCIVAN, farmakolojik çalışmalarım ve istatistik çalışmalarım da katkılarından dolayı Dr. Nedim DURMUŞ'a teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı sıçanlarda oluşturulan kısa barsak modelinde probiyotiklerin jejunum ve ileum düz kas spontan kasılmaları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Sıçanlar dört gruba ayrıldı (n=8). Kısa barsak olarak isimlendirilen deney grubundaki sıçanlara masif ince barsak rezeksiyonu yapıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara sham operasyonu yapıldı. Kontrol ve kısa barsak olarak isimlendirilen diğer iki ayrı gruba 3 hafta boyunca günde bir kez probiyotik olarak Bifidobacterium Lactis verildi. Ameliyattan 3 hafta sonra sıçanlar öldürülüp jejunum ve ileum örnekleri alındı ve 10 ml'lik organ banyosuna sirküler kas istikametinde yerleştirildi. Kontraksiyonların amplitüd (% KCl) ve frekansındaki (sayı/dk) değişiklikler ortama antagonistler eklenmeden önce ve sonra ayrı ayrı analiz edildi.

Kısa barsak grubunda spontan kontraksiyonların amplitüd ve frekansında artış saptandı. Probiyotik verilen kısa barsak grubunda artmış amplitüd ve frekans değerleri belirgin olarak azaldı ve kontrol değerlerine döndü. Tüm gruplarda spontan kasılmaların amplitüd ve frekans değerleri L-NNA tarafından arttırıldı. İndometazin ve Nimesulid tüm gruplarda amplitüd değerlerini artırırken, jejunumda frekans değerlerini arttırdı, ileumda ise frekans değişikliklerini etkilemedi. Heksametonyum ve Tetradoksin tüm gruplarda frekans ve amplitüd değerlerini değiştirmede. Kısa barsak gruplarda NO etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen spontan kasılmaların amplitüd ve frekans artışı, probiyotik uygulamasının NO sentezini artırması ile kontrol değerlerine indi.

Kısa barsak sendromunda erken dönemde hastaya probiyotik verilmesinin artan barsak motilitesini azaltarak tedaviye önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kısa barsak, Probiyotik, Motilite, Amplitüd, Frekans.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of probiotics on spontaneous contractions of jejunum and ileum smooth muscle isolated from short bowel rat model.

Rats were assigned four groups (n=8). The experimental group rats, denominated short bowel, were subjected to massive resection of the small intestine. Rats in the control group underwent a sham operation. The other two groups of short bowel and control were orally administered the Bifidobacterium Lactis as probiotics on a daily basis for three weeks. Three weeks after the operation, the rats were killed and their jejunum and ileum smooth muscle were excised and placed in circular direction in a 10 ml organ bath. Changes in the amplitude (% of KCl) and frequency (number/10 min) of contractions were analyzed before and after the addition of antagonists.

The increase in the amplitude and frequency of spontaneous contractions was observed in short bowel group. The enhanced amplitude and frequency was significantly decreased and returned to control values in short bowel group given probiotics. In all groups, the amplitude and frequency of spontaneous contractions were increased by L-NNA. While the amplitude was increased by Indomethacine and Nimesulide in all groups, frequency was increased in jejunum and it wasn't affected in ileum. Amplitude and frequency of spontaneous contractions were not changed by Hexamethonium and Tetrodotoxin in all groups. In short bowel group, the increase of the amplitude and frequency of spontaneous contractions related to the decreased effect of the NO returned to the control values when the probiotics treatment increased NO synthesis.

We think that probiotics administration in the beginning period of short bowel syndrome will contribute a significant assistance to the treatment by decreasing the increased bowel motility.

Keywords: Short Bowel, Motility, Probiotic, Amplitude, Frequency.

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| A | areteria |
| Aa | aretriol |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| cGmp | Siklik Guanidin Monofosfat |
| cNos | Yapısal nitrik oksit sentetaz |
| COX | Siklooksijenaz |
| ESS | Enterik Sinir Sistemi |
| GABA | Gama Aminobutirik Asit |
| GİS | Gastrointestinal Sistem |
| Gr | Gram |
| HEX | Hegzamethonium |
| IgA | İmmünglobilin A |
| iNos | İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz |
| KBS | Kısa Barsak Sendromu |
| KCl | Potasyumklorür |
| L-NA | N-nitro-L-arginin |
| L-NAME | N-nitro L-arginin metil ester |
| L-NIO | N-imino-L-ornitin |
| L-NMMA | N-monometil-L-arginin |
| L-NNA | N-nitro-L-arginin |
| ml | Mililitre |
| Mm | Milimol |
| MMC | Migrating Miyeloelektrik Kompleks |
| n | nervus |
| Na | Sodyum |
| NADPH | Nikotinamid adenin dinükleotid fosfohidrolaz |
| NANC | Nonadrenerjik nonkolinerjik |
| NO | Nitrik Oksit |
| NOS | Nitrik Oksit Sentetaz |
| PG | Prostaglandin |

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| PGE | Prostaglandin E |
| PGF _{2α} | Prostaglandin F _{2α} |
| PGL ₂ | Prostasiklin |
| Pro | Probiyotik |
| TPN | Total Parenteral Nitrüsyon |
| TxA ₂ | Tromboxan A ₂ |
| VEH | Vehicle |
| VIP | Vazoaktif İntestinal Peptit |

TABLOLAR

| | SAYFA |
|---|--------------|
| Tablo 4.1 Jejunum ve ileum KCL değerleri | 35 |
| Tablo 4.2 İleum ve jejunum dokularında amplitüd yüzdeleri | 36 |
| Tablo 4.3 İleum dokusunda antagonistler varlığında amplitüd değişiklikleri | 37 |
| Tablo 4.4 Jejunum dokusunda antagonistler varlığında amplitüd değişiklikleri | 39 |
| Tablo 4.5 Jejunum ve ileum frekans yüzdeleri | 41 |
| Tablo 4.6 İleum dokusunda antagonistler varlığında frekans değişiklikleri | 42 |
| Tablo 4.7 Jejunum dokusunda antagonistler varlığında frekans değişiklikleri | 44 |

ŞEKİLLER

| | SAYFA |
|---|-------|
| Şekil 2.1 Enterik sinir sistemi. | 9 |
| Şekil 2.2 Nitrik oksitin L- arjininden sentez edilmesi. | 20 |
| Şekil 2.3 Prostaglandinlerin biyosentez basamakları. | 25 |
| Şekil 4.1 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan jejunum ve ileum düz kaslarının KCL ile oluşan kasılma cevabı grafiği. | 35 |
| Şekil 4.2 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan jejunum ve ileum düz kaslarının KCL ile oluşan amplitüd cevabı grafiği. | 36 |
| Şekil 4.3 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan ileum düz kas spontan kontraksiyonları amplitüdü üzerine antagonist ilaçların etkisi. | 38 |
| Şekil 4.4 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan jejunum düz kas spontan kontraksiyonları amplitüdü üzerine antagonist ilaçların etkisi. | 40 |
| Şekil 4.5 Sıçanlardaki tüm gruplardan gruplarından alınan jejunum ve ileum düz kaslarının KCL ile oluşan frekans cevabı grafiği. | 41 |
| Şekil 4.6 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan ileum düz kas spontan kontraksiyonları frekansı üzerine antagonist ilaçların etkisi. | 43 |
| Şekil 4.7 Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan jejunum düz kas spontan kontraksiyonları frekansı üzerine antagonist ilaçların etkisi. | 45 |

1. GİRİŞ

Kısa barsak sendromu (KBS) ince barsakların önemli bir bölümünü kaybeden hastalarda, kısa geçiş zamanı, yetersiz kalori, protein ve vitamin emilimiyle kendini gösteren, steatore ve elektrolit bozukluklarıyla seyreden klinik tablodur.

Cerrahi olarak kısa barsak geliştikten 24-48 saat sonra, adaptif süreç; morfolojik ve fonksiyonel olarak başlar. Mukozal hiperplazi, kript hücre proliferasyonu oluşur. Villuslerin derinliği, genişliği ve boyca uzaması artarak emilim yüzeyi artırılmaya çalışılır (1). Barsakta geçiş zamanını kısaltmak ve emilimi daha da artırmak için barsakta dilatasyon ve uzama başlar. Bunun sonucunda barsak motilitesi azaltılır, buna bağlı barsakta bakteriyel translokasyon başlar ve bu durum da intestinal dismotiliteye sebep olur (2).

Normalde gıdaların emilimi ince barsaklarda olur. KBS'de emilim yüzeyi yetersizliğine bağlı olarak gıdalar emilemeden kolona geçip, ozmotik diareye neden olmaktadır (3,4). Ayrıca fermente olamayan şeker, yağ asidi ve safra asitleri de kolonda sekretuar diareye neden olur (3,4). KBS geliştikten sonra serumda Gastrin, Motilin, Enteroglukagon, Kolesistokinin, Vazoaktif intestinal peptid (VIP) seviyeleri artmakta bunun sonucu olarakta hipermotilite ile beraber sekretuar diareye neden olmaktadır (5-7).

KBS'de adaptif süreçte önemli olan, kalan barsağın uzunluğu, cinsi, ileoçekal bölgenin olup olmamasıdır. Adaptif süreç üç aşamada gelişir:

1. Evre: İlk 2-3 aylık dönemi kapsar. Morfoloji ve fonksiyonel olarak adaptasyonun ilk başladığı evredir. Sıvı ve elektrolit kaybının en fazla olduğu bu evrede Total Parenteral Nutrisyon (TPN) ile hasta desteklenir.
2. Evre: İlk birkaç aydan sonraki bir yılı kapsar ve barsak adaptasyonu bu dönemde tamamlanır.
3. Evre: Barsak adaptasyonu maksimum düzeye ulaşır, yeterli barsak fonksiyonları oluşmuşsa normal beslenmeye geçilir.

KBS'de yapılan araştırmalarda barsak adaptasyonunu artıran birçok faktör gösterilmiştir. Luminal nutrisyon (uzun zincirli yağ asitleri, şeker ve glutamin) (8,9), pankreatikobiler sekresyon (10), hormon ve mediatörlerin (growth hormon, enteroglukagon, neurotensin, insulin-like growth faktör 1, epidermal growth faktör vb) (11) etkileri tanımlanmıştır. Probiyotiklerin de bu adaptasyon sürecinde yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (12,13).

Probiyotikler; konakçının barsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyarak sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir.

İlk olarak 1908 yılında Nobeldl sahibi Metchnikoff; Bulgar kyllerindeki gözlemlerine dayanarak ağız yolu ile alınan Laktobasillerin patojen bakterilerin yerini alıp, sağlık durumunu düzelttiği ve yaşam süresini uzattığını belirtmiştir (14). Etkin antibiyotiklerin bulunuşu ve belirgin delillerin olmaması ile bu görüş uzun süre rağbet görmemiştir. Antibiotiklere direnç giderek arttıa ve probiyotiklerin etkinliği gsterildike eskiden yaygın olarak kullanılan probiyotiklere günümüzde geri dönüş başlamıştır.

Probiyotikler eskiden beri yiyeceklerin bozulmaması için fermente edilmelerinde kullanılmıştır. Günümüzde fermente besin tüketimi azalmıştır. Diet alışkanlıklarının probiyotik mikroorganizmalar üzerindeki etkisini gösteren en gzelrnek; astronotların uzay seyahatleri sonrası dünyaya endojen probiyotik mikroorganizmaları oldukça azalmış olarak dönmeleridir.

Probiyotik kavramı 20. yy başlarında doğmasına rağmen, probiyotik terimi ancak 1960'lı yıllardan bu yana kullanılmaya başlanılmıştır.

Probiyotik bakterilerin, son yıllarda yapılan araştırmalarda insan sağlığı için çok faydalı olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (12,13). Barsak florasına yerleşerek florayı düzenlediği, patojen bakterilerin barsakta yerleşmesininlediği, immün direnci artırdığı, diare ve kabızlığınlediği, kanser ve enflamatuar barsak hastalıklarında faydalı olduğu, KBS'lu hastalarda klinik çalışmalarda florayı, motiliteyi ve gaita sıklığını düzenlediği, deneysel olarak bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin motiliteyi hangi etkilerle düzenlediği bilinmemektedir.

Çalışmamız; deneysel olarak kısa barsak oluşturup, ince barsakta motilite değişikliklerini incelemek ve probiyotiklerin motilite değişikliklerini hangi mekanizmalarla yaptığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal sistemde (GİS) hareket hormonal ve sinirsel olmak üzere başlıca iki çeşit kontrol sisteminin etkisi altındadır. Genel olarak, her iki sistemde çift yönlü çalışır; hareketleri azaltabilir veya çoğaltabilirler. Ancak sinir sistemi bu hareketlerin kontrolünde daha baskın rol oynar. Sinir sistemi etkisini, birbirine zıt olarak gösteren ve iki nöromediatör olan noradrenalin ve asetilkolin salgılayarak gösterir. Ancak GİS kontrolünde rol oynayan nöromediatörler sadece noradrenalin ve asetilkolin değildir. Barsak duvarında yer alan sinirler içinde barsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli görevleri olan nitrik oksit (NO), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi başka mediatörler de bulunur ve bunların yer aldığı sisteme genel olarak nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sistem adı verilir (15-17).

2.1. Anatomi:

İnce Barsağın Anatomisi

İnce barsaklar pilor'dan başlar, ileoçekal valv'e kadar devam eder. Yeni doğanlarda ortalama barsak uzunluğu 250 cm dir (18-20). Çapı başlangıçtan itibaren son bölümlerine doğru yavaş yavaş azalır. İnce barsaklar karın boşluğunun alt ve orta bölümünde yer alır. Önde omentum majus ve karın duvarı ile komşuluk yapar. Bir parçası pelvis içerisine uzanır ve rektumun önünde yer alır. Duodenum, jejunum ve ileum olarak üç parçaya ayrılır.

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

Dört parçası vardır; 1- Pars süperior, 2- Pars descendens, 3- Pars horizontalis, 4- Pars ascendens

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

Jejunum: İnce barsağın duodenum'dan sonra gelen kısmına jejunum adı verilir ve ince barsakların proksimal 2/5'ini oluşturur. Çapı daha geniş, yaklaşık 4 cm'dir.

Duvarı daha kalın, daha fazla damarlı ve rengi daha koyudur. Nodi lenfatığı agregati denilen lenf nodları jejunum'un üst bölümünde yoktur. Bu lenfatik nodüller jejunumun alt bölümünde ileum'dan daha az ve daha küçüktür. Plika sirkulares (valvula konnivalentes)'leri daha kalın ve daha uzundur. Villus'ları ileum'dan daha büyüktür. Jejunum'u parmaklar arasında sıktığımız zaman plikaları hissederiz, ancak ileum'un distal kısmında pilikalar hissedilmez.

İleum: İnce barsakların distal 3/5 kısmına verilen addır. Jejunum'dan çapı daha azdır. Duvarı incedir ve daha az damarlıdır. Plikalar sirkularisler daha az ve belirsizdir. Alt kısımda bunlar da kaybolurlar. Fakat nodi lenfatiki agregati denilen lenf nodları sayıca çok fazladır. Bunlara peyer plakları adı verilir.

Jejunum umbilikal ve sol iliak bölgeleri doldurur. İleum ise umbilikal, hipogastrik, sağ iliak ve pelvik bölgeleri işgal eder. İleum sağ fossa iliaka'da çekum'un medial kısmına açılarak sonlanır (ileoçekal valv).

Jejunum ve ileum karın arka duvarına mezenter denilen periton yaprağı tarafından asılmıştır. Barsaklar mezenterin serbest kenarına tutunduğu için rahatça hareket edebilir. Mezenterin şekli yelpazeye benzer Radiks mezenteri denilen arka duvara tutunma yeri yetişkinlerde 15 cm uzunluğundadır. 2. lumbar vertebra cismininin sol tarafından sağ sakroiliak ekleme kadar uzanır. Duodenum'un horizontal parçasını, aortu, vena cava inferioru, sağ üreteri ve sağ psoas kasını çaprazlar. Vertebra kısmı ile barsak kısmı arasındaki mesafe yetişkinlerde 20 cm dir. Ortası kenarlarına oranla daha geniştir. İki yaprağı arasında kan damarları, sinirler, lakteal'ler, lenf nodları ve yağ dokusu bulunur. İleum kısmında yağ dokusu fazla jejunum kısmında ise daha azdır.

İnce barsak yapısı: Barsak iç yüzü iki tip uzantı gösterir. 1. Plika sirkulares 2. Villi intestinales. Bu uzantılar barsakta emilim yüzeyini çok genişletirler.

1. Plica sirkulares (valvula konnivalentes): Lümene doğru uzanan, daire şeklinde, 3-10 mm arasında değişen uzantılardır. Bazıları tam daire tamamlamazlar. Bazıları tam daire yaparlar. Bazıları ise spiral şekil meydana getirirler. Plica sirkulares, mukoza ve tela submukoza'yı içine alır.

2. Villi intestinales: İnce, parmak şeklinde uzantılardır. Çıplak gözle görülebilirler. Mukoza'ya kadife manzarası verirler. Villus'lar tamamen tunika mukoza dokusu tarafından yapılmıştır.

Barsak duvarı 4 tabakadan oluşur:

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

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

2. Tela submukoza: Fibro-elastik ve areolar bağ dokusundan meydana gelmiş bir tabakadır. Burada kan damarları, lenfatikler ve pleksus submukozus (meisner pleksusu) bulunur. Nodi lenfatiki solitari ve nodi lenfatiki agregati denilen lenfatik kümeleri de burada bulunurlar. Ancak bunlar muskularis mukozaya hatta serbest yüze kadar uzanabilirler.

3. Tunika muskularis: Dıştan longitudinal ve içte sirküler düz kaslardan meydana gelmiştir. İki tabaka arasında pleksus myenterikus (aurbach pleksusu) bulunur.

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

Arterleri: Jejunum ve ileum arteria (a) mezenterika superior'un intestinal dalları tarafından beslenirler.

A. mezenterika superior, mezenter kökünden oblik olarak mezenterin iki yaprağı arasına girer. Sağ fossa iliaka'ya doğru uzanırken, sol tarafa doğru toplam 15-20 tane olan arteriol (aa). jejunales ve aa. ilei denilen ince barsak dallarını verir. Bu dalların uçları barsak kenarına yaklaşırken a. arkuate şeklinde birbirleriyle birleşirler. Bu arter kavisleri jejunum'da geniş ve tek sıralıdır. İleum'da ise daha dar kavisler ile birkaç sıra yaparlar. Sonuçta bunların barsağa bakan konveks yüzlerinden vaza rekta çıkar.

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

Bütün ince barsak arterleri vaza rekta aracılığı ile aralarında anastomoz yaparlar.

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

Lenfatikleri: Villi intestinales'in lenf kanallarına lakteal ismi verilir. Barsak duvarındaki lenf pleksuslarından başlayan lenf damarları, a. mezenterika superior köküne doğru, bu arterin dallarını izlerler. Mezenter yaprakları arasında, sayıları 100-200 arasında değişen intestinal nodlardan tabaka tabaka geçerler. Sonunda a. mezenterica superior'un çıkış yerinde yerleşmiş nodi lenfatiki mesenterika superior'a dökülürler.

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

Sempatiklerin ince barsaklara giden lifleri 8-10. torakal segmentlerden çıkarlar. Sempatikler her üç n. splanikus'lardan, ganglion mezenterikum superior'da sinaps yaparak gelirler (21).

2.2 Gastrointestinal sistemin motilitesi

Besinler ince barsaklarda bir dizi kompleks muskuler kontraksiyonların yardımı ile ilerler. Motilite paternleri açlık ve tokluk dönemlerinde büyük farklılıklar gösterirler. Duodenumdan kaynaklandığı düşünülen uyarılar, yiyecekleri ince barsaklar içerisinde ilerleten kontraksiyon serilerini başlatırlar. Segmentasyon ve peristaltik hareket olmak üzere iki tip kontraksiyon vardır. Sirküler kasların kontraksiyonları ile barsak segmentlere bölünür. Bu segmentlerin ileri geri hareketleri ile barsak içeriği kısa bir mesafe distale doğru ilerler. Komşu segmentlerin içerikleri birleşirler ve işlemi tekrarlar. Kontraksiyonların yaklaşık olarak % 40'ı segmenterdir. Sirküler kaslar aynı zamanda intestinal içeriği ileri doğru taşıyan peristaltik hareketleri de uyarırlar. Peristaltik refleks ekstrensek sinirlerden bağımsız olarak da oluşabilir. Enteritlerde anormal ve güçlü peristaltik hareketler oluşarak, segmenter oluşumları hızla aşabilir.

Yemekler arasındaki açlık döneminde, barsak Migrating (göç eden) Miyeloelektrik Kompleks (MMC) tarafından oluşturulan sürekli kontraksiyonlar ile süpürülür. MMC nöral ve humoral kontrol altındadır ve bir dizi trifazik kontraksiyonu uyarır: Faz 1 dinlenme fazıdır. Faz 2'de orta şiddette aralıklı

kontraksiyonlar oluşur. Faz 3'de ise yüksek basınçlı dalgalar oluşur. İnsanlarda MMC serum motilin seviyesindeki artışlarla da uyarılır.

İnce barsak motilitesi nöral ve humoral etkiler ile kontrol edilir. İnce barsağın sinirleri vagal ve sempatik lifler içerirler. Vagal lifler iki farklı etkiye sahiptirler: Birincisi kolinerjik (eksitatör) etki, ikincisi ise peptiderjik (inhibitör) etkidir. Splanik sinirlerden gelen sempatik lifler intrinsek sinirlerin aktivitesini kontrol ederler.

Barsak peptidleri motilite üzerine etkili olsalar da, motilinin MMC aktivitesini uyaran etkisi dışında bu peptidlerin fizyolojik fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamıştır. Gastrin, kolesistokinin ve motilinin kas kontraksiyonlarını uyardıkları bilinirken, sekretin ve sıklıkla glukagon kas aktivitesini inhibe ederler (22).

2.2.1. Gastrointestinal Motilitenin Hormonal Kontrolü

Sindirim fonksiyonlarının endokrin kontrolü, enterik endokrin sistem tarafından salınan hormonal mediatörler aracılığı ile sağlanır. GİS vücuttaki en büyük endokrin organdır ve içindeki endokrin hücreler toplu halde enterik endokrin sistem olarak adlandırılır. Bu sistemin hormon üreten tüm hücreleri, hormon üreten diğer endokrin bezlerden farklı olarak, enterik endokrin sisteminde midenin ve ince barsakların diğer epitel hücre tipleri arasında dağılmıştır.

Enterik endokrin sisteminin hormonlarının birçoğu gastrointestinal kanalın bazı bölümlerinin motilitesini aynı zamanda etkilerler. Hormonların motilite üzerine etkileri, salgılatıcı etkilerinden daha az önemlidir. Buna rağmen; motilite üzerine etkisi fazla olan hormonlar şunlardır.

Kolesistokinin: Safra kesesinin kontraksiyonunu artırıcı etkisi ile safrayı ince barsağa boşaltır. Ayrıca mide motilitesinde hafif bir azalma yapar. Böylece bu hormon aynı zamanda safra kesesini boşaltırken, midedeki gıdaların boşalmasını yavaşlatarak üst barsak sisteminde sindirilmeleri için yeteri kadar zaman kalmasını sağlar (15-17).

Sekretin: Mideden pilor yoluyla duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenumdan salgılanır. GİS'in hemen hemen tamamında motilite üzerine inhibe edici etkisi vardır (15-17).

Gastrik inhibitör peptid: Temel olarak yağ asitleri ve aminoasitlere daha az olarak ta karbonhidratlara cevap olarak üst ince barsak mukozası tarafından

salgılanır. İnce barsağın üst kısımları gıda ile dolu olduğu zaman midenin motor aktivitesini inhibe ederek mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır (15-17).

Vazoaktif intestinal peptid (VIP): Pankreatik ve intestinal sekresyonları stimüle ederken, gastrik asit sekresyonunu inhibe eder (22).

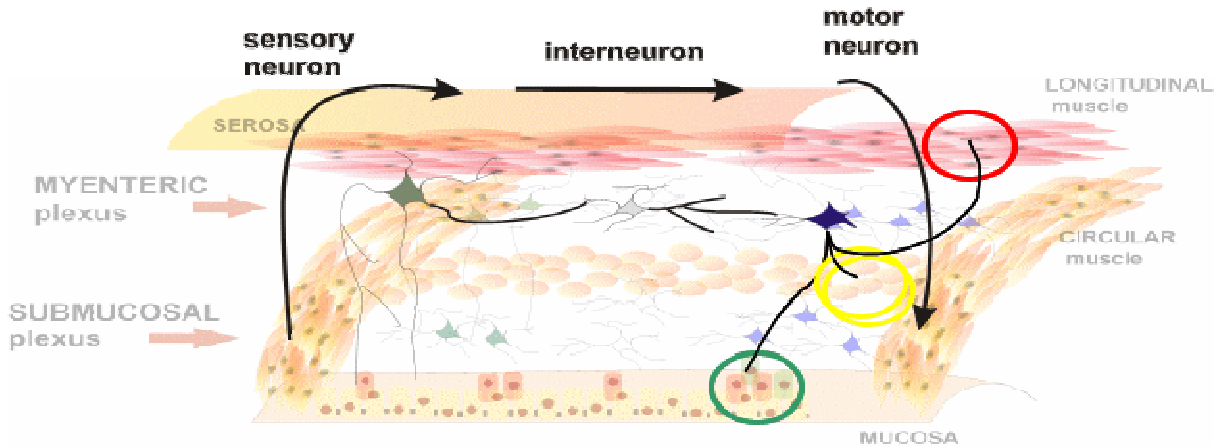
Motilin: Safra kesesi de dahil olmak üzere intestinal düz kasların kasılmasına neden olur ve sindirim sırasında oluşan barsak hareketleri üzerinde de etkileri vardır (22).

2.2.2. Gastrointestinal Motilitenin Sinirsel Kontrolü

GİS'in sinirsel kontrolü enterik (intrinsik) sinir sistemi ve otonomik (ekstrinsik) sinir sistemi olarak iki ayrı sisteme sahiptir.

Enterik Sinir Sistemi (İntrinsik İnnervasyon)

Bu sistem tamamen organ duvarında yer alır, özofagustan başlayıp anüse kadar devam eder. Enterik sinir sistemi (ESS) içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyon olup bu rakam tüm medulla spinalisteki nöron sayısına hemen hemen eşittir. Bu durum gastrointestinal fonksiyonların kontrolünde ESS'inin önemini göstermektedir.



Şekil 2.1. Enterik sinir sistemi; Guyton fizyoloji'den alınmıştır.

ESS temel olarak iki pleksustan ibarettir (Şekil 2.1).

1. Longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında seyreden miyenterik veya auerbach pleksusu denilen dış pleksus.
2. Submukozada yer alan submukozal veya meissner pleksusu denen iç pleksus.

Miyenterik pleksus temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken; submukozal pleksus başlıca gastrointestinal sekresyonları ve lokal kan akımını kontrol eder (15-17, 23,24).

Miyenterik pleksus genel olarak gastrointestinal kanalın tümü boyunca uzanan, birbiri ile ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanması ile meydana gelir. Bu pleksus barsak duvarı boyunca yukarıdan aşağıya doğru uzandığı için ve yine barsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından, temel olarak barsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Uyarıldığında temel etkileri şunlardır:

1. Artmış tonik kontraksiyon veya barsak duvarının tonusunun artması,
2. Ritmik kontraksiyonların yoğunluğunda artma,
3. Kontraksiyon ritminin hızında hafifçe artma,
4. Peristaltik dalgaların hızlanmasına neden olan uyarıcı dalgaların ileti hızında artma.

Miyenterik pleksus tamamen uyarıcı olarak ele alınmamalıdır. Çünkü bazı nöronlar inhibitördür, bu sinir lifleri terminal uçlarından VIP, NO ve Adenozin trifosfat (ATP) gibi inhibitör transmitterleri salgırlar. Sonuçta meydana gelen inhibitör sinyaller; pilor sfinkteri gibi midenin boşalmasını ve ileoçekal valv gibi ince barsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eder. Böylece inhibitör transmitterler gastrointestinal kanalın birbirini takip eden segmentleri arasında gıdanın hareketini engeller ve sfinkter kaslarının inhibisyonu için özellikle yararlıdırlar.

Submukozal pleksus ise miyenterik pleksusun tersine her bir küçük barsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Birçok duyusal sinyal gastrointestinal epitelden kaynaklanır ve daha sonra submukozal pleksusta toplanarak lokal intestinal sekresyon, lokal absorpsiyon ve mide mukozasının çeşitli derecelerde katlanmasına neden olan submukozal kasın lokal kontraksiyonuna neden olur.

ESS'nin birçok fonksiyonunu daha iyi anlamak amacıyla, araştırmacılar farklı enterik sinir uçlarından salgılanan düzinelerce birbirinden farklı nörotransmitterler tanımlamışlardır. Bunlar arasında asetilkolin, noradrenalin, serotonin aminleri, gaba aminobitürik asit aminoasiti (GABA), pürin, ATP, NO, karbon monoksit gazları ve diğer birçok farklı peptid ile polipeptid bulunur. Bu peptidlerin bazıları, parakrin tarzda etki yapar ve bir kısmı da dolaşıma geçerek hormon halini alır (15-17, 25).

Ekstrinsik İnnervasyon

ESS her ne kadar kendi kendine fonksiyon görse de, normal sindirim fonksiyonu intrinsik sinir sistemi ile santral sinir sistemi arasında iletişim gerektirir. Gerekli iletişim santral sinir sistemini enterik sinir sistemine ve de santral sinir sistemini direkt olarak sindirim kanalına bağlayan parasempatik ve sempatik sinir lifleri tarafından sağlanır. Böylelikle GİS santral sinir sistemine duysal bilgiler sağlarken, santral sinir sistemi de gastrointestinal fonksiyonu etkiler.

Genel olarak sempatik stimülasyon; gastrointestinal sekresyon ve motor aktiviteyi inhibe eder sfinkterlerin ve kan damarlarının kontraksiyonuna yol açar.

Parasempatik stimülasyon ise gastrointestinal sekresyon ve motor aktiviteyi eksite eder.

1. Parasempatik İnnervasyon: Kolonun splenik fleksurasına kadar mide ve barsakların parasempatik innervasyonu vagus siniri tarafından sağlanır. Preganglionik parasempatik sinir lifleri miyenterik ve submukozal pleksusta sonlanırlar. Postganglionik lifler düz kasları ve salgı bezlerini innerve eder, peristaltizmi ve sekresyonu uyarırken, sfinkterleri gevşetir. Sol kolon, sigmoid ve rektumun parasempatik innervasyonu ise spinal kordun 2-4. sakral segmentinden köken alan parasempatik lifler tarafından sağlanır. Preganglionik lifleri splanik sinirler ve inferior mezenterik arter dalları etrafındaki pleksuslar boyunca ilerler, submukozal ve miyenterik pleksuslarda sonlanırlar. Postganglionik lifler düz kas ve salgı bezlerini innerve ederler.

2. Sempatik İnnervasyon: Spinal kordun 5-12. torasik segmentlerinden köken alan preganglionik sempatik sinir lifleri, sempatik trunkusun torasik kısmından geçerek splanik sinirlere katılırlar. Ardından çölyak ve süperior mezenterik ganglionlarda sinaps yaparlar. Postganglionik lifler çölyak ve süperior mezenterik arterin dalları çevresindeki pleksuslar yoluyla mideyi ve barsakları innerve ederler. Sempatik

sinirler peristaltizmi ve sekresyonu inhibe eder ve sfinkterlerin kontraksiyonuna yol açarlar. Spinal kordun 1. ve 2. lumbar segmentlerinden köken alan preganglionik sempatik sinir lifleri ise sempatik trunkusun lumbar kısmından geçer ve ardından inferior mezenterik ganglionlarda sinaps yaparlar. Postganglionik lifler inferior mezenterik arterin dalları çevresindeki pleksuslar yoluyla barsakları innerve ederler.

GİS, barsak duvarı ve mukozasındaki reseptörler aracılığı ile algılanan uyarıları santral sinir sistemine ileten vagal ve splanik afferent sinirler ile zengin bir şekilde innerve edilmiştir.

Afferent sinirler üç gruba ayrılabilir:

- a. Hücre gövdeleri ESS içinde olanlar ve yine ESS içinde sonlananlar: Bunlar mukozanın irritasyonu, GİS'in distansiyonuyla, lümen içindeki spesifik kimyasal maddelerin varlığı ile uyarılırlar. Bu lifler aracılığı ile iletilen sinyaller intestinal motilitenin ve sekresyonun uyarılmasına veya inhibe edilmesine neden olurlar.
- b. Hücre gövdeleri ESS içinde olup aksonları ekstrinsik sinirler yoluyla prevertebral parasempatik ganglionlarda (çölyak, hipogastrik, mezenterik) sonlanan sinirler.
- c. Hücre gövdeleri spinal kordun dorsal kök ganglionlarında ya da kranial sinirlerin ganglionlarında bulunanlar: Bu lifler sempatik veya parasempatik sinir trunkusları ile beraber ilerleyerek sinyallerini direkt olarak spinal korda ya da beyin sapına iletirler. Bu lifler medullaya afferent sinyaller iletirler ve bu sinyaller GİS'e geri dönen ve fonksiyonlarını kontrol eden birçok afferent motor sinyaller oluştururlar (17,23, 26-28).

2.3 Peristaltizm

Peristaltizm; lümen içeriği tarafından barsak duvarının gerilmesi ile başlayan refleks bir yanıt ve özofagustan rektuma kadar sindirim kanalının bütün bölgelerinde oluşur. Gerilme; uyarının arkasındaki bölgede dairesel kasılmaya, önünde ise gevşemeye neden olur. Kasılma dalgası, oral bölgeden kaudale doğru yayılır. Bu yayılma esnasında da, lümen içeriği, 2-2,5 cm/sn'lik bir hızla ilerletilir. Peristaltik etkinlik, barsaktaki otonomik girdi ile azaltılabilir veya çoğaltılabilir fakat dış innervasyondan bağımsızdır. Barsak içeriğinin ilerlemesi; barsağın bir parçasının çıkarılması veya orijinal şekli ile yerine yeniden dikilmesi ile bloke edilemez ancak çıkarılan parça yerine dikilmeden önce ters çevrilir ise engellenir. Peristaltizm ESS'nin bütünleşmiş etkinliği için mükemmel bir örnektir. Bilindiği kadarıyla yerel

gerilme ile serotonin salgılanmakta, bu ise miyenterik pleksusu etkinleştirerek duyusal nöronları etkinleştirmektedir. Myenterik pleksusta retrograd yönde giden kolinerjik nöronlar; P maddesi ve asetilkolin salan nöronları etkinleştirmekte, bu da düz kasın kasılmasına neden olmaktadır. Aynı anda antegrad yönde giden kolinerjik nöronlar; NO, VIP ve ATP salgılayan nöronları etkinleştirmekte bunlarda uyarının ön tarafında gevşemeye neden olmaktadır (28).

2.4 Kısa Barsak Sendromu

KBS ince barsakların önemli bir bölümünü kaybeden hastalarda, kısa geçiş zamanı, yetersiz kalori, protein ve vitamin emilimiyle karakterize, steatore ve elektrolit bozukluklarıyla seyreden klinik tablodur.

KBS, barsak uzunluğunun yetersizliğinden kaynaklanan bir beslenme bozukluğudur şeklinde tanımlansa da barsak uzunluğu yeterli olsa bile emilim ve motilite bozukluklarına da bağlı olabilir.

KBS nedenleri;

Barsak kaybına neden olan patolojiler: Orta barsak volvulusu, multipl ince barsak atrezileri, mekonyum ileusu, total kolonik aganglionozis, omfolosel, gastroşizis, nekrotizan enterokolit, travmatik devaskularizasyon, mezenterik venöz veya arteriyel oklüzyon, inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle yapılan rezeksiyonlar, Ehler-Danlos sendromu, konjenital kısa barsak (18,29).

Mukoza emilim bozukluklarına neden olan patolojiler: Nekrotizan enterokolite bağlı mukoza zedelenmeleri, regional enterit, radyasyon enteriti, kistik fibrozis, süt alerjisi, Mmlrotasyon veya barsak yapışıklıklarına ve konjenital bantlara bağlı kronik volvulus.

Fonksiyonel kısa barsağa neden olan patolojiler: Proksimal enterostomi, kloakal ekstrofi (30).

Kısa Barsak Sendromu Üzerine Etkisi Olan Faktörler;

- 1- Çıkartılan barsağın uzunluğu
- 2- Çıkartılan barsağın cinsi
- 3- İleoçekal valvin varlığı
- 4- KBS'a yol açan primer hastalık
- 5- Ek anomali ve prematürite
- 6- Geride kalan barsakların adaptasyon kapasitesi

Barsak uzunluğu insandan insana değiştiğinden bazen aynı uzunlukta barsak rezeke edilmiş olmasına rağmen farklı klinik sonuçlar çıkabilmektedir. Bebeklerde duodenum, ileumun distal yarısı, ileoçekal valvin korunması ile barsakların % 50'sinin kaybedilmesi klinik bir soruna yol açmamakta ve özel bir bakım gerektirmemektedir (31). İnce barsak rezeksiyonlarında, ileoçekal valvin korunması oldukça önemlidir. İleoçekal valv, geride kalan barsak uzunluğu yanında kısa barsak sendromunun şiddetini ve prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Geride kalan barsak segmentinin emilimini iki kat arttırıcı etkiye sahiptir. İleoçekal valvin, intestinal transit zamanı yavaşlatma ve bakteriyel reflüyü önleme gibi özellikleri nedeniyle korunması, metabolik sekellerin aşılmasında çok önemlidir. KBS'nda prognoz üzerinde etkisi olan önemli bir faktörde, barsak rezeksiyonunu gerekli kılan primer hastalıktır (32). İntestinal atrezi veya gastroşizis nedeniyle yapılmış rezeksiyonlarda ölüm oranı % 60'ın üzerindedir. volvulus veya nekrotizan enterekolit nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda KBS mortalitesi daha da yüksektir (29,33-35). Rezeksiyonun iskemik bir hastalık nedeniyle yapıldığı olgularda, devam eden bakteriyel proliferasyon ve mukozal hasar nedeniyle geride kalan barsakların toparlanması daha uzun bir süre almaktadır (31,36). Bebeğin gestasyonel yaşına bağlı olarak yenidoğan bebeklerin ince barsak uzunlukları 150-350 cm yani ortalama 250 cm arasındadır (18-20). Yenidoğanın ince barsak uzunluğu erişkin yaşlara geldiğinde 2 kat artarak 600 cm'e ulaşırken, emilim yüzeyi 7 kat artarak 950 cm²'den 7500cm²'ye çıkmaktadır (37). İnce barsaklar daha çok gebeliğin son 3 ayında uzamaktadır. Jejunum, ileum ve kolonun adaptasyon yeteneği birbirinden farklıdır. İleumun emilim ve adaptasyon kapasitesi jejunumdan daha yüksektir. Jejunum kayıpları ileuma göre daha iyi tolere edilmektedir (38,39).

Fizyopatoloji

Geniş ince barsak rezeksiyonlarının ardından, emilim yüzeyinin azalması, transit zamanının kısalması ve karbonhidrat, protein, yağ, elektrolit, safra asitleri, pankreas enzimleri ve vitaminlerin emiliminin bozulmasıyla ciddi nutrisyonel ve metabolik sorunlar yaşanır. KBS'deki en önemli defekt emilim yüzeyinin azalmış olmasıdır.

İlk 24 saatte mide asit sekresyonu artmakta sonuç olarak; ince barsak mukozasının biraz daha zedelenmesiyle adaptasyon süreci yavaşlamakta, lipaz ve

tripsin enzimlerinin inaktivasyonu ile yağ ve protein emilimi bozulmakta, emilimin bozulmasıyla artan solüt yüküne bağlı ozmotik diare gelişmektedir (31, 40 - 42).

Protein, karbonhidrat, yağlar ve suda çözünen vitaminler duodenum ve jejunumda emilirler. Jejunum kayıplarından sonra ileum adaptasyon kapasitesini artırır aynı zamanda disakkaridaz aktivitesi de artar (43). Monosakkarit ve disakkaritler safra asitleri tarafından indirgenir. Safra asiti eksikliğinde redükte olmadan kolona geçen karbonhidratlar bakteriler tarafından asetat, bütirat ve propionat gibi asitlere fermente edilir, lümen içinde ki bu maddeler diareyi arttırırlar (3,43).

Sıvıların % 80'i ince barsaklarda geri kalanı kolonda emilir (3). Geniş jejunum rezeksiyonlarından sonra ileum ve kolon emilim kapasitesini artırır, diare ve malabsorbsiyon görülmez ancak ileum rezeksiyonlarından sonra jejunum yeterince kapasitesini arttıramaz diare ve malabsorbsiyon görülür.

Geniş ince barsak rezeksiyonlarından sonra hidrolize olmayan laktoz barsak lümeninde ozmolariteyi artırarak diareye yol açar, kolondaki bakterilerin de laktozu fermente etmeleri ile oluşan laktik asit ozmotik diareyi daha da artırır.

Adaptasyon kapasitesi yüksek olmasına rağmen ileum, jejunumdan salgılanan enterohormonları yerine koyamaz. Kolesistokinin ve sekretin olmayınca safra kesesi kasılamaz, pankreatik enzimlerin salgılanması azalır ve sonuçta aminoasit ve peptidlerin emilimi bozulur. Jejunumdan salgılanan VIP ve gastrik inhibitör polipeptid gibi inhibitör hormonların yokluğu da hipergastrinemi ve mide asit sekresyonunun artmasına neden olur.

Geniş barsak rezeksiyonlarında; safra asiti emilimi de bozulduğundan diare, steatore ve yağda çözünen vitaminlerin kaybı artar.

KBS'lu hastalarda kolon içinde artan karbonhidrat yükü nedeniyle, aşırı oksalat oluşur hem de kalsiyum ve magnezyum emilmeyen yağ asitleri ile birleştiğinden boşta kalan oksalat emilimi artar ve hiperoksalüri gelişir (44-46). Üriner sistemde oksalat taşlarının oluşumuna, hatta oksalat taşlarına bağlı akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (43,45).

Adaptasyon

Rezeksiyondan 24-48 saat sonra kalan barsaklarda morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler başlar (1). Adaptasyon için ilk uyarı barsaklara sindirilmemiş besinlerin ulaşmasıdır.

Morfolojik değişiklikler: Barsağın boyca uzaması ve barsak duvarının tüm katmanlarını ilgilendiren bir hiperplazi ve hipertrofiyle barsak çapının artmasıdır. Değişiklik en çok anastomoz hattına en yakın bölgededir ve anastomoz hattından uzaklaştıkça giderek azalmaktadır (47).

Barsak duvarındaki hipertrofi ve hiperplazinin makroskopik bulgusu, barsak duvarının kalınlaşması ve lümen çapının genişlemesidir (47-51). Barsak duvarı bir yandan hiperplaziye uğrarken bir yandan da barsak çapı adaptasyon sürecinin bir parçası olarak distalinde bir obstrüksiyon olmamasına rağmen artmaya başlamaktadır. Hipertrofik değişiklikler sadece mukozada sınırlı değildir. Duvardaki longitudinal ve sirküler kaslar da kalınlaşmaktadır (52). Barsağın çapı bazen 5-6 cm'ye ulaşabilmektedir. Barsağın çapını artırmaya çalışmasının en önemli nedeni emilim yüzeyini artırabilmektir. Ancak bunu sağlarken genişleyen barsağın peristaltik hareketleri güçsüzleşmekte, bu da lümeninde staza, aşırı bakteriyel proliferasyona, sepsis ve emilim bozukluklarına neden olabilmektedir.

Barsak epitelinde silindirik enterositler, goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler ve paneth hücreleri olmak üzere dört tip hücre vardır (53). Bu hücrelerin kaynağı da kriptalar içinde yer alan pluripotent kök hücreleridir. Bir adet kök hücresinden 60-120 hücre türeyebilmektedir. Sürekli kriptada kalan paneth hücreleri dışında kalan diğer hücreler kök hücrelerinden farklılandıktan sonra bir yandan olgunlaşırken diğer yandan da villus boyunca yukarı doğru göç etmekte, belirli bir görev süresi sonunda ölüp lümenine dökülmektedirler (apoptozis) (54-56). Bu hücrelerden birisi olan enterositler temel olarak lümenindeki besinlerin emiliminden sorumludurlar. Fonksiyonel açıdan adaptasyonun ilk belirtisi mukoza hücrelerindeki hipertrofidir. Hipertrofinin mikroskopik bulguları, mukoza hücrelerindeki sayısal artış ve mitotik aktivitedir (47,57). Hiperplaziyle kastedilen villusların boyunun ve kriptaların derinliğinin artmasıdır (47,49,58,59). Villus ve kripta sayısında değişiklik olmamakta ancak bir kripta/villus başına düşen epitel hücrelerinin sayısı artmaktadır (48-50,57,58,60,61). Bu değişiklikler ileumda daha belirgindir ve barsak

rezeksiyonundan çok kısa bir süre sonra başlamakta birkaç ay boyunca devam etmektedir (47,48,62,63).

Fonksiyonel değişiklikler: Masif barsak rezeksiyonlarının yol açtığı olumsuzlukların en başında diare olduğundan sodyum ve su emilim kapasitesinin artırılması, adaptasyon sürecinin en önemli ögesidir. Bu amaçla aktif sodyum/substrat taşıyıcıları, sodyum/hidrojen değiştiricileri ve pasif sodyum kanalları sodyum ve sodyum ile birlikte su ve klorun birlikte emilimini artırmaya çalışırlar (64).

İntestinal Adaptasyona Etkili Faktörler

İntraluminal besinler: Enteral beslenmeye başlanır başlanmaz barsak mukozası hücresi üzerinde trofik etkileri olan gastrik, enterik ve pankreatik enzimler (kolesistokinin ve sekretin) salgılanmaya başlanmakta ve olumsuzluklar tersine dönmektedir (65-70). TPN sırasında küçük hacimlerde de olsa enteral beslenme mukozal hipoplaziyi önlemektedir (69).

İntraluminal besinlerin adaptasyon üzerindeki etkileri dolaylı bir etkidir. Besinler bunu; gastrointestinal hormonları, salgıları, peristaltik hareketleri ve mukozal kan akımını arttırarak gerçekleştirmektedir. Adaptasyon yanıtında besinlerin kompozisyonunda önemlidir. Daha kompleks besinler emilim ve sindirim için daha fazla metabolik enerji gerektirdiğinden adaptasyon yanıtının da daha güçlü olmasını sağlamaktadır. Spesifik olarak adaptasyonu daha fazla uyaran besinler uzun zincirli doymamış yağ asitleridir (71).

Gastrointestinal salgılar: Barsak duvarının kalınlığı, villus yüksekliği ve kripta derinliği pankreatobiliyer salgıların kaynağına (ampulla vater) yakın olan jejunumda ileuma göre daha belirgindir. Ampulla'nın gastrointestinal sistemin daha distaline transpozisyonu, transpozisyonun daha distalindeki ileumda villus hiperplazisine neden olmaktadır (72-74). Pankreatik salgılar safradan daha fazla adaptasyon sağlanmasına sebep olur ancak ikisi birlikte daha fazla uyarıcı etkiye sahiptir (75). Somatostatin bu salgıları dolayısıyla adaptasyonu inhibe etmektedir (76,77).

Humoral faktörler: Bazı hormonlar, büyüme faktörü ve sitokinlerin doku ve serum düzeylerinin masif barsak rezeksiyonu sonrası yükselmesi bu maddelerin adaptasyonu artırdığını düşündürmüştür. Bu tür maddelerin dışardan verilmesi ile adaptasyonun hızlanması sağlanmıştır. Bu maddelerden en önemlisi olan epidermal

büyüme faktörü (EGF) dışardan verilmesi ile barsağın adaptasyonunu artırılmıştır (78,79). EGF enterositlerin apoptoza gitme hızlarını inhibe etmekte, bir yandan da enterosit yapımını arttırmaktadır (80). Diğer hormon ve aracı faktörler büyüme; hormonu, enteroglukagon, nörotensin, gastrin, kolesistokinin, sekretin ve peptid YY'dir (81-84).

Tıbbi Tedavi:

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

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

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

1.Evre:

Barsak rezeksiyonunun ardından sonraki ilk birkaç aylık dönemi kapsar. Genellikle hastanın ishali, buna bağlı sıvı-elektrolit kayıpları ve malnütrisyonu vardır. Bu dönemde tedavinin başlıca amacı sıvı ve elektrolit replasmanı ve TPN'dir. TPN ile beraber hastaya eser elementler ve vitamin desteğinin verilmesi gerekir. Başlangıçta TPN verilen hastalar en kısa zamanda (birkaç hafta) enteral yoldan beslenmeye başlanarak, intestinal hormonların salgılanması ve intestinal adaptasyon uyarılmalıdır.

KBS'lu çocukların ölüm nedenleri genellikle TPN'in uzun dönem komplikasyonlarına bağlıdır (85). Bunların başında sepsis ve kolestaz gelir. Sepsis, santral kateter kaynaklı gibi görünse de asıl neden bakteriyel proliferasyon ve translokasyondur (26, 28, 86-89).

Erken dönemde aşırı mide asiti sekresyonu görülür. Bu dönemde nazogastrikten antiasit ve sukralfat verilmesi hem asit sekresyonunu hem de stres ülseri gelişimini önler. H₂ reseptör blokerlerinin kullanılması, aynı zamanda aşırı mide sekresyonuna bağlı sekretuar diareyle kaybedilen su ve sodyum miktarının azaltılmasında da oldukça etkilidir (40,90-92).

2. Evre:

Rezeksiyon sonrası ilk birkaç aydan sonraki bir yıllık dönemdir. Geride kalan barsağın adaptasyonu bu dönemde tamamlanır. Hasta önceye nazaran daha stabildir. Bu döneme kadar özel hazırlanmış besinler veya mamalar almakta olan hastaya barsak adaptasyonunun derecesine göre bol karbonhidrat, protein ve orta zincirli yağ asiti içeren besinler verilmeye başlanır. Metabolik asidoza eğilimi olan hastalara sodyum bikarbonat, hipokalsemisi olanlara ise kalsiyum glukonat tabletleri verilir (83). Ayrıca demir, bakır, magnezyum ve vitamin desteğine devam edilir.

3. Evre:

Bu dönemde bağırsağın adaptasyonu en üst düzeye erişmiştir. Barsak fonksiyonları yeterince düzelmişse artık normal beslenmeye geçilebilir. Hastalar safra ve üriner taşlar açısından periyodik olarak ultrasonografik takibe alınır. Ancak maalesef KBS'lu çocukların çok azı bu devreye ulaşabilmektedir. Geç dönemde ölümlerin en önemli nedeni TPN komplikasyonlarıdır (85).

Cerrahi Tedavi:

Adaptasyon sürecinin bir parçası olarak, geride kalan barsakların normal çaplarının en az iki katına ulaştıkları bilinen bir durumdur (51,57,74). Emilim yüzeyini artırmak amacıyla dilate olan barsak segmentleri geçirdikleri bu değişiklik yüzünden; staza, aşırı bakteriyel proliferasyona ve translokasyona neden olmaktadır. Bu nedenle; KBS'nun tedavi süreci içinde zaman zaman dilate barsak segmentlerinin daraltılması gereken hastalarla karşılaşılmaktadır. Dilatasyon barsağın kendine ait yapısal bir motilite bozukluğundan kaynaklanmaktaysa plikasyon veya daraltma gibi cerrahi yardımlardan hasta yarar görebilecektir. Cerrahi tedavi kararının en erken bir yıllık bir tıbbi desteğin ardından planlanması en doğrusudur. Tanımlayıcı çeşitli yöntemler; barsak transit zamanını yavaşlatmak, mukozal emilim yüzeyini genişletmek, peristaltik hareketleri etkin hale getirmek ve barsağın boyunu uzatmayı hedeflemektedir.

KBS'nun tedavisine yönelik ameliyatlar:

Geçiş zamanını kısaltmayı hedefleyen ameliyatlar; sfinkter ve valv oluşturulması, anti-peristaltik barsak segmenti, interpozisyon, resirkülating loop, kolon interpozisyonu, intestinal pacemaker yerleştirilmesi.

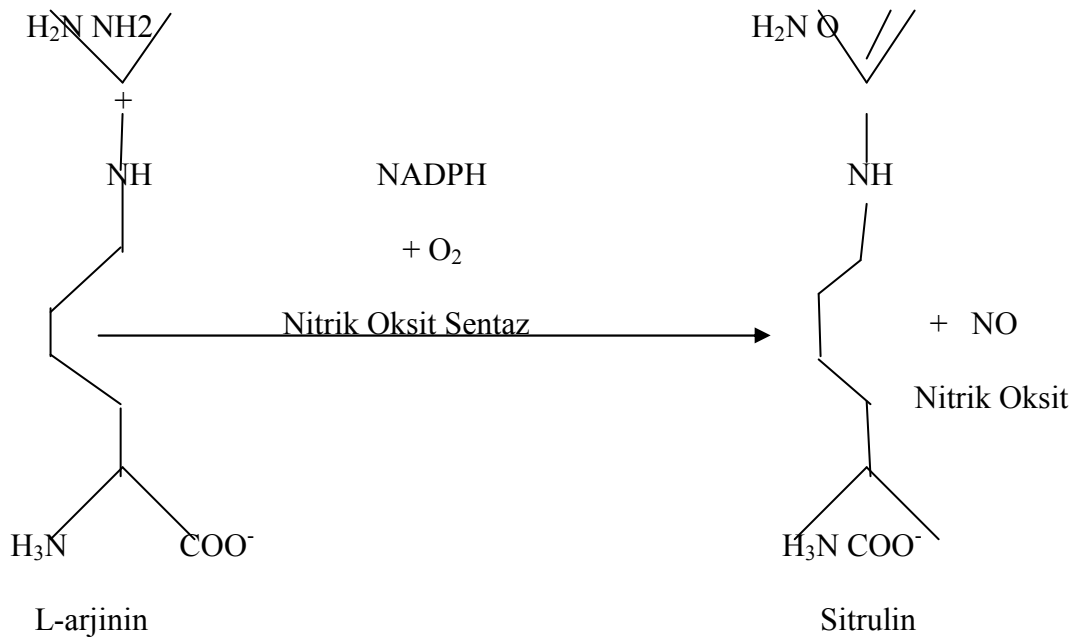
Motiliteyi artırmayı hedefleyen ameliyatlar; intestinal plikasyon, tapering enteroplasti, striktüroplasti.

Mukozal emilim yüzeyini artırmayı hedefleyen ameliyatlar; bianchi ameliyatı, neomukoza, kimura ameliyatı (iova modeli), barsak transplantasyonu.

2.5 Nitrik Oksit (NO):

Vasküler tonus, nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan Endotel kökenli gevşeme faktörü (EDRF) nün varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir (93). Daha sonra Palmer ve ark. EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır (94). Günümüzde NO'nun vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve böylece vasküler tonusun regülasyonunda önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. NO endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlenmekte olup vasküler tonusun düzenlenmesine ilave olarak bir mediyatör olarak nöronal iletim, immün cevap ve hücre sel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda da önemli fonksiyonlara sahiptir. Oldukça aktif bir molekül olan NO'nun vasküler endotele ilaveten farklı yapıdaki hücreler tarafından da sentezlenebilmesi, bu maddenin endojen kontrol mekanizmalarında önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle NO, son yıllarda üzerinde en fazla araştırma yapılan konular arasına girmiştir.

NO oluşumu:



Şekil 2.2. Nitrik Oksitin kimyasal yapısı; Kayaalp SO. Nitrik Oksit. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe TAŞ, Ankara 2000; 2: 1536' den alınmıştır.

NO; düz kas, endotel hücresi ve diğer birçok memeli hücresinde L-arjinin N-amino asitinin guanido nitrojeninin NOS enzimi aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. Sentez için nikotinamid adenin dinükleotid fosfohidrolaz (NADPH), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiyopterin) ihtiyaç bulunmaktadır (95).

NO sentezine aracı olan nitrik oksit sentetaz enziminin (NOS) nöronal, endotelial ve immünolojik olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlardan nöronal ve endotelial izoformlar yapısal NO-sentaz (cNOS) şeklinde isimlendirilmiştir.

1. Yapısal (Constitutive) NO-Sentaz (cNOS) : Hücre içinde sürekli bir şekilde var olan ve vasküler tonus ile nöronal aşırım için aralıklarla ve küçük miktarlarda NO üreten sistemdir. Nöronal yapılar, endotel hücreleri, endokard, miyokard ve trombositlerde bulunur. Kofaktör olarak Ca^{+2} /kalmoduline bağımlı olup intraselüler Ca^{+2} düzeyini yükselten agonistlerle aktive edilir. Ca^{+2} 'un yükselmesi kalmodulinin NOS'a bağlanmasını uyarır ve süratli bir şekilde pikomolar düzeylerde NO sentezlenir. Ca^{+2} 'la şelasyon yapan maddeler ve kalmodulin inhibitörleri ile bu şekilde oluşan NO sentezi önlenir (96).

2. İndüklenebilen (Inducible) NO-Sentaz (iNOS) : Endotoksin ve sitokinler (İnterlökin-1, Tümör nekrotizan faktör) tarafından indüklenen ve indüklendiğinde daha uzun sürede ve büyük miktarlarda NO üreten, Ca^{+2} 'dan bağımsız bir sistemdir. iNOS makrofajlarda, epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde bulunur (96). L-arjininden NO oluşumu, N-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME), N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (L-NAA) ve N-iminoetil-L-oritin (L-NIO) gibi ajanlar tarafından kompetitif olarak inhibe edilebilir. iNOS'un selektif inhibitörü ise Aminoguanidine'dir (97).

Sentezlenen NO hücre membranları arasına difüze olur. Depolanma mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. NO dokularda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda çabuk bir şekilde yıkılır. NO'nun eliminasyon yarılanma süresi dokuya ve türe göre değişmek üzere 10-60 saniye arasında bulunmuştur. Süperoksit

dismutaz enziminin ortama katılması NO'nun inaktivasyonunu hızlandıran serbest oksijen radikallerini nötralize eder. NO yıkımı yavaşlar ve etkisi potansiyalize olur (98).

Fizyolojik etkileri

NO lipofilik bir maddedir. Bu nedenle vasküler endotelden düz kas hücrelerine kolaylıkla difüze olarak guanilat siklaz enziminin hem grubuna bağlanır. Bu enzimi aktif hale getirip düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini yükseltir. cGMP miktarının artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye ve trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonuna neden olur (99).

İnsanlarda NO bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salınır ve oluşturduğu vazodilatör etki ile damar rezistansının düzenlenmesine katkıda bulunur. L-NMMA verilerek NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan, kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur. Bu olay L-arjinin verilerek tersine çevrilebilir.

Venlerin arterlere göre genellikle daha düşük miktarlarda NO saldıkları bulunmuştur. Nitekim koroner bypass ameliyatlarında yerleştirilen A. mamma interna greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin venlere nazaran daha yüksek olması ile açıklanmıştır (100).

NO bazal vasküler tonusun sağlanmasına ilaveten, trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, endotele lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında ve miyokard kontraktilitesinin regülasyonunda önemli role sahiptir. NO'nun fibroblastlarda ve kültürü yapılan düz kas hücrelerinde mitozu inhibe ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki NO'nun ateroskleroz gelişimini önleyici etkisine katkıda bulunabilir.

NO bilinen diğer klasik nörotransmitterlerden farklıdır, gerektiği yerde, zamanda ve miktarlarda sentezlenerek üretildiği hücreden dışarıya difüze olur, özel reseptörleri yoktur.

NO, GİS'de fizyolojik ve patolojik birçok olayda önemli rol oynar (104). GİS'deki myenterik pleksustaki nöronlardan salınan NO intestinal düz kaslarda relaksasyona neden olur. Bu etkisi özellikle pilorda, gastroözefageal sfinkterde ve oddi sfinkterinde daha belirgin olarak görülmektedir (105-107). Bir invitro modelde,

sıçan mide fundusunun ve köpek ileoçekal bileşkesinin nonadrenerjik ve nonkolinerjik (NANC) yolla uyarılması vasküler düz kasların gevşemesine neden olan bir maddenin salınımı ile sonuçlanmıştır (108,109). Bu yolun hemoglobin ve bir NO sentez inhibitörüyle inaktive edilmesi, bu maddenin NO olabileceğini düşündürmüştür ve immünohistokimyasal boyama ile NOS sıçan duodenumundaki myenterik pleksusta ortaya çıkarılmıştır (110). Ekzojen NO, aşağı özefageal bileşke, ince barsak ve internal anal sfinkterdeki longitudinal ve sirküler kas tabakalarında bulunan NANC sinirler ile bir gevşeme başlatır (104). Ayrıca NO sentezinin baskılanması ve NO'nun invitro şartlarda hemoglobin ile inaktive edilmesi, kobay kolonu, köpek ileumu, insan jejunum ve kolonunda nonadrenerjik ve nonkolinerjik sinirlerle ilişkili gevşemeyi zayıflatır. Yakın zamanda yayınlanan klinik bir raporda, immünohistokimyasal boyama ile hipertrofik pilor stenozu nedeniyle tedavi edilen infantların enterik sinir liflerinde NOS olmadığı tespit edilirken kontrol grubu infantlarda NOS için koyu boyanma gösterilmiştir (105). Bu pilorda olduğu varsayılan, yokluğunda ise hipertrofik pilorik kaslara ve mide çıkış obstrüksiyonuna yol açan bir inhibitör transmitteri destekler. Yine benzer bir durum akalazyada içinde geçerlidir (106). Köpeklerde NO'nun inhibitör nöral yollar aracılığı ile oddi sfinkterinde bazal myojenik fonksiyonu düzenlediği gösterilmiştir (107). Bu bulguların klinik anlamı hala genel olarak belirsizdir. NO üreten sinirlerin yoğunluğundaki değişmelerin veya düz kasların NO'ya karşı duyarlılığındaki değişmelerin bazı nöromusküler bozukluklarda rol almış olabileceği tahmin edilmektedir. Örneğin Hirshsprung's hastalığındaki ve akalazyadaki ganglionik segmentlerde kaydedilen nonperistaltik kontraksiyonlar gibi. Gastroözefageal reflü ile birlikte görülen gevşemiş aşağı özofagus sfinkteri, artmış NO sentezini yada son organın artmış NO sensitivitesini gösterebilir. Uyarıcı ve baskılayıcı nöronal aktivite arasındaki dengesizlik kronik intestinal psödo-obstrüksiyona neden olabilir (104).

Bu önemli gözlemler GIS'in motilite bozukluklarını daha iyi anlamamızı sağlamıştır ve hızlı geçiş vakalarında motiliteyi azaltıcı, yavaş geçiş vakalarında motiliteyi artırıcı tedavi yöntemlerinin gelişmesine yardımcı olabilir.

Akut gastrik mukozal lezyonların patogenezi çok faktörlüdür, fakat gastrik mukozal kan akımındaki değişiklikler etyolojide önemlidir. Mukozal kan akımında vazodilatatör ve/veya antiagregan faktörler (prostosiklin, vazodilatatör nöropeptidler)

kan akımını artırırken, tromboksan ve endotelin I gibi maddeler, kan akımını azaltarak ve trombosit agregasyonu yaparak etkili olurlar. Gastrointestinal mukozal kan akımı ve mukozal erozyon veya ülserlerin gelişimi arasındaki etkileşim, NO'nin güçlü vazodilatör fonksiyonu, mukozal bütünlüğün korunması açısından katkısı yeni araştırmalara yol açmıştır (111).

İnsanda uterus arterlerinde intimal kalınlığın oluşumunda NO üretim ve salıverilmesinin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkiye ilaveten NO'nin uterus kasılma ve gevşemede de rolü olduğu öne sürülmüştür (112).

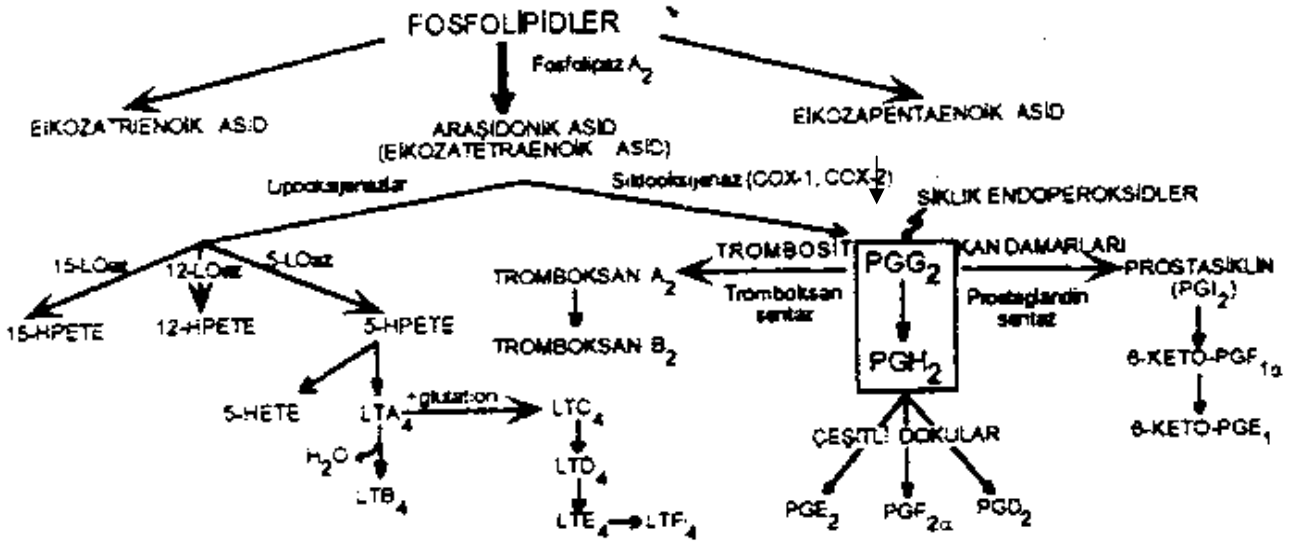
Akut ve kronik iltihap olaylarında da NO'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Nitekim NO'nin iltihap dokusunda makrofajlar tarafından fazla miktarlarda sentezlenip salıverildiği bulunmuş ve böylece makrofajların infeksiyon etkeni mikroorganizma ve parazitler üzerindeki öldürücü etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir (113).

Sonuç olarak; bir otakoid özelliğine sahip olan NO'nin güçlü bir vazodilatör olduğunu ve bu temel etkisine ilave olarak nörotransmitter, immünomodülatör ve yabancı etkenlere karşı sitotoksik etki gösterdiğini söylemek mümkündür.

2.6 Nimesulid:

Nimesulid, COX-2 enziminin seçici inhibitörüdür.

Belirli yağ asitlerinden prostanoid sentezini yapan enzim sistemi vücuttaki hücre çeşitlerinin tümünde bulunur; bu nedenle vücutta Prostaglandin E (PGE)'ler ve Prostaglandin F (PGF)'ler gibi primer prostaglandinlerin sentez edilmediği doku yok gibidir.



Şekil 2.3. Prostaglandinlerin biyosentez basamakları; Türker RK, Kayaalp SO. Eikozanoidler ve diğer otakoidler. Kayaalp SO. Editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara, 2000; 2: 1516'dan alınmıştır.

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların biyosentezi dört basamaklıdır (Şekil 2.3).

1. Hücre membranında bulunan fosfolipidlerden yine hücre membranında bulunan fosfolipaz A_2 enzimi ile serbest yağ asidi olan araşidonik asit oluşur. Fosfolipidlerden araşidonik asit ve diğer yağ asitlerinin oluşum basamağı, hız kısıtlayan basamağı oluşturur.
2. Serbest yağ asitlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksitlere oksidlenmesi.
3. Siklik endoperoksitlerden prostaglandinler oluşması (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGD_2).
4. Prostasiklinlerin ve tromboksanların oluşması (114).

Siklooksijenazlar ve serbest yağ asitlerinin siklik endoperoksitlere oksitlenmesi:

Bu basamakta araşidonik asit ve diğer yağ asitleri siklooksijenaz enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece araşidonik asit siklik endoperoksitler olan PGG_2 ve sonra PGH_2 'ye dönüştürülür. 1990'ların başına kadar siklooksijenazın tek tip bir enzim olduğu sanılırdı. Sonra farklı iki tipinin olduğu moleküler biyoloji teknikleri ile kanıtlanmış ve siklooksijenaz-1 (COX-1) ve COX-2 tipleri tanımlanmıştır. Her iki enzimde hücre membranlarına yerleşmiştir. Membranlarda araşidonik asiti metabolize ederler. COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas

olarak yapısal olmasıdır, yani üretildiği hücrede sürekli sentez edilmesi nedeni ile sürekli var olmasıdır. COX-2 ise üretildiği hücrelerde, ortamda sentezini sınımlayan bir uyarı yoksa sentezi duraklar. Bu nedenle COX-2 indüklenebilir bir enzimdir. Başta endotoksin (bakteriel lipopolisakkarit), interleükin-1 α ve interleükin-6, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) olmak üzere inflamasyon yapan etkenler, çeşitli büyüme faktörleri, endotelin, koryonik gonadotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi tarafından indüklenir. COX-2 geninin düzenleyici bölgesinde bu faktörlere özgül bağlanma yerleri bulunur. İltihap dokusunda, iltihap hücrelerindeki COX-2 ekspansiyonunun artması nedeni ile bol miktarda prostanoitler oluşur ve sistemik infeksiyon halinde ise bunların plazma düzeyi daha fazla yükselir. Kolorektal kanser ve diğer bazı kanser türlerinde de COX-2 nin indüklendiği ve oluşturduğu prostaglandinlerle hücre apoptozisini engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettiği görülmüştür. Pekçok faktör COX-2'yi indüklediği halde, bu enzimin transkripsiyonunu inhibe eden neredeyse tek faktör vardır; bu da doğal hormon olan kortizol ve glukokortikoid ilaçlardır. Glukokortikoidler COX-1'in transkripsiyonuna dokunmazlar.

COX-1 mide barsak kanalının epitel hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubülüs hücrelerinde ve vezikula seminaliste göreceli olarak fazla bulunur. Bu yerlerde koruyucu veya fizyolojik işlev görür. Trombositlerdeki COX-1, tromboksan A₂ ve siklik endoperoksitlerin oluşumuna katkıda bulunarak hemostaza yardım eder.

Son yapılan çalışmalar sonucunda COX-2'nin sadece patolojik olaylarda ortaya çıkmadığı ayrıca birçok organın veya yapının fizyolojik fonksiyonuna katkıda bulunduğu, o organlarda yapısal olarak meydana geldiği ve duruma göre indüklendiği anlaşılmıştır.

Gastrointestinal kanal mukozasında epitel dışında kalan diğer hücreler COX-2 ekspres ederler (örneğin makrofajlar, nötrofiller, miyofibroblastlar ve endotel hücreleri gibi). Bu hücrelerdeki COX-2'nin, mukozada egemen COX türü olan COX-1 gibi, fizyolojik prostaglandin üretimine ve sitoprotektif etkiye katkısı vardır. COX-2 etkinliğinin, mide mukozasında helicobacter pylori gastritinde ve özellikle ileum ile kolon mukozasında ülseratif kolit ve inflamatuvar kolon hastalıkları sırasında arttığı bulunmuştur. Mide ülseri nedbeleşirken, nedbeleşme sağlanmasında

katkısı büyük olan ülser kenarındaki proliferen olan hücrelerdeki COX-2 salınımı artar. COX-2' nin inhibisyonu deney hayvanlarında ülserin kapanmasını geciktirir. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan kimyasal kolit modelinde, soğuğa bağlı mide ülserinde ve iskemi-reperfüzyona bağlı mide hasarında COX-2 inhibisyonunun lezyonları daha kötüleştirdiği bulunmuştur.

Prostaglandinlerin gastrointestinal kanal üzerine etkisi

PGE₁, PGE₂ ve PGI₂ insana intravenöz olarak enjekte edildiğinde mide asit salgısını güçlü şekilde inhibe ederler. Prostaglandinler mide ve barsakta mukus salgısını ve pankreasın dış salgısını artırırlar. PGE'nin ve PGI₂' nin ilk olarak mideden gözlenen ve sonra diğer dokularda da saptanan diğer bir etkiside sitoprotektif etkileridir. Bu etki hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin artırılmasıdır. Sitoprotektif etki aşağıdaki temel etkilere dayanır:

1. Mukus salgısının artması
2. Mukozal HCO₃⁻ salgısının artması
3. Mukozal bariyerin negatif elektrik potansiyelinin artırılması sonucu H⁺' nin geri difüzyonunun azaltılması
4. Mukozadan geçen kan akımının artırılması
5. Epitel hücrelerinin lizozom membranının stabilitesinin pekiştirilmesi

Bu sitoprotektif etki oldukça yaygın ve kapsamlı bir olaydır.

PGE₁ ve PGF_{2α} incebarsak mukozasında su ve sodyum absorpsiyonunu inhibe eder, böylece sulu diare yapar.

İnsanda PGE ve PGF barsakların tonus ve motilitesini artırırlar. Bu etkileri direkt niteliktedir ve atropin ile önemli derecede azaltılmaz. Sonuçta barsak transit zamanını azaltır ve karın krampına neden olurlar. Prostaglandin (PGI₂) ve Tromboksan A₂ (TxA₂)' nin barsaklardaki kasıcı etkisi zayıftır. Lökotrienlerin ise güçlü kasıcı etkisi vardır (114).

2.7 Hekzametonyum:

Hekzametonyum bir ganglion blokeri olup, kompetisyon suretiyle veya nikotinik reseptör içindeki katyon kanalını tıkamak suretiyle blok yaparlar. Ganglionlarda ve adrenal medulladaki sinapslarda nikotinik reseptörlere karşı nörotransmitter olan asetilkolin ile yarışır.

Ganglion blokeri ilaçlar esas olarak hipertansiyon ve periferik damar hastalığı tedavisi için çıkarılmıştır. Hepsi sentetik ilaçlardır. Bunlardan hekzametonyum etki süresi çok kısa olduğu için klinikte kullanılmamaktadır. Ganglion bloke edici ajanlar hem sempatik hem de parasempatik sistemi non selektif olarak bloke ederler. Farmakolojik etkileri sempatotik ve parasempatotik ajanların toplamı gibi etki eder. Klinikte kısıtlı kullanımının nedeni kardiovasküler yan etkisi nedeniyledir. Ayrıca kardiovasküler etkisine çabuk tolerans gelişir.

Bu ilaçlar mide barsak kanalının tonus ve motilitesini azaltırlar. Midenin boşalma süresini uzatırlar. Kabızlık ve yüksek dozda paralitik ileus oluştururlar.

Hekzametonyum sıklıkla otonom sinir sistemi incelenmesi ve bazı klinik durumlarda bu sistemin katkısının ortaya çıkarılması için test aracı olarak kullanılabilir. (115).

2.8 Tetradoxin:

Tetradoxin (TTX) balıklardan elde edilen kuvvetli bir sodyum (Na) kanal blokeridir. Elektriksel stimülasyon ve diğer bazı etkenler belirli şiddette iseler uygulandıkları noktada aksiyon potansiyeli meydana getirirler. Aksiyon potansiyelinin oluşması sinir membranının Na'ya karşı istirahat halinde düşük olan permeabilitesinin aniden ve ileri derecede artmasına bağlıdır. Na kanal blokörleri Na'a karşı permeabilite artmasını önlerler ve sinir membranını stabilize ederler, böylece sinirdeki eksitabiliteyi ve impuls iletimini engellerler. Tetradoxin düşük dozda bu etkiyi gösterir (116).

2.9 Probiyotikler

İntestinal florayı dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerini içeren preparatlar olarak tanımlanabilir. Yıllar önce Elie Matchnikoff insan vücudunda bulunan zararsız canlı bakterilerin konakçı için yararlı etkilerinin olabileceğine dikkat çekmiştir (117). Aslında probiyotiklerin yararlı etkileri daha önce de biliniyordu. Uzun yıllardır yararlı etkilerinin bilinmesine rağmen bir süre kullanılmamış ama yararlı etkilerinin ve intestinal floranın önemini anlatılması ile günümüzde tekrar kullanılmaya başlanmıştır.

Prebiyotikler, intestinal florada bulunan bir tür veya sınırlı sayıda birkaç tür mikroorganizmanın çoğalmasını ve/veya aktivitesini seçici olarak aktive ederek

konağın sağlığını olumlu yönde etkileyebilen sindirilemeyen besin bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotikler kolondaki yararlı mikroflora (Lactobacillus, Bifidobacterium gibi) tarafından selektif olarak kullanılır iken toksin üreten Clostridium'lar, proteolitik Bacteriodes'ler ve toksijenik Escherichia coli gibi potansiyel patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir (118-122).

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olup (en fazla Laktobacillus'lar, Bifidobacterium'lar) diğer türden mikroorganizmalar da (Saccharomyces boulardii) probiyotik olarak kullanılmaktadır.

Probiyotikler intestinal ve vajen florasının dengesini sağlayıp patojen mikroorganizmaların çoğalmasının engellenmesi, immün sistemin şekillendirmesinin yanı sıra intestinal epitelyum homeostazını, bazı mineral ve vitaminlerin biyoyararlanımını artırır, serum lipid düzeyini dengeler, barsak motilitesini ve geçirgenliğini düzenler.

Probiyotikler bugün için birçok hastalıkta veya patolojik durumda kullanılmaktadır. Probiyotikler gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi amacı ile insan normal ekolojisinin tekrar oluşturulması için her geçen gün daha fazla kabul görmektedir. Klinik uygulamada en fazla gastroenteritlerin oluşumunu engellemekte ve tedavisinde kullanıldığı görülmektedir ve her geçen gün kullanım alanlarına bir yenisi eklenmektedir (117,123-130).

Akut gastroenterit tedavisi ve profilaksisinde birçok farklı ajanlarla çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Antibiyotik kullanımı ve seyahat ile ilişkili ishallerin tedavisinde ve Clostridium difficile ilişkili enterit ve kolitlerin tedavisinde bazı probiyotikler başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, klinik ve istatistiksel olarak uygun yayınlar gözden geçirilmiş ve probiyotiklerin hastalarda ishal süresini ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (131,132). Yapılan çalışmalara bakıldığında farklı patojenlere karşı türlerin farklı etki gösterdiği görülmektedir. Genel olarak akut Rotavirus enteritlerinde Lactobacillus Rhamnos GG'nin ishal süresini azaltmada daha etkili olduğu görülmektedir. Probiyotikler diğer GİS hastalıklarında örneğin, H. pylori tedavisinde, laktoz intoleransında, inflamatuvar barsak hastalıklarında da kullanılmaktadır. Ayrıca tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında da yararlı olabileceği bildirilmektedir (126).

Probiyotikler patojen mikroorganizmaların inhibe edilmesini veya ortadan kaldırmasını birçok mekanizma veya yolla gerçekleştirmektedir.

Bunlar;

- Laktik asit üreterek lümenin pH'nı düşürmek
- Antimikrobiyal mikrosin, hidrojen peroksit ve serbest radikaller üretmek
- Reseptörlere tutunarak ve besin kaynakları için rekabet etmek
- Koruyucu mucus oluşumunu uyarmak
- Sekretuar IgA yapımını uyarmaktır.

Mukozal immün sistemin de bir bileşeni olan intestinal immün sistem vücutta en çok yer kaplayan immün sistem komponentlerinden biridir. İntestinal mikroçevrenin hem lokal hem de sistemik immün sistemin şekillendirilmesinde fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. İntestinal immün sistem yoğun bir şekilde patojen mikroorganizmalar, toksinler, süperantijenler ve allerjenler ile temas halinde olup, bunları florasında bulunan yararlı mikroorganizmalardan ayırt ederek organizmayı zararlı etkilerinden koruyabilme ve tolerans gösterebilme yeteneğine sahiptir (117). Bakteriyel flora, Th2 aktivitenin azaltılması ve oral toleransın oluşmasında rol oynamaktadır. Bakteriler DNA'sında bulunan CpG motifleri ile Th1 farklılaşmasını, poliklonal B hücre aktivasyonunu, antijen spesifik IgA yapımını, interlökin (IL)-12 ve interferon (IFN)-gamma sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. İmmünomodülatör sitokin olan IL-10 ve TGF-beta yapımını uyarır. Ayrıca monosit ve makrofajları da aktive eder (133-135). İntestinal ve sistemik toleransın oluşması ve devamı, intestinal sistemin karakteristik Th hücrelerince ve regülatuar T hücrelerince yapılan immünomodülatör etkili sitokinlere (IL-10, TGF beta) bağlıdır. İntestinal mikroflorada bulunan mikroorganizmalar bu hücrelerin etkisine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır (136).

Bjorksten B. ve ark.'nın (137) alerjik hastalıkların yüksek olduğu İsveç'li çocuklar ile alerjinin düşük görüldüğü Estonya'lı çocukların intestinal florasının farklı olduğunu bildirmiştir. İntestinal floranın düzenlenmesi ile alerjik hastalıkların sıklığının ve şiddetinin azaltılması olasılığı doğmuş ve buna paralel olarak probiyotiklerin en yaygın kullanım alanlarından biri de atopik hastalıklar olmuştur. Bu amaçla Lactobacillus'lar ve Bifidobacterium'lar kullanılmıştır.

Majamaa H. ve ark'ları (138) tarafından ilk bir yaşta inek sütü alerjisi ve atopik dermatitli çocuklara hidrolize mamalar ile birlikte Lactobacillus GG verilmesi ile belirgin yarar sağlandığı bildirildi. Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada ise, alerjik öyküsü olanlara gebelikte ve doğumdan sonra Lactobacillus GG verilmesi ile çocuklarında 2 yaşında atopik dermatitin daha az görüldüğü tespit edilmiştir (139). Aynı araştırmada çocuklar 4. yaşlarında tekrar değerlendirildiğinde atopik dermatitin probiyotik alan grupta % 50 oranında daha az görüldüğü, alerjik rinit ve astım gelişimi üzerine etkisinin olmadığı, ancak bu probiyotik almayan çocukların solunum havasında ölçülen NO'nun yüksek olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, solunumsal NO bronşial inflamasyonun bir belirteci olduğundan bu çocukların ileride astım gelişimi yönünden risk taşıyabildiklerini söylemişlerdir (140).

Probiyotiklerin sistemik etkilerinin gözlemlendiği bir diğer alanda, aşılara karşı antikor yanıtıdır. Lactobacillus GG alan çocuklarda rotavirus aşısına antikor yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir (141).

Probiyotiklerin etkinliği için gerekli özellikler şunlardır.

- Konak için patojen ve karsinojenik olmamalı, normal florayı bozmadan patojen bakterilere etki etmelidir.
- İnsan kaynaklı olmalı, barsak epiteline tutunabilmelidir.
- Canlı olmalı, besinlere ilave edildiğinde canlılığını kaybetmemelidir.
- Ağız yoluyla alındığında etkili olabilmeli ve bunun için asit pH ve safra tuzlarına dirençli olmalıdır.
- Etkinliğinin gösterilmiş ve güvenilir olması gerekmektedir.

Probiyotiklerin allerjik hastalıkların dışında ayrıca bazı immün aracılıklı hastalıklarda örneğin, ülseratif kolitte, crohn hastalığında, juvenil idiyomatik artritte kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır (141-143).

Klasik tanım olarak probiyotikler canlı bakteriler olarak tanımlansalar da son zamanlarda canlı olmayan bakteriler ve bunların bazı komponentlerinin verilmesinin sağlık üzerine olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (128).

Prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduran ürünlere sinbiyotik denilmektedir. Bu şekilde uygulama ile probiyotik bakterilerin yaşam süreleri uzar ve kolonda daha iyi kolonize olurlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Tarih: 03.05.2007 No: 100) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Deneysel çalışma için T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığınca (Proje No: T-326) maddi destek sağlanmıştır.

3.1 Deneysel Hayvanlarının seçimi

Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarı koşullarında bakımı yapılan, ağırlıkları 200-400 gr olan, 50 adet erişkin Winstar Albino türü erkek sıçan kullanıldı. Bu deneyde kullanılan kısa barsak modeli daha önce Eizaguirre ve ark. (144) tarafından yapıldığı şekilde uygulandı.

4 grup oluşturuldu ;

1. Grup : kontrol (n=8)
2. Grup : kontrol+ Probiyotik (n=8)
3. Grup : Kısa barsak (n=8)
4. Grup : Kısa Barsak + Probiyotik (n=8)

3.2 Cerrahi teknik

Anestezi Xylazine Hidroklorür 3mg/kg intramuskuler (Rompun, 50 cc flakon, Bayer) + Ketamine Hidroklorür 90 mg/kg intramuskuler (Ketasol %10 10 cc flakon, Richterpharma ag) kullanılarak sağlandı, Operasyon sonrası analjezik olarak Carprofen 4 mg/kg subkutan (Rımadyl 20 cc flakon, Pfizer) yapıldı. Anestezi sağlandıktan sonra supine pozisyonunda, batın povidone-iodine (Betadine %10) ile silindi. Batın 4 cm lik median insizyonla açıldı. Kontrol grubunda, treitz ligamanı ile çekum arasında orta noktaya denk gelecek şekilde barsak kesilip 6.0 ipek sütür (Ethicon) ile tek kat anastomoz uygulandı. Kısa barsak modelinde ise treitz

ligamentinden 10 cm distal ve ileoçekal bölgeden 10 cm proksimali arası rezeke edilip 6.0 ipek ile tek kat anastomoz uygulandı. Bu işlemlerin ardından batın 3/0 ipek (Ethicon) sütün ile anatomik olarak kapatıldı. Operasyondan bir gün sonra başlamak üzere probiyotik gruplarına (2-4. grup) günde bir kez nazogastrik gavaj ile Cumhuriyet Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hazırlanan $7,8 \times 10^8$ probiyotik (*Bifidobacterium Lactis*) verildi. 3 hafta sonra Kontrol grubu ve kısa barsak grubundaki bütün deneklere 200 mg/kg Tiopental Sodyum intraperitoneal (Pental Sodyum 1 gr, İ.E. Ulagay ilaç sanayi) verilerek sakrifiye edildi. Abdomen midline insizyon ile açıldı, Anastomoz hattından bir cm proksimal ve distalinden 3 cm boyunda ileum ve jejunum dokularından örnekler alındı.

3.3 Doku Örneklerinin Hazırlanması

Alınan doku örneği zaman kaybetmeden % 95 oksijen (O₂) ve % 5 karbondioksit (CO₂) ile gazlandırılan Krebs-Bikarbonat Solusyonu milimolar (mM)/litre cinsinden içerisindekiler: Sodyum klorur (NaCl): 120 ;Potasyum kloruru (KCL): 4,6; Kalsiyum Klorur (CaCl₂): 2,5; Magnezyum klorur (MgCl₂): 1,2; Sodyum bikarbonat (NaHCO₃): 22; Sodyumdihidrojen fosfat (NaH₂PO₄): 1,14 ve glukoz: 11,5 içine konuldu. Doku örnekleri farmakoloji laboratuvarına getirildikten sonra, İleum ve jejunumdan tam kat segmentler her grup için ayrı ayrı parçalar alındı. 37 °C de, gazlandırılmış taze hazırlanmış Krebs-Bikarbonat Solusyonu ile hazırlanan doku banyosuna sirküler kas istikametinden yerleştirildi. 10 ml'lik doku banyosunda her iki ucu izometrik transdüser (Grass FT 03, Quincy, MA, USA) asılarak 1-1,5 gr yük yüklendi. Doku stabil bazal kasılma eğrileri elde edilene kadar 30 dakika bekletildi.

3.4 İzometrik Ölçümler

KCl Kasılma Yanıtları

Kontrol ve deney gruplarından alınan sıçan ileum ve jejunum dokuları herhangi bir ilaç verilmeden önce dokunun kasılma gücünü test etmek için, 80 mM KCl ile doku banyosunda muamele edildi. Kasılma cevapları yüzde olarak ifade edildi (Şekil 4.1).

Amplitüd ve Frekans Yanıtları

KCl cevaplarını takiben kontrol, kontrol+probiyotik, kısa barsak ve kısa barsak+probiyotik gruplarının ileum ve jejunum dokularının spontan kontraksiyonlarının amplitüdüleri kaydedildi ve 80 mM KCl cevaplarının %'si olarak

hesaplanarak, grafikleri çizildi (Şekil 4.2). Daha sonra ortama NOS inhibitörü N^G-nitro-L-arginin (L-NNA, 10⁻⁵M), COX-2 inhibitörü indometazin (10⁻⁶M), selektif COX inhibitörü nimesulid (10⁻⁶ M), ganglion blokörü hekzametonyum (10⁻⁴ M) ve Na kanal blokörü tetradotoksin (10⁻⁷ M) eklenerek kas segmentleri 30 dakika bekletildi. İzometrik gerilme (Grass Model 79 E -USA) poligrafi ile kaydedildi. Tüm deneyler dört grup içinde ayrı ayrı yapıldı.

Deney ve kontrol gruplarından alınan ileum ve jejunum dokularının, düz kas spontan kontraksiyonlarının amplitüdü ortamda antagonist ilaçların olup olmamasına göre, alınan cevaplar KCl cevabı ile karşılaştırılıp yüzde olarak hesaplandı. Frekans yanıtları ise ortamda antagonist ilaçların olup olmamasına göre 10 dakika boyunca sayı/dakika olarak hesaplandı.

3.4 İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan kimyasal ilaçlardan L-NNA, indometazin, nimesulid, hekzametonyum ve tetradotoksin Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)'dan alındı. Tetradotoksin dışında tüm kimyasal ilaçlar suda eritildi. Tetradotoksin ise sitrat solusyonu içinde eritildi (50 mM sitrik asit ve 48 mM sodyum dihidrojen fosfat (NaH₂PO₄). Deneylerde kullanılan kimyasallar günlük olarak hazırlandı. Her bir antagonist ilaç, tüm gruplara aynı miktarda ve aynı sıklıkta uygulandı.

3.5 İstatiksel Analiz

Bütün veriler ortalama ve \pm standart sapma şeklinde hesaplandı. Tüm gruplar kendi aralarında t testi ve Newman Keuls testinin takip ettiği ANOVA'nın genel lineer modeli kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

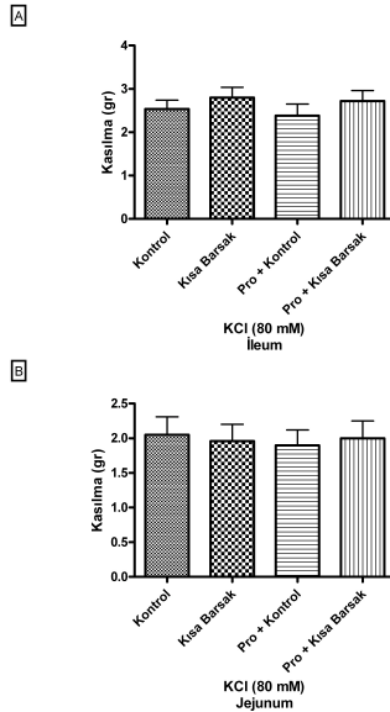
4.1 KCl Kasılma Cevapları

Kontrol, kısa barsak, probiyotik (Pro) + kontrol ve probiyotik + kısa barsak grublarında ileum ve jejunum düz kaslarının 80 mM KCl ile kasılma cevapları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo 4.1), (Şekil 4.1.A, B).

Tablo 4.1. Jejunum ve ileum gram cinsinden KCl değerleri.

| | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| İleum | 2.54 ± 0.20 | 2.80 ± 0.24 | 2.38 ± 0.27 | 2.72 ± 0.24 |
| Jejunum | 2.05 ± 0.26 | 1.96 ± 0.24 | 1.90 ± 0.22 | 2.0 ± 0.25 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.



Şekil 4.1. Tüm gruplarındaki sıçanlardan alınan A-ileum, B- jejunum düz kaslarının 80 mM KCl ile oluşan ortalama kasılma değerleri.

4.2 Amplitüd Cevapları

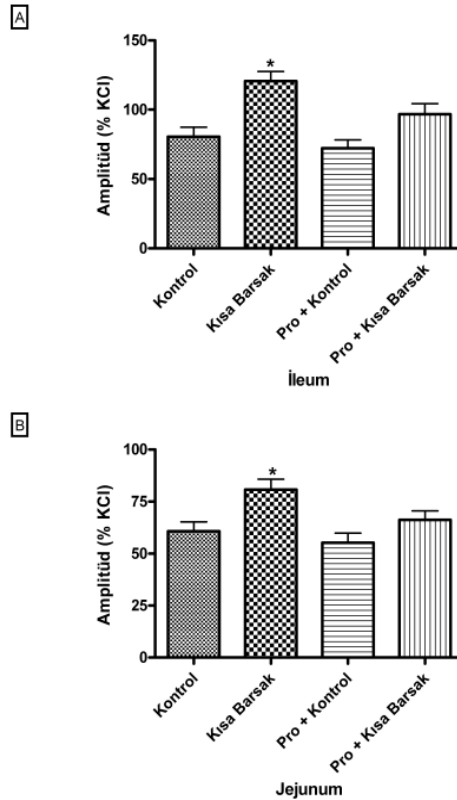
Cerrahi olarak kısa barsak oluşturulan grupta; hem ileum dokusunda hem de jejunum dokusunda amplitüd cevaplarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0.05$), ancak kontrol, kontrol + probiyotik ve kısa barsak + probiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2), (Şekil 4.2A, B).

Tablo 4.2. Amplitüd yüzdeleri (KCl yüzdesi olarak).

| | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| İleum | 80.6 ± 6.8 | 120.6 ± 7.0* | 72.2 ± 6.0 | 96.8 ± 7.6 |
| Jejunum | 60.7 ± 4.5 | 80.8 ± 5.0* | 55.2 ± 4.7 | 66.2 ± 4.3 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.



Şekil 4.2. Tüm gruplarındaki sıçanlardan alınan A-ileum, B-jejunum düz kaslarının 80 mM KCl ile yüzde olarak karşılaştırmalı ortalama kasılma değerleri.

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.

4.2.1. İleum Amplitud cevapları

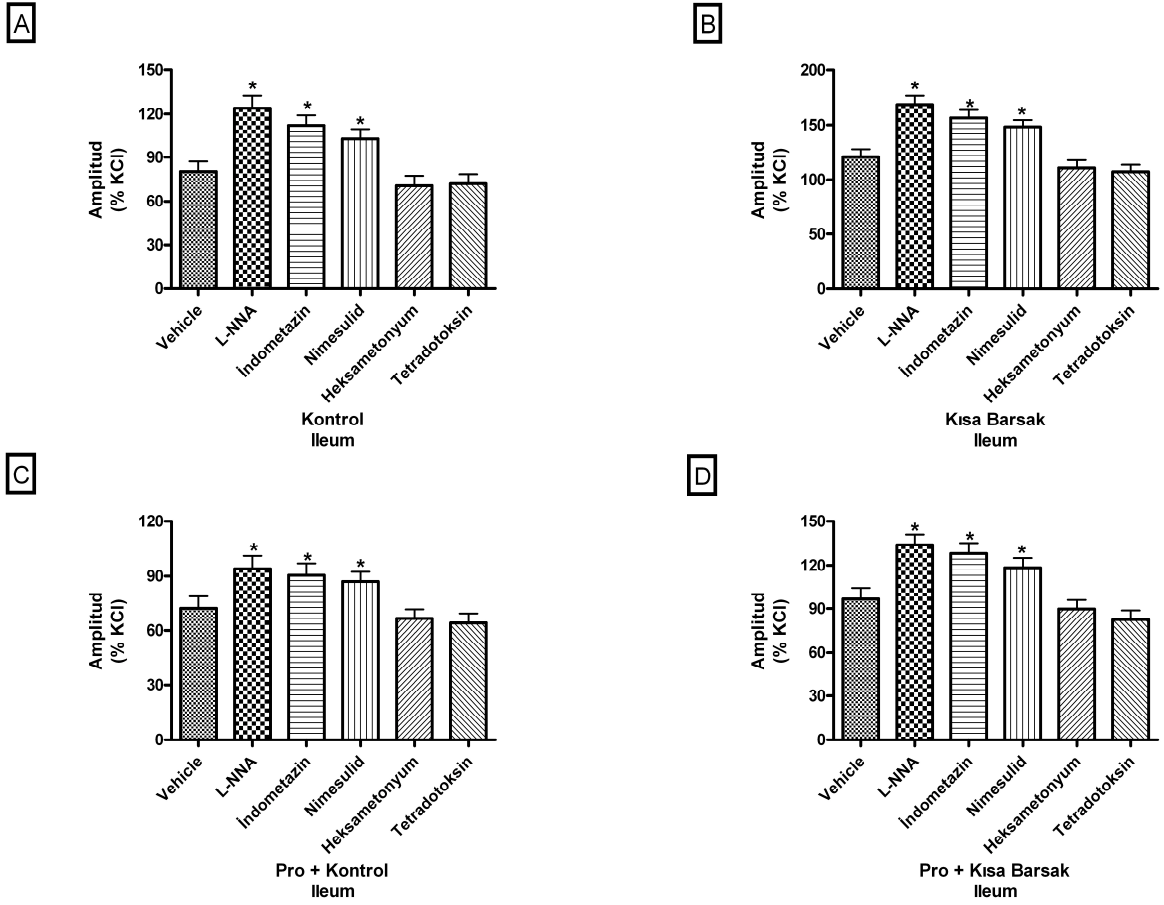
İleum dokusundaki amplitüd değerlerindeki değişiklikler ortamda L-NNA, (10^{-5} M), indometazin (10^{-6} M), nimesulid (10^{-6} M), hekzametyum (10^{-4} M) ve tetradotoksin (10^{-7} M) varlığında araştırıldı. Her dört grupta da L-NNA, indometazin ve nimesulid amplitüd değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p < 0.05$). Ancak hekzametyum ve tetradotoksin anlamlı bir değişiklik yapmadı (Tablo 4.3), (Şekil 4.3 A, B,C ve D). Ölçüm öncesi tüm dokular 30 dakika antagonist ilaçlar ile inkübasyona bırakıldı.

Tablo 4.3. İleum dokusunda antagonistler varlığında amplitüd değişiklikleri (% KCl).

| İleum | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|-------------------|
| Vehicle | 80.6 ± 6.6 | 120.6 ± 7.0 | 72.2 ± 6.6 | 96.8 ± 7.6 |
| L-NNA | 124.2 ± 8.2* | 168.8 ± 8.1* | 94.2 ± 7.1* | 134.2 ± 7.0* |
| Indometazin | 112.0 ± 7.2* | 156.8 ± 7.2* | 90.6 ± 6.4* | 128.2 ± 7.2* |
| Nimesulid | 102.8 ± 6.9* | 148.2 ± 6.6* | 87.2 ± 5.4* | 118.4 ± 6.8* |
| Hekzametyum | 70.9 ± 6.8 | 110.5 ± 7.0 | 66.6 ± 5.0 | 89.7 ± 6.4 |
| Tetradotoksin | 72.3 ± 6.5 | 107.2 ± 6.4 | 64.2 ± 5.2 | 82.4 ± 6.3 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.



Şekil 4.3. Sıçanlardaki bütün gruplardan alınan ileum düz kas spontan kontraksiyonları amplitüdünü üzerine Krebs Bikarbonat Solusyonu (vehicle), L-NNA, indometazin, nimesulid, heksametonyum ve tetradotoksin ile oluşan değişiklikler. A- Kontrol, B- Kısa barsak, C- Kontrol probiyotik, D- Kısa barsak probiyotik

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve \pm standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.

4.2.2. Jejunum Amplitud cevapları

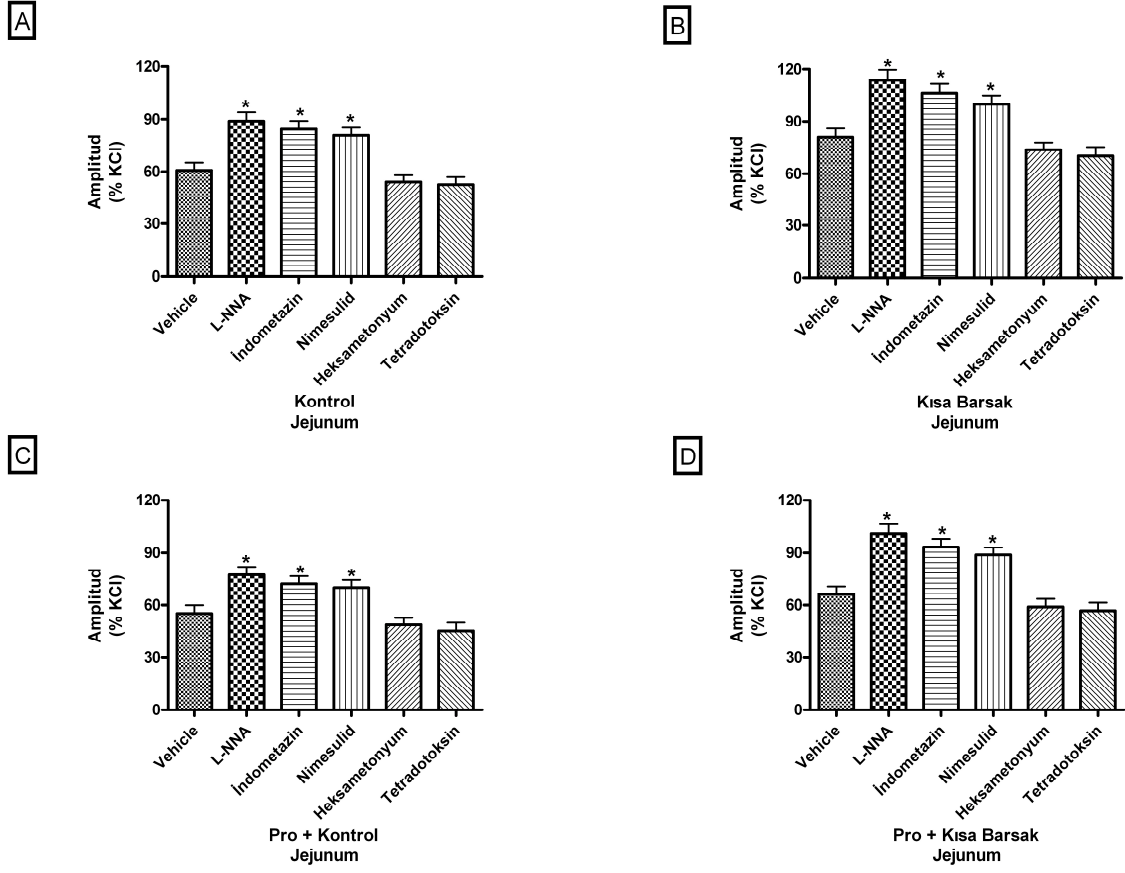
Jejunum dokusundaki amplitüd değerlerindeki değişiklikler L-NNA (10^{-5} M), indometazin (10^{-6} M), nimesulid (10^{-6} M), hegzametonyum (10^{-4} M) ve tetradotoksin (10^{-7} M) varlığında araştırıldı. Her dört grupta da L-NNA, indometazin ve nimesulid amplitüd değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p < 0.05$). Ancak hegzametonyum ve tetradotoksin anlamlı bir değişiklik yapmadı (Tablo 4.4), (Şekil 4.4 A,B,C ve D). Ölçüm öncesi tüm dokular 30 dakika antagonist ilaçlar ile inkübasyona bırakıldı.

Tablo 4.4. Jejunum dokusunda antagonistler varlığında amplitüd değişiklikleri (% KCl).

| Jejunum | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| Vehicle | 60.7 ± 4.5 | 80.8 ± 5.0 | 55.2 ± 4.7 | 66.2 ± 4.3 |
| L-NNA | 88.8 ± 5.2* | 113.6 ± 6.1* | 77.4 ± 4.5* | 100.8 ± 5.2* |
| Indometazin | 84.2 ± 4.8* | 106.3 ± 5.2* | 72.2 ± 4.3* | 93.4 ± 4.6* |
| Nimesulid | 80.7 ± 4.3* | 100.2 ± 4.8* | 69.8 ± 4.6* | 88.8 ± 4.4* |
| Hekzametonyum | 54.1 ± 4.0 | 73.4 ± 4.3 | 48.9 ± 4.0 | 59.0 ± 4.5 |
| Tetradotoksin | 52.6 ± 4.4 | 70.0 ± 5.2 | 45.4 ± 4.7 | 56.9 ± 4.4 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.



Şekil 4.4. Sıçanlardaki bütün gruplardan alınan jejunum düz kas spontan kontraksiyonları amplitüdünü üzerine Krebs Bikarbonat Solusyonu (vehicle), L-NNA, indometazin, nimesulid, heksametyonyum ve tetradotoksin ile oluşan değişiklikler. A- Kontrol, B- Kısa barsak, C- Kontrol probiyotik, D- Kısa barsak probiyotik

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve \pm standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.

4.3. Frekans Cevapları

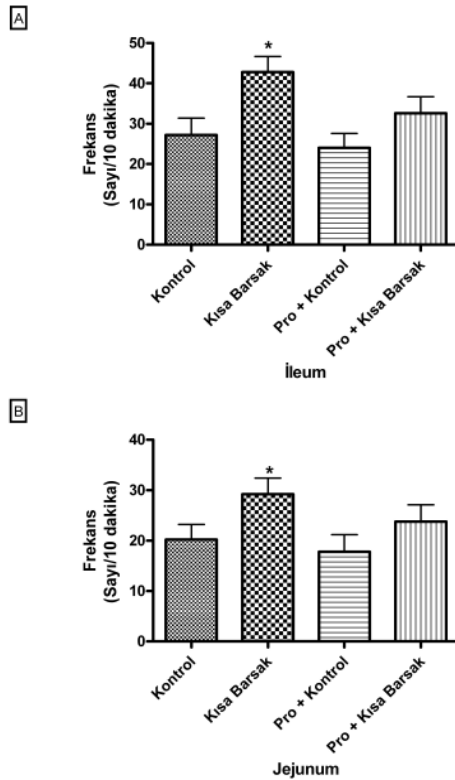
Cerrahi olarak kısa barsak oluşturulması hem ileum dokusunda hem de jejunum dokusunda frekans cevaplarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0.05$), ancak kontrol, kontrol + probiyotik ve kısa barsak + probiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.5), (Şekil 4.5 A, B).

Tablo 4.5. Frekans yüzdeleri (sayı/10 dakikada).

| | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| İleum | 27.2 ± 4.2 | 42.8 ± 3.9* | 24.0 ± 3.6 | 32.6 ± 4.1 |
| Jejunum | 20.2 ± 3.0 | 29.2 ± 3.2* | 17.8 ± 3.4 | 23.8 ± 3.3 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı



Şekil 4.5. Kontrol, kısa barsak, probiyotik+kontrol ve probiyotik+kısa barsak gruplarındaki sıçanlardan alınan A-ileum, B- jejunum düz kaslarının 80 mM KCl ile yüzde olarak karşılaştırmalı ortalama kasılma değerleri.

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

* $p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı

4.3.1.İleum Frekans Cevapları

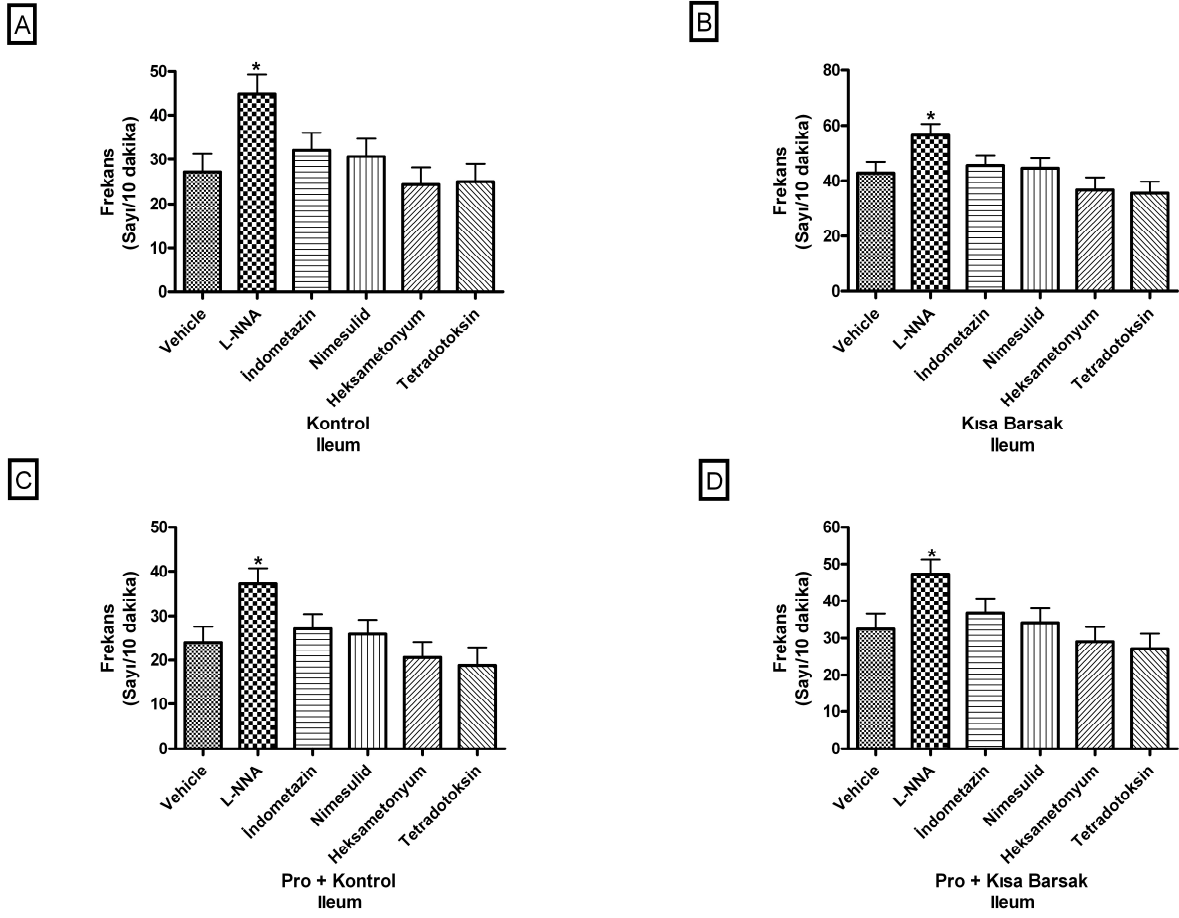
İleum dokusundaki amplitüd değerlerindeki değişiklikler ortamda L-NNA (10^{-5} M), indometazin (10^{-6} M), nimesulid (10^{-6} M), hekzametonyum (10^{-4} M) ve tetradotoksin (10^{-7} M) varlığında araştırıldı. Her dört grupta da L-NNA frekans değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p < 0.05$). Ancak indometazin, nimesulid, hekzametonyum ve tetradotoksin anlamlı bir değişiklik yapmadı (Tablo 4.6), (Şekil 4.6A, B,C ve D). Ölçüm öncesi tüm dokular 30 dakika antagonist ilaçlar ile inkübasyona bırakıldı.

Tablo 4.6. İleum dokusunda antagonistler varlığında frekans değişiklikleri (sayı/10 dakikada).

| İleum | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------------|-------------|-------------|---------------|-------------------|
| Vehicle | 27.2 ± 4.2 | 42.8 ± 3.9 | 24.0 ± 3.6 | 32.6 ± 4.1 |
| L-NNA | 44.8 ± 4.5* | 56.6 ± 4.0* | 37.2 ± 3.5* | 47.2 ± 4.0* |
| Indometazin | 32.2 ± 4.0 | 45.4 ± 3.8 | 27.2 ± 3.2 | 36.8 ± 4.0 |
| Nimesulid | 30.7 ± 4.1 | 44.4 ± 3.6 | 25.9 ± 3.3 | 34.2 ± 3.9 |
| Hekzametonyum | 24.4 ± 3.8 | 36.8 ± 4.5 | 20.6 ± 3.5 | 29.0 ± 4.1 |
| Tetradotoksin | 25.0 ± 4.0 | 35.7 ± 4.0 | 18.8 ± 4.0 | 27.0 ± 4.2 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

$p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.



Şekil 4.6. Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan ileum düz kas spontan kontraksiyonları frekans değerleri üzerine Krebs Bikarbonat Solusyonu (vehicle), L-NNA, indometazin, nimesulid, heksametonyum ve tetradotoksin ile oluşan değişiklikler. A- Kontrol, B- Kısa barsak, C- Kontrol probiyotik, D- Kısa barsak probiyotik

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve \pm standart sapması olarak sunuldu.

$p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.

4.3.2. Jejunum Frekans Cevapları

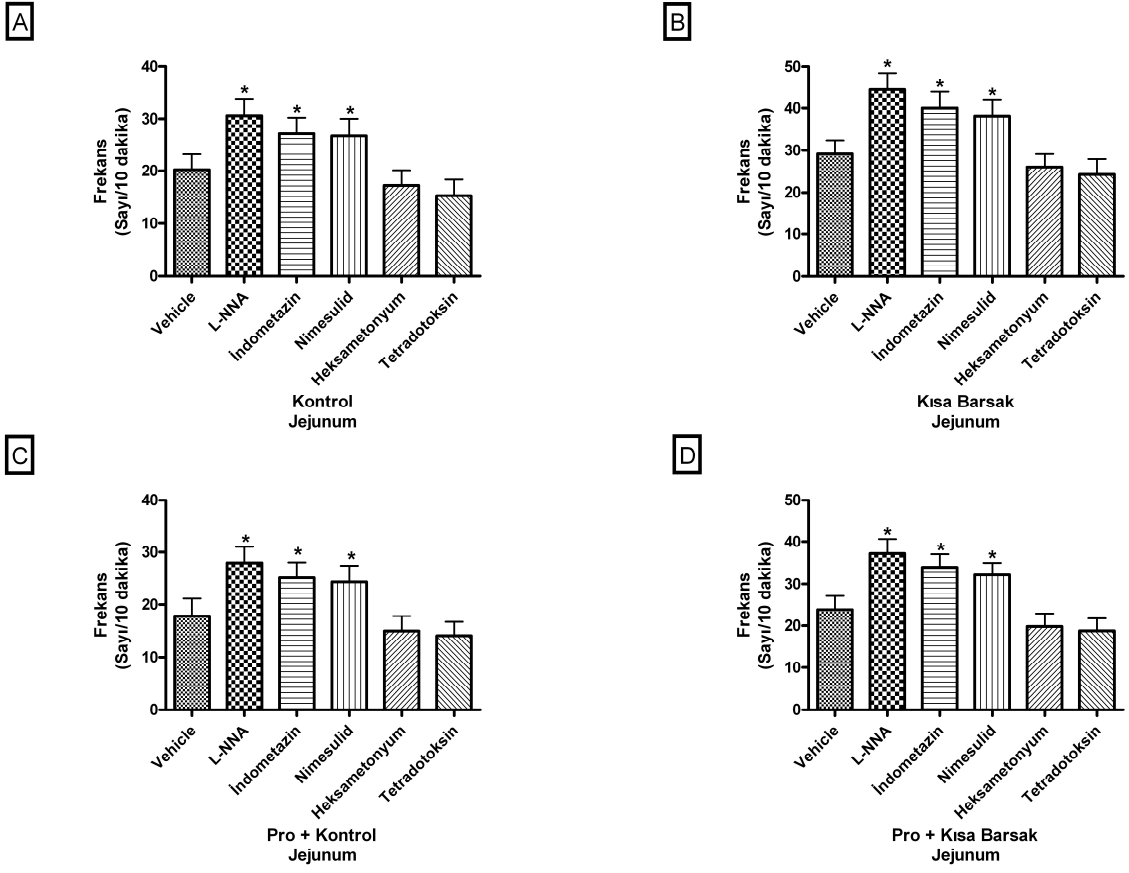
Jejunum dokusundaki amplitüd değerlerindeki değişiklikler ortamda L-NNA (10^{-5} M), indometazin (10^{-6} M), nimesulid (10^{-6} M), hekzametyum (10^{-4} M) ve tetradotoksin (10^{-7} M) varlığında araştırıldı. Her dört grupta da L-NNA, indometazin ve nimesulid frekans değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdı ($p < 0.05$). Ancak, hekzametyum ve tetradotoksin anlamlı bir değişiklik yapmadı (Tablo 4.7), (Şekil 4.7 A, B,C VE D). Ölçüm öncesi tüm dokular 30 dakika antagonist ilaçlar ile inkübasyona bırakıldı.

Tablo 4.7. Jejunum dokusunda antagonistler varlığında frekans değişiklikleri (sayı/10 dakikada).

| Jejunum | Kontrol | Kısa barsak | Pro + Kontrol | Pro + Kısa barsak |
|----------------------|----------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| Vehicle | 20.2 ± 3.0 | 29.2 ± 3.2 | 17.8 ± 3.4 | 23.8 ± 3.3 |
| L-NNA | 30.6 ± 3.2* | 44.5 ± 4.0* | 28.0 ± 3.0* | 37.2 ± 3.4* |
| Indometazin | 27.2 ± 3.0* | 40.0 ± 4.0* | 25.2 ± 2.9* | 34.0 ± 3.0* |
| Nimesulid | 26.8 ± 3.2* | 38.2 ± 3.9* | 24.4 ± 3.1* | 32.2 ± 2.8* |
| Hekzametyum | 17.3 ± 2.8 | 26.0 ± 3.1 | 15.0 ± 2.8 | 19.8 ± 3.0 |
| Tetradotoksin | 15.4 ± 3.0 | 24.2 ± 3.7 | 14.1 ± 2.6 | 18.8 ± 2.9 |

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve ± standart sapması olarak sunuldu.

$p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.



Şekil 4.7. Sıçanlardaki tüm gruplardan alınan jejunum düz kas spontan kontraksiyonları frekans değerleri üzerine Krebs Bikarbonat Solusyonu (Vehicle), L-NNA, indometazin, nimesulid, heksametonyum ve tetradotoksin ile oluşan değişiklikler. A- Kontrol, B- Kısa barsak, C- Kontrol probiyotik, D- Kısa barsak probiyotik

Bulgular 8 deneyin ortalaması ve \pm standart sapması olarak sunuldu.

$p < 0.05$ Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlı.

5. TARTIŞMA

KBS ince barsağın büyük bir kısmının çıkarılarak geçiş zamanının kısalması ya da emilim fonksiyonunun bozulması sonucu oluşan klinik bir durumdur. Çocuk cerrahisi klinik pratiğinde KBS ile sonuçlanan çok sayıda hastalık olmakla birlikte, bu sendromun konjenital olarakta görülebileceği bilinmektedir. Yenidoğan döneminde volvulus, gastroşizis, nekrotizan enterokolit ve ince barsak atrezileri başlıca nedenleri oluştururken daha ileri yaş grubundaki çocuklarda; Crohn hastalığı, ince barsağın beslenmesinin bozulması veya malabsorpsiyon sendromlarında görülebilmektedir (18,145, 146). Bu kadar sık karşılaşılan bir hastalık olmasına rağmen tedavisi güçlüklerle doludur (1). Tedavi uzun bir zamana, ciddi bir ekonomik bedel ile hasta ve yakınları için yıpratıcı bir sürece gereksinim göstermektedir. Aynı zamanda bir çok hasta enfeksiyon ve gram negatif septisemi gibi nedenlerden kaybedilmektedir (147,148). Takip ve tedavisi oldukça güç olan KBS'li hastaların yaşam süreleri geride kalan barsakların adaptasyon kabiliyetiyle yakından ilişkilidir. Şimdiye kadar, değişik maddeler kullanılarak KBS'ndeki barsak adaptasyonunu artırmaya yönelik çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır (1). Ancak bu maddelerden az bir kısmı klinik olarak kullanılmaktadır (1). Ayrıca KBS'nun temel fizyopatolojisinin anlaşılması için çok sayıda klinik araştırma yapılmış olmakla birlikte, hastalığın barsaklar üzerindeki fonksiyonel etkilerini invitro olarak araştıran çalışma yok denecek kadar azdır (149). Biz bu amaçla sıçanlarda kısa barsak oluşturup, 3 haftalık süreç içerisinde gelişen fonksiyonel değişiklikleri araştırdık. Probiyotik ile beslenen bir diğer grup oluşturarak klinik olarak olumlu etkileri olduğu iddia edilen probiyotiğin oluşturduğu değişiklikleri inceledik (12,13). Bütün bu incelemeleri hem jejunum, hem de ileum üzerinde yaptık. Ayrıca saptadığımız değişikliklerin sebeplerini invitro ortama koyduğumuz antagonistlerle açıklamaya çalıştık.

Çalışmamızın ilk aşamasında bütün gruplardan alınan ileum ve jejunum doku örneklerinde KCl kasılma cevaplarına bakıldı. Cevaplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Alınan bütün örneklerdeki düz kas yapısının KCl'ye benzer cevaplar vermesi doku bütünlüğünün ve Ca^{+2} kanalları üzerinden işleyen KCl kasılma mekanizmasının sağlam olduğunu gösterdi. Daha açık bir ifade ile oluşturulan deneysel modellerin fizyolojik kasılma mekanizmalarını bozmadığı gösterildi.

Çalışmamızda kısa barsak oluşturulmuş sıçanların hem ileum hem de jejunumunda amplitüd cevaplarının diğer gruplara göre artmış olduğunu saptadık. Oluşturduğumuz deneysel modelde kısa barsak oluşumundan 3 hafta sonra inceleme yaptığımız için bu dönemi adaptasyon sürecinin 1. evresi olarak kabul edebiliriz. 1. evre hastanın diare, sıvı-elektrolit kaybı ve malnütrisyona bağlı olarak mutlak TPN tedavisi ile desteklenmesi gereken dönemdir. Burada üzerinde durulması gereken KBS'a bağlı olarak gelişen; hızlanmış barsak geçiş zamanı sadece barsak uzunluğunun azalması ile değil aynı zamanda amplitüdün artmasına bağlı motilite artışıdır. Ayrıca artmış olan amplitüd, kısa barsak + probiyotik grubunda, kontrol grubu değerlerine döndüğü gözlenmektedir. Bu gözlem klinikte probiyotik ile beslenmenin barsak geçiş zamanını azaltıyor olmasının düz kas amplitüdünü azaltarak gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. İleum ve jejunumdan alınan doku örneklerine antagonistler ekleyerek oluşan değişikliklerin sebebini inceledik. Hem ileum hem de jejunum dokusunda, her dört grupta L-NNA, indometazin ve nimesulid, amplitüd değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırırken, heksametyum ve tetradotoksin değişiklik yapmadı.

L-NNA, NO oluşumunda rol alan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe eden bir kimyasal maddedir. Çalışmamızda hem ileum hem de jejunum dokularında amplitüd kasılmaları dört grupta da L-NNA tarafından artırılmıştır. Bu sonuç ileum ve jejunum dokularında amplitüd oluşumunda NO'in azaltıcı bir fonksiyonu olduğunu düşündürür. Kısa barsak durumunda amplitüde meydana gelen artma, azalan NO ile ilişkili olabilir. Çünkü L-NNA, kısa barsak grubunda amplitüd yanıtlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az artırmıştır. Probiyotik uygulaması her iki dokuda da artmış amplitüdü kontrol değerlerine indirmiştir. Bu da kısa barsakta probiyotik uygulamasının NO sentezini artırarak, artmış amplitüd yanıtlarını kontrol değerlerine yaklaştırdığını düşündürmektedir.

İndometazin siklooksijenaz (COX) I ve II enzimini, nimesulid ise yalnızca COX-2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlardır. Çalışmamızda gerek ileum gerekse jejunum preparatlarında tüm gruplarda amplitüd kasılmaları indometazin ve nimesulid tarafından artırılmıştır. Bu sonuç her iki dokuda da prostaglandin artışının amplitüd kasılmalarını azalttığını göstermektedir. Çünkü prostaglandin üretimini azaltan ilaçlar amplitüd kasılmalarını kontrol değerlerine göre anlamlı derecede artırmıştır. Prostaglandin artışı özellikle COX-2 enzimine bağlı görünmektedir. Çünkü yalnızca COX-2 enzimini inhibe eden nimesulid ile hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe eden indometazin arasında amplitüd kasılmalarını artırma konusunda farklılık bulunamamıştır.

Hekzametonyum gangliyonlarda bulunan nikotinik reseptörleri bloke eden bir ilaçtır. Çalışmamızda gerek ileum gerekse jejunum preparatlarında tüm gruplarda amplitüd kasılmaları hekzametonyum tarafından değiştirilmemiştir. Bu sonuç her iki dokuda da amplitüd oluşumunda nikotinik reseptörlerin uyarılmasının etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tetradotoksin voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin oluşumunu engelleyen lokal anestezi ilaçlara benzeyen etki oluşturan bir kimyasal maddedir. Çalışmamızda gerek ileum gerekse jejunum preparatlarında tüm gruplarda amplitüd kasılmaları tetradotoksin tarafından değiştirilmemiştir. Bu sonuç her iki dokuda da amplitüd oluşumunda aksiyon potansiyeli oluşumuna bağlı bir etki olmadığını düşündürmektedir.

Cerrahi olarak kısa barsak oluşturulması hem ileum dokusunda hem de jejunum dokusunda frekans cevaplarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırmışken kontrol, kontrol + probiyotik ve kısa barsak+ probiyotik grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu bulgular amplitüd cevapları ile aynıdır. KBS 3 hafta içerisinde hem ileum, hem de jejunumda amplitüd ve frekans artışına sebep olmuştur. Bu sonuç adaptasyon sürecinin henüz başladığı 1. evrede hastaların sadece barsak boyutlarının kısalmış olmasından değil, aynı zamanda artan motiliteden de zarar gördüğünü göstermektedir. Kısa barsak nedeniyle artan amplitüd ve frekans probiyotik verilmesi ile normal değerlerine geri dönmüştür. Bu gözlem, KBS olan hastalarda erken dönemde probiyotikle beslenmeleri durumunda barsak geçiş zamanını azaltarak tedaviye önemli bir destek verebileceğini göstermiştir.

Antagonistlerin frekans üzerindeki etkilerine bakıldığında ileum ve jejunumda farklı etkileri olduğunu gözledik. Amplitüd cevaplarında antagonistler ileum ve jejunuma benzer etkiler göstermişti. İleum dokusunda, bütün deney gruplarında L-NNA frekans değerlerini diğer antagonistlere göre anlamlı olarak artırmıştır. Diğer bir bakış açısıyla indometazin, nimesulid, heksametonyum ve tetradotoksin ileumdaki frekans sonuçlarını etkilememiştir. Jejunum dokusu frekanslar açısından incelendiğinde her dört grupta da L-NNA, indometazin ve nimesulid frekans değerlerini diğer antagonistlere göre artırmakla birlikte, heksametonyum ve tetradotoksin anlamlı bir değişiklik yapmadı.

Bu çalışmada, ileum preparatlarında frekans cevapları kısa barsak grubunda kontrol grubuna göre artmış, probiyotik uygulanan grupta artan frekans yanıtları kontrol grubu değerlerine dönmüştür. İleum düz kasına L-NNA eklenmesi frekans sayısını kontrol değerlerine göre anlamlı derecede artırmış, indometazin, nimesulid, heksametonyum ve tetradotoksin eklenmesi değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, ileum düz kasında frekans oluşumunda NO'in azaltıcı bir rolünün olduğunu, prostaglandin ürünlerinin, gangliyonlardaki nikotinik reseptör uyarılmasının ve sodyum kanallarının açılmasının ise rolünün olmadığını düşündürmektedir. Probiyotik uygulamasının NO üretimini artırarak ileum frekans değerlerini kontrol grubunun değerlerine yaklaştırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda jejunum preparatlarında frekans cevapları kısa barsak grubunda, kontrol grubuna göre artmış, probiyotik uygulanan grupta artan frekans yanıtları kontrol grubu değerlerine dönmüştür. Jejunum düz kasında L-NNA, indometazin ve nimesulid eklenmesi frekans sayısını kontrol değerlerine göre anlamlı derecede artırmış, heksametonyum ve tetradotoksin eklenmesi ise değiştirmemiştir. Bu sonuçlar, jejunum düz kasında frekans oluşumunda NO'in ve prostaglandinlerin azaltıcı bir rolünün olduğunu, gangliyonlardaki nikotinik reseptör uyarılmasının ve sodyum kanallarının açılmasının ise rolünün olmadığını düşündürmektedir. Probiyotik uygulamasının NO ve prostaglandin üretimini artırarak ileum frekans değerlerini kontrol grubunun değerlerine yaklaştırdığını düşündürmektedir. Prostaglandin artışı özellikle COX-2 enzimine bağlı görünmektedir. Çünkü yalnızca COX-2 enzimini inhibe eden nimesulid ile hem

COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe eden indometazin arasında frekans değerlerini artırma konusunda farklılık bulunamamıştır.

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar çoğunlukla insan gastrointestinal florasının önemli komponentleri olan Laktobasil ve Bifidobakteri grubundadır. Ancak patojen olmayan streptokoklar, Escherichia coli ve Enterococcus faecium'un bazı suşları, Saccharomyces boulardii gibi bazı mayalarda probiyotik preparasyonlarının hazırlanışında kullanılmıştır (150). Probiyotikler, konakçının barsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyararak sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir. Probiyotiklerin bu yararlı etkileri; enteropatojenlere karşı mukozal bir bariyer oluşturmalarına, immunstimulasyon ve modülasyon yapmalarına, antikarsinojenik ve antimutajenik aktivitelerine, laktoz kullanımını geliştirmelerine ve serum kolesterolünü düşürmelerine bağlanmıştır (151). Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda probiyotiklerin infektif diare (152-155), antibiyotik diarezi (156-158), seyahat diarezi (159-161), irritabl barsak sendromu (162-166) ve inflamatuvar barsak hastalıkları (167-171) gibi barsak hastalıklarında kullanılabilecekleri gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada diyetle prebiyotikler veya probiyotiklerin eklenmesinin intestinal myoelektrik aktiviteyi etkilediği ve bakteriyel kompozisyonu değiştirdiği gösterilmiştir (172). Probiyotiklerin yararlı etkilerinden çoğu klinik araştırmalara dayanmaktadır. Probiyotiklerin organ banyosuna yerleştirilmiş barsak dokuları üzerindeki etkileri Massi ve ark. (149) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan probiyotiklerden yalnızca Lactobasilus'un ileum kontaksiyonlarını artırdığı, Lactobasilus, Bifidobacterium ve Streptococcus suşlarının proksimal kolon kasılmalarını azalttığı saptanmıştır. Bu etkiyi probiyotik bakterilerin stoplazmik fraksiyonu ile yaptığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız, bu çalışmanın bir adım daha ötesine geçerek probiyotiklerin 3 haftalık kullanımının barsaklar üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Saptadığımız olumlu etkiler diğer çalışmalar da göz önüne alındığında probiyotiklerin barsak duvarı üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak cerrahi kısa barsak oluşumunun 3 haftalık erken döneminde hem ileum hem de jejunumda amplitüd ve frekans artarak motilite artırılmaktadır. Bu erken dönemde probiyotik uygulaması artan motiliteyi azaltarak düzeltici bir katkı

sağlamaktadır. KBS'nun ileriki adaptasyon dönemlerinde barsak motilitesi üzerinde gelişen değişiklikleri ve sebeplerini araştırarak bu hastalığın tedavisi üzerinde daha fazla katkı sağlanabilir. Ayrıca motilite çalışmaları hücre reseptörü düzeyine indirilirse elde edilecek sonuçlar KBS'nun açıklanmasında çok daha faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturduğumuz kısa barsak modelinde; ince barsaklarda oluşan motilite değişiklikleri ile probiyotik tedavisinin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık.

1. Kontrol gruplarına göre kısa barsak grubunda amplitüd ve frekans değerlerinin anlamlı olarak fazla olduğunu görüldü.
2. Probiyotik verilen kısa barsak grubunda amplitüd ve frekans yanıtının kontrol grubu değerlerine indiği gözlemlendi.
3. Tüm gruplarda L-NNA ; jejunum ve ileumda amplitüd ve frekans değerlerini artırdı.
4. İndometazin ve Nimesülid tüm gruplarda amplitüd değerini artırdı, ileumda frekans değerini etkilemezken ; jejunumda frekans değeri arttı.
5. Hekzametonyum ve tetradotoksin tüm gruplarda frekans ve amplitüd değerlerinde değişiklik yapmadı.
6. NO ve prostaglandinlerin jejunum ve ileum düz kasında amplitüd ve frekans oluşumunda azaltıcı bir rolünün olduğunu düşündürdü.
7. Probiyotik uygulamasının NO ve prostaglandin sentezini artırarak, amplitüd ve frekans yanıtlarını kontrol değerlerine yaklaştırdığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; KBS’nda erken dönemde hastaya probiyotik verilmesinin artan barsak motilitesini azaltarak hastanın surveyi üzerine düzeltici etki yapacağını düşünmekteyiz. Hücre reseptör düzeyindeki ileri aşama çalışmalar ile KBS’nun motilite üzerine etkileri daha net bir şekilde anlaşılabilir. Böylelikle KBS’nun tedavisinde yeni alternatifler gündeme gelebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Coran AG, Kramer A, Sukhotnik I, Shiloni E, Mogilner JG, Advances in short bowel syndrome, updated review. *Pediatric Surg Int.* 2005; 21: 947-53.
2. Oneil AJ, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, *Pediatric surgery.* 15th ed. Philadelphia: Mosby; 1998. 80, pp: 1223-2.
3. Dudrick SJ, Latifi R, Fosnooth DE: Management of the short bowel syndrome. *Surg Clin North Am.* 1991; 71: 625.
4. Thilson MD. Pathophysiology and treatment of short bowel syndrome. *Surg Clin North Am.* 1980; 60: 1273.
5. Goldman CD, Rudloff MA, Ternberg JL. Cimetidine and neonatal small bowel adaptation: an experiment study. *J Pediatr Surg.* 1987; 22: 484.
6. Hyman PH, Everett SL, Harada T. Gastric acid hypersecretion in short bowel syndrome in infants: association with extent of resection and enteral feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986; 5: 191.
7. Besterman HS, Adrian TE, Mallinson CE, Christofides ND, Sarson DL, Pera A, Lombardo L, Modigliani R, Bloom SR. Gut hormone release after intestinal resection. *Gut.* 1982; 23: 854-61.
8. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome. *Clin Perinatol.* 1996;23: 377-86.
9. Levine GM, Deren JJ, Yezdimir E. Small bowel resection: oral intake is the stimulus for hyperplasia. *Am J Dig Dis.* 1976; 21: 542-6.
10. Lentze MJ. İntestinal adaptation in short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr.* 1989; 148: 294-9.
11. Nightingale JM, Kamm MA, van der sijn JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut.* 1996; 39: 267-72.
12. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashizume K, Yuki N, Morotomi M, Tanaka R. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *J of Pediatric Surg.* 2004; 39: 1686-92.

13. Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N. Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome: a novel synbiotics therapy for intestinal failure. *Dig Dis Sci.* 2001; 46: 2010-6.
14. Coşkun T. Probiyotikler. Gülsev Kale, (editors): *Katkı pediatri dergisi.* Ankara: Alp Kitapçılık. 2004; 26: 159-64.
15. Guyton AC. Secretory functions of the alimentary tract. In: Driebelbis D, (editors): *Textbook of Medical physiology.* 7th ed. Philadelphina. WB Saunders Company; 1986. pp: 770-86.
16. Dempsey DT, Ritchie WP. Anatomy and physiology of the duodenum. In: Zuidema GD, Ritchie WP, editors: *Schackelford's surgery of the alimentary tract,* Vol II. Philadelphia. WB Saunders Company; 1996. pp: 24-29.
17. Guyton AC. Movement of foodthrough the alimentary tract. İn: *Textbook of Medical physiology.* 7th ed. Philerdelphia: WB Saunders Company; 1988. pp: 756-65.
18. Siebert JR. Small intestinal length in small infant and children. *Am J Dis Child.* 1980; 134: 593-5.
19. Touloukian RJ , Walker Smith GJ: Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg.* 1983; 18: 720-3.
20. Wilmore DW. Factors correlating with a succesful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr.* 1972; 80: 88-95.
21. Dere F. Abdomino-Pelvik Organlar. İn: *Anatomi.* 2th ed. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi; 1990. pp: 615-30.
22. Schwartz SI editors: *Principles of surgey,* 7th edition. New York. Mc Grawe Hill; pp: 1241-2.
23. Berna RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Gastrointestinal regulation and motility. In: *Physiology* 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. pp: 539-65.
24. Ganong WF. Gastrointestinal secretion and motility. In: *Review of Medical Physiology.* 10th ed. California: Lange Medical Publications; 1981. pp: 380-404.

25. Randlich A, Tyler WJ, Cox JE. Responses of celiac and cervical vagal afferents to infusions of lipids in the jejunum or ileum of the rat. *Am J Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278(1): 34-43.
26. Sullivan GW, Loung LS, Carper HT. Methylxanthines with adenosine alter THF alpha-primed PMN activation. *Immunopharmacology.* 1995; 31: 19 - 29.
27. Wittmann DH, Walker AP, Condon RE. Peritonitis and Intraabdominal Infection. In: Schwartz SI, editors: *Principles of surgery*, 6th Ed. New York. Mc Graw Hill; 1994; p: 1449-83.
28. Sancak B, Cumhur M, Tuncel M, Çelik H. Fonksiyonel Anatomi. In: Sancak B, Cumhur M, editors: *Kalın Barsak*. Ankara: METU Press; 1999. pp: 241-52.
29. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, Mazariegos G, Dvorchik I , Sigurdsson L , Di Lorenzo C, Abu-Elmagd K, J Reyes J. Factor impacting survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 27-33.
30. Howell C, Caldamone A, Snyder H, Ziegler M, Duckett j. Optimal management of cloacal exstrophy. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 365-8.
31. Raffensperger JG. Short gut syndrome. Raffensperger JG (editors): *Swenson's Pediatric Surgery*, 5th Edition. Connecticut, Appleton Lange. 1990; pp. 549-53.
32. Rickham PP, Irving I, Shamrling D; Long term results following extensive small intestinal resection in the neonatal period. *Prog Pediatr Surg.* 1977; 10: 65.
33. Caniano DA, Star J, Ginn-Pease ME. Extensive short bowel syndrome in neonates, Outcome in the 1980's. *Surgery.* 1989; 105:119-24.
34. Galea MH, Holiday H, Carachi L, Kapila. Short bowel syndrome: A collective review. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 592-6.
35. Georgeson KE, Breaux CW Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short- bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1992; 27: 344 -50.
- 36 . Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and children. An overview. *Semin Pediatr Surg.* 2001; 10: 49-55.

37. Georgeson KE, Short bowel syndrome. In O'neil JA, Rowe MI, Grosfeld JL. (editors): *Pediatric Surgery*, Mosby, St Louis, 1998, pp. 1223-32.
38. Dowling RH, Booth CH. Functional compensation after small bowel resection in man. *Lancet*. 1966; 2: 146.
39. Schwartz MA and Maeda K. Short bowel syndrome in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 1985; 32(5): 1265-79.
40. Cortot A, Fleming CR and Malagelada JR. Improved nutrient absorption after cimetidine in short bowel syndrome with gastric hypersecretion. *N Eng J Med*. 1979; 300: 79-80.
41. Goldman CD, Rudloff MA, Temberg JL. Cimetidine and neonatal small bowel adaptation. An experimental study. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 484.
42. Hyman PE, Everett SL, Harada T. Gastric acid hypersecretion in short bowel syndrome in infants. Association with extent of resection and enteral feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5: 191-7.
43. Thilson MD. Pathophysiology and treatment of short bowel syndrome. *Surg Clin North Am*. 1980; 60: 1273-84.
44. Chadwick VS, Modha K, Dowling RH. Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N Engl J Med*. 1974; 289: 172.
45. Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admiran WH. Hypoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. *Gastroenterology*. 1974; 66: 1114-22.
46. Stauffer JQ, Humphreys MH, Weir GJ. Acquired hyperoxaluria with regional enteritis after ileal resection. *Ann Intern Med*. 1973; 79: 383.
47. Williamson RCN. Intestinal adaptation: Structural, functional and cytokinetic changes. *N Eng J Med*. 1978; 298: 1393-402.
48. Dowling RH, Booth CC. Structural and functional changes following small intestinal resection in the rat. *Clin Sci*. 1967; 32: 139-49.
49. Dowling RH. Small bowel adaptation and its regulation. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 74: 53.

50. Sigalet DL, Lees GM, Aheme F, Van Aerde JE, Fedorak RN, Keelan M, Thomson AB. The physiology of adaptation to small bowel resection in pig. *J Pediatr Surg.* 1990; 25: 650-7.
51. Williamson RCN. Intestinal adaptation. Factors that influence morphology. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 21.
52. Thompson JS, Quigley EM, Adrian TE. Smooth muscle adaptation after intestinal transection and resection. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 1760- 7.
53. Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. *Am J Anat.* 1974; 141: 461-79.
54. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle and apoptosis. Common pathways to life and death. *J Cell Biochem.* 1995; 58: 175.
55. Majno G, Loris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. *Am J Pathol.* 1995; 146: 3.
56. Meikrantz W, Schlegel R. Apoptosis and the cell cycle. *J Cell Biochem.* 1995; 58: 160.
57. Williamson RC. Intestinal adaptation (second of two parts). Mechanism of control. *N Eng J Med.* 1978; 298: 1444-50.
58. Lentze MJ. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *Eur J Pediatr.* 1989; 148: 294.
59. Porus RL. Epithelial hyperplasia following massive small bowel resection in man. *Gastroenterology.* 1965; 48: 753.
60. Bristol JB, Williamson RC. Nutrition, operations, and intestinal adaptations. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988; 12: 299.
61. Wolvekamp MJ, Heineman E, Taylor RG, Fuller PJ. Towards understanding the process of intestinal adaptation. *Dig Dis.* 1996; 14: 59-72.
62. Hanson WR, Osborne JW, Sharp JG. Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed. *Gastroenterology.* 1977; 72: 692-700.
63. Helmrath MA, Erwin CR, Shin CE, Warner BE. Enterocyte apoptosis is increased following small bowel resection. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2: 44-9.

64. Falcone RA Jr, Shin CE, Stem LE, Wang Z, Erwin CR, Soleimani M, Warner BW. Differential expression of ileal Na/H exchanger isoforms after enterectomy. *J Surg.* 1999; Res 86: 192-7.
65. Altmann GG, Leblond CP. Factors influencing villus size in the small intestine of adult rats as revealed by transposition of intestinal segment. *Am J Anat.* 1970; 127: 15-36.
66. Bragg LE, Thompson JS, Rikkers LF. Influence of nutrient delivery on gut structure and function. *Nutrition.* 1991; 7: 237-43.
67. Ford WD, Boelhouwer RU, King WW, de Vries JE, Ross JS, Malt RA. Total parental nutrition inhibits intestinal adaptive hyperplasia in young rats. Reversal by feeding. *Surgery.* 1984; 96: 527-34.
68. Hughes CA, Bates T, Dowling RH. Cholecystokinin and secretin prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in dog. *Gastroenterology.* 1978; 75: 34.
69. Levine GM, Deren JJ, Yezdemir E. Small bowel resection. Oral intake is the stimulus for hyperplasia. *Am J Dig Dis* 1976; 231: 441.
70. Williamson RCN, Bauer FLR. Evidence for an enterotropic hormone: Compensatory hyperplasia in defunctioned bowel. *Br J Surg.* 1978; 65: 736.
71. Vanderhoof JA, Park JH, Herrington MK, Adrian TE. Effects of dietary menhaden oil on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *Gastroenterology.* 1994; 106: 94-9.
72. Altmann GG. Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. *Am J Anat.* 1971; 132: 167-77.
73. Menge H. The influence of the food intake on the developing of structural and functional adaptation following ileal resection of the rat. *Gut.* 1975; 16: 468.
74. Williamson RC, Bauer FL, Ross JS, Malt RA. Proximal enterectomy stimulates distal hyperplasia more than bypass or pancreaticobiliary diversion. *Gastroenterology.* 1978; 74: 16-23.

75. Williamson RC, Bauer FL, Ross JS, Malt RA. Contributions of bile and pancreatic juice to cell proliferation in ileal mucosa. *Surgery*. 1978; 83: 570-6.
76. Bass BL, Fischer BA, Richardson C, Harmon JW. Somatostatin analogue treatment inhibits post-resectional adaptation of the small bowel in rats. *Am J Surg*. 1991; 161: 107-12.
77. Thompson JS, Nguyen BL, Harty RF. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. *Arch Surg*. 1993; 128: 385 - 9.
78. Chaet MS, Arya G, Ziegler MM, Warner BW. Epidermal growth factor enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 1035-9.
79. Helmrath MA, Shin CE, Erwin CR, Warner BW. Epidermal growth factor upregulates the expression of its own intestinal receptor following small bowel resection. *J Pediatr Surg*. 1998; 33: 229-34.
80. Helmrath MA, Shin CE, Erwin CR, Warner BW. The EGF/EGF-receptor axis modulates enterocyte apoptosis during intestinal adaptation. *J Surg Res*. 1998; 77: 17-22.
81. Adrian TE. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide Y-Y. *Gastroenterology*. 1985; 88: 1070.
82. Ali-Rachedi A, Varbdell IM, Adrian TE, Gapp DA, Van Noorden S, Bloom SR, Polak JM. Peptide YY(PYY) immunoreactivity is co-stored with glucagon-related immunoreactants in endocrine cells of the gut and pancreas. *Histochemistry*. 1984; 80: 487-91.
83. Besterman H, Adrian TE, Mallinson CN, Christofides ND, Sarson DL, Pera A, Lombardo L, Moligliani R, Bloom SR. Gut hormone release after intestinal resection. *Gut*. 1982; 23: 854-62.
84. Bloom S, Polak JM. The hormonal pattern of intestinal adaptation. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 74: 93-103.

85. Cooper A, Floyd TS, Ross AJ, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short bowel syndrome acquired in infancy: An update. *J Pediatr Surg.* 1984; 19: 711-8.
86. Aldazabal P, Eizaguirre I, Barrena MJ, Garcia-Arenzana JM, Ariz C, Cuadrado E. Bacterial translocation and T-lympocyte population in experimental short bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 1998; 8: 247-50.
87. Alverdy JC, Aoyo E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery.* 1988; 104: 185-90.
88. Kurkchubasche AG, Smith SD, Rowe MI. Catheter sepsis in short-bowel syndrome. *Arch Surg.* 1992; 127: 21-6.
89. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg.* 1998; 228: 518-27.
90. Hyman PE, Garvey TQ, Harada T. Effect of ranitidine on gastric acid hypersecretion in an infant with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985; 4: 316-9.
91. Jacobsen O, Ladefoged K, Stage JG, Jarnum S. Effects of cimetidine on jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1986; 21: 824-8.
92. Schwartz MZ, Kuenzler KA. Pharmacotherapy and growth factors in the treatment of short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2001; 10: 81-90.
93. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288: 373-376.
94. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesized nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988; 333: 664-6.
95. Morris SM jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol.* 1994; 266: 829-39.
96. Thiemeermann C. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in circulatory shock. *Adv Pharmacol.* 1994; 28: 45-79.

97. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide. Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 109-42.
98. Kiechle FL, Malinsky T. Nitric oxide: Biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Pathol.* 1993; 100: 567-75.
99. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329: 2002-12.
100. Kayaalp SO. Nitrik Oksit. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara 2000; 2: 1533-36.
101. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res.* 1996; 33: 181-94.
102. Kinsella JP, Abman SH. Methaemoglobin during nitric oxide therapy with high frequency ventilation. *Lancet.* 1993; 342: 615.
103. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: A novel neuronal messenger. *Neuron.* 1992; 8: 3-11.
104. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1928-49.
105. Vanderwinden JM, Maillery P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Eng J Med.* 1992; 327: 511-5.
106. Mearin F, Mourelle M, Guarner F. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junctions. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23: 724-8.
107. Kaufman HS, Shermak MA, May CA, Pitt HA, Lillemoe KD. Nitric oxide inhibits resting sphincter of Oddi activity. *Am J Surg.* 1993; 165: 74-80.
108. Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Bogers JJ, Bult H, De Man JG, Oosterbosch L. Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 256: 441-7.
109. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature.* 1990; 345: 346-7.

110. Irie K, Muraki T, Furukawa K, Nomoto T. L-NG-Nitro-arginine inhibits nicotine-induced relaxation of isolated rat duodenum. *Eur J pharmacol.* 1991; 202: 285-8.
111. Pique JM, Esplugues JV, Whittle BJR. Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal vasodilatation during acid secretion. *Gastroenterology.* 1992; 102: 168-74.
112. Azuma H, Obayashi S, Hamasaki H, Koyama T, Aso T. Role of endothelium in the human uterine arteries during normal menstrual cycle. *Br J Pharmacol.* 1995; 114: 902-8.
113. Edwards AD. The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 72: 127-30.
114. Türker RK, Kayaalp SO. Eikozanoidler ve diğer otakoidler. İn: Kayaalp SO. Editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara, 2000;2: 1513-33.
115. Kayaalp SO. Gangliyonları stimule ve bloke eden ilaçlar. İn: Kayaalp SO. Editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara, 2000;2: 1225-6.
116. Kayaalp SO. Lokal anestezipler. İn: Kayaalp SO. Editör. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara 2000; 1: 789-803.
117. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Winjkooop I, Arnaud C, Postaire E. Immunity and probiotics. *Immunol Today.* 1999; 20: 387-390.
118. Bengmark S. Pre-, pro and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001;4: 571-9.
119. Guarner F, Malagelda JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 22: 360-6.
120. Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18: 287- 98.
121. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulasyon of human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125: 1401-12.

122. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 361–4.
123. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defence in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17: 755-73.
124. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüero G, Gobbato N. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Science* 1995; 78: 1597–1606.
125. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care.* 2003; 17: 277-283.
126. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. *Current Paediatrics.* 2004; 14: 104–9.
127. Sanders ME. Probiotics:consideration for human health. *Nutr Rev.* 2003; 61: 91-9.
128. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 1142S–6S.
129. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowich JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of rotavirus nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr.* 2001; 138: 361-5.
130. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhea. *Gut.* 2003; 52: 436–7.
131. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut.* 2002; 50: 54–9.
132. Szajewska H, Mrukowich JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 17-25.
133. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol.* 1998; 42: 39-44.
134. Varla O. Immunological effects of probiotics with special referrence to lactobacilli. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 1634-40.

135. Cross ML, Ganner A, Teilab D, Fray LM. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004; 42: 173–80.
136. Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4 T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 695–701.
137. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikeelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29: 342-6.
138. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 179-185.
139. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease, a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357: 1076-9.
140. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi K, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1869-71.
141. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine.* 1995; 13: 310-2.
142. Tamboli CP, Caucheteux C, Cortot A, Colombel JF, Desreumaux P. Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17: 805-20.
143. Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2001; 17: 331-5.
144. Eizaguirre I, Garcia Urkia N, Asensio AB, Zubillaga I, Zubillaga P, Vidales C, Garcia-Arenzana JM, Aldazabal P. Probiotic Supplementation Reduces the Risk of Bacterial Translocation in Experimental Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 699-702.

145. Wilmore DW. Factors correlating with a succesful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr.* 1972; 80: 88-95.
146. Buchman AL. The medical and surgical management of short bowel syndrome. *Med Gen Med.* 2004; 6: 12.
147. Schimpl G, Feierl G, Linni K, Uitz C, Ozbey H, Höllwarth ME. Bacterial translocation in short-bowel syndrome in rats. *Eur J Pediatr Surg.* 1999; 9: 224-7.
148. Eizaguirre I, Aldazabal P, Barrena MJ, Garcia-Arenzana JM, Alcorta M, Ariz C, Candelas S, Tovar JA. Bacterial translocation is favoured by the preservation of the ileocecal valve in experimental short bowel with total parenteral nutrition. *Eur J Pediatr Surg.* 1999; 9: 220-3.
149. Massi M, Ioan P, Budriesi R, Chiarini A, Vitali B, Lammers KM, Gionchetti P, Campieri M, Lembo A, Brigidi P. Effects of probiotic bacteria on gastrointestinal motility in guinea-pig isolated tissue. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 : 5987-94.
150. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (2 Suppl): 430S-436S.
151. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-9.
152. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 54-60.
153. Saavedra J. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (1 Suppl): S16-S18.
154. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children:a systematic review of published randomized, double-blind,placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33 (2 Suppl): S17-S25.

155. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk Formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 288-92.
156. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. Doubleblind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus SF68* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res.* 1989; 17: 333-8.
157. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 439-48.
158. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetto V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal sideeffects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 163-9.
159. De Dios Pozo-Olano J, Warram JH Jr, Gomez RG, Cavazos MG. Effect of a lactobacilli preparation on traveler's diarrhea. A randomized, double blind clinical trial. *Gastroenterology.* 1978; 74: 829-30.
160. Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? *N Engl J Med.* 1995; 333: 1360-1.
161. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus GG* as a Diarrheal Preventive in Travelers. *J Travel Med.* 1997; 4: 41-3.
162. Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M, Hsia T, Gershwin ME. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 1579-85.
163. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome and probiotics: from rationale to clinical use. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21: 697-701.

164. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1231-8.
165. Brigidi P, Vitali B, Swennen E, Bazzocchi G, Matteuzzi D. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol*. 2001; 152: 735-41.
166. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 895-904.
167. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, Matteuzzi D, Campieri M. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 1103-8.
168. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 354: 635-9.
169. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000; 119: 305-9.
170. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1202-9.
171. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004; 53: 108-14.

172. Lesniewska V, Rowland I, Laerke HN, Grant G, Naughton PJ. Relationship between dietary-induced changes in intestinal commensal microflora and duodenojejunal myoelectric activity monitored by radiotelemetry in the rat in vivo. *Exp Physiol* 2006; 91: 229-37.