

## TOTAL PARENTERAL BESLENMEDEN BAĞIMSIZ KISA BARSAK SENDROMU MODELİ (SIÇANLARDA DENEYSSEL ÇALIŞMA)

*Gülnur GÖLLÜ<sup>1</sup>, Mine ŞENYÜCEL<sup>2</sup>, Aydın YAĞMURLU<sup>1</sup>*

### ÖZET

**AMAÇ:** Çocuk yaş grubunda önemli mortalite ve bir morbidite olan kısa barsak sendromu (KBS); geniş barsak rezeksiyonu sonrası, kısalan barsak geçiş zamanı, yetersiz sindirim ve emilimi kapsar. KBS'de oluşan pek çok komplikasyonun hemen her zaman total parenteral beslenmeye (TPB) bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak TPB'den bağımsız da KBS komplikasyonları ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışma ile TPB'den bağımsız oluşturulan KBS modeli oluşturulması planlandı.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Ağırlıkları 180-220 g arasında değişen 37 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçan, sham (n=16) ve kısa barsak sendromu (n=21) gruplarına ayrıldı. Sham grubunda ileoçekal valvin 15 cm. proksimalinden ileum transekte edildi ve rezeksiyon yapılmaksızın uç-uca anastomoz yapıldı. KBS grubunda ise, Treitz bağının 5 cm distali ile ileoçekal valvin 10 cm proksimali arasındaki ince barsaklar, mezenterik damarları ayrılarak, rezeke edildi ve jejunum ve ileum uç-uca tek tek anastomoz edildi. Deneklere eş besleme yapılarak günlük ve daha sonra yedi haftalık ağırlık takibi yapıldı.

**BULGULAR:** KBS grubundaki deneklerin, sham grubuna göre birinci haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı ağırlık kaybı yaşadıkları, zaman içinde ağırlık kazancı olsa bile hiçbir zaman sham grubundakileri yakalayamadıkları ancak yaşamlarını sürdürdükleri görüldü (\*p<0.05).

**SONUÇ:** TPB'den bağımsız oluşturulan bu deneysel model ile sıçanlar yaşatılmakta ve TPB'nin etkileri olmadan karaciğer yetmezliği gibi KBS'nun fizyopatolojisi incelenebilecektir.

**Anahtar sözcükler:** Kısa barsak sendromu, total parenteral besleme, ince barsak

### A Model Of Short Bowel Syndrome Independent of Total Parenteral Nutrition (Experimental Study in Rats)

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Short bowel syndrome (SBS) which causes significant morbidity and mortality in children includes short bowel transit time, inadequate digestion and absorption as a result of intensive intestine resections. Most of the complications in SBS occur as a result of total parenteral nutrition (TPN). However there are some other complications independent of TPN, the aim is to compose a SBS model which is independent of TPN.

**MATERIAL and METHODS:** Two groups of 37 male Wistar Albino rats which have weights of 180-220 g were generated. Sham group contained 16 and SBS group contained 21 rats. In sham group, ileum was transected 15cm proximal to ileocecal valve and end-to-end anastomosis was performed without resection. In SBS group, small intestines between 5cm distal to Treitz ligament and 10cm proximal to ileocecal valve were resected after isolating mesenteric vessels, then end-to-end anastomosis was performed between jejunum and ileum. The rats were fed equally and their weight were followed daily for seven weeks.

**RESULTS:** The rats in SBS group have statistically significant weight loss hence first week when compared to those in sham group. Although they had weight gain in time they couldn't catch up with those in sham group however they continued to survive (\*p<0.05).

**CONCLUSION:** The rats survived in this TPN independent experimental model and it provides evaluation of SBS pathophysiology such as liver failure without the effects of TPN.

**Key words:** Short bowel syndrome, total parenteral nutrition, small intestine

Çocuk yaş grubunda önemli mortalite ve morbidite olan kısa barsak sendromu (KBS); geniş barsak rezeksiyonu sonrası, kısalan barsak geçiş zamanı, yetersiz sindirim ve emilimi kapsar.<sup>1-4</sup> Yirmiyedi-35. gestasyonel haftada 50 cm, 35. haftadan sonra doğanlarda ise 72cm den daha az ince barsak bulunması ya da geniş barsak rezeksiyonunu takiben 1-3 aydan uzun süreli Total Parenteral Besleme (TPB) desteği verilmesi durumunda kısa barsak sendromundan bahsedilir.<sup>1,2,5</sup>

KBS'lu hastalardaki en temel sorun, yetersiz sindirime bağlı olarak malabsorbsiyon gelişmesidir. Sağaltımda yapılmaya çalışılan ise barsak pasajını

yavaşlatarak besinlerin barsak yüzeyi ile daha uzun süreli temasını sağlayarak daha fazla sindirilmesini gerçekleştirmektir.<sup>6-10</sup> Bu hastalardaki bir diğer sorun ise karaciğer yetmezliğidir. Araştırmacılar tarafından karaciğer yetmezliğinin temel nedeni TPB olarak gösterilmiştir.<sup>1,11</sup> Ancak hastalara parenteral beslenme uygulanmasına karşın her hastada kolestaz gelişmez. Diğer yandan damar içi beslenmenin süresi ile kolestazın şiddet ve yaygınlığı arasında doğrudan bağlantı da kurulamamıştır.<sup>12</sup> Bu problemleri anlama ve çözmeye daha fazla deneysel araştırma yapmak gerekmektedir. Bu çalışma ile TPB'den bağımsız oluşturulan KBS modeli oluşturulması planlandı.

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Ankara Güven Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, ağırlıkları 180-220 g arasında değişen 37 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak kısa barsak sendromu (n=12) ve sham (n=14) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Cerrahi işlem öncesi tüm denekler, 12 saat süreyle aç bırakıldı. Kas içine verilen 30 mg/kg ketamin hidroklorür, ve 2 mg/kg ksilazin ile deneklere anestezi uygulandı. Ameliyat öncesi kas içi 50 mg/kg seftriakson ile profilaksi yapıldı. Anestezi sonrası karın bölgesi tıraş edildi ve iyot- alkol solüsyonu ile temizlendi. Çalışma sahası dışındaki alanlar steril koşullarda örtüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Deneğin karın bölgesi tıraş edilip steril boyama sonrası örtülü hali.

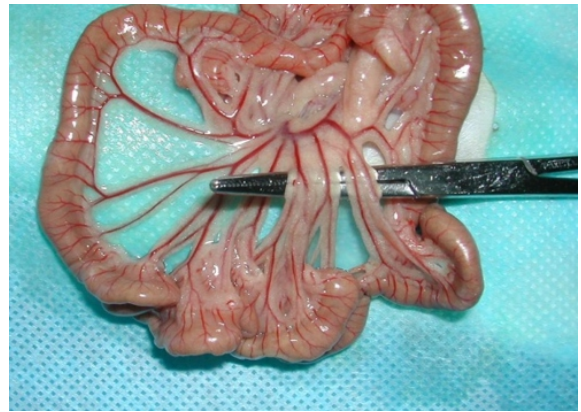
Kısa barsak sendromu grubu;  
Üç santimetrelik karın orta hat kesisi ile girildi (Şekil 2). Treitz bağının 5 cm distali ile ileoçekal valvin 10 cm proksimali arasındaki ince barsakların mezenterik damarlar, vasküler ark korunarak proksimal ve distalden bağlanarak arası kesildi (Şekil 3-6). Barsaklar, 5 cm jejenum, 10 cm ileum bırakılacak şekilde hazırlanarak rezeke edildi (Şekil 7). Böylece ince barsakların %75'i eksize edildi. Jejenum ve ileum, 6/0 poliglaktin ile tek tek uç-uca anastomoz edildi (Şekil 8). Her denek için standart olması amaçlı toplam 8 dikiş konuldu. Periton, fasya, cilt altı 3/0 ipek ile devamlı, cilt de aynı malzeme ile devamlı olarak ayrı bir katman şeklinde kapatıldı. Karın kapatılmadan önce tüm deneklerin karın içine 5 mL steril, pirojen olmayan %0,9 serum fizyolojik, ameliyat sonrası hidrasyon amaçlı verildi.



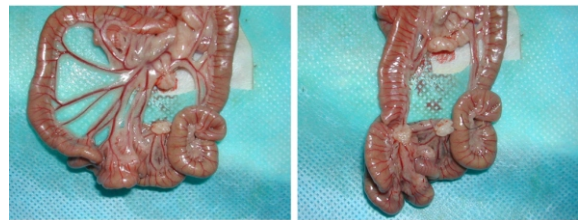
Şekil 2. 3cm'lik orta hat insizyonu.



Şekil 3. İleoçekal valvden 10 cm proksimal kesim.



Şekil 4. İnce barsakların mezenterik damarları.



Şekil 5-6. Mezenterik damarların, proksimal ve distalden bağlanmış ve ayrılmış hali.



Şekil 7. Anastomoz öncesi ince barsaklar.



Şekil 8. Anastomoz tamamlandıktan sonraki görünüm.

Sham grubunda;

Üç santimetrelık karın orta hat kesisi ile girildi. İleoçekal valvin 15 cm. proksimalinden ileum transekte edildi ve rezeksiyon yapılmaksızın 6/0 poliglaktin ile uç-uca anastomoz yapıldı. Her denek için standardizasyonu sağlamak amaçlı toplam 8 dikiş atıldı. Periton, fasya, cilt altı 3/0 ipek ile devamlı, cilt de aynı materyalle devamlı olarak ayrı bir katman olarak kapatıldı. Karın kapatılmadan önce tüm deneklerin karın içine 5 mL steril, pirojen olmayan %0,9 serum fizyolojik ameliyat sonrası hidrasyon amaçlı verildi.

Her iki gruptaki denekler, ameliyat sonrası tek tek kafeslerde tutuldu. Tüm deneklere ameliyattan sonraki ilk 24 saat sadece şebeke suyu, ameliyat sonrası 1. gün 8 g, daha sonra 22 g standart sıçan yemi ve şebeke suyu verilerek eş besleme yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde ilk hafta günlük olarak, daha sonra haftalık olarak tartılarak yedi hafta boyunca ağırlıkları kaydedildi. Hastalanan ve ölen denekler çalışma dışında bırakıldı.

## BULGULAR

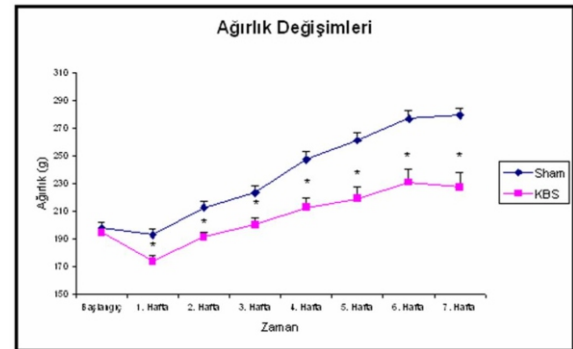
Toplam 37 denek kullanıldı, 21'inde KBS

oluşturuldu. Deneyi sonuna kadar 13'ü tamamladı. KBS grubundaki ölen deneklerde (%38) yapılan otopsilerde, 8 denekten 4'ünde (%19) ölüm nedeni intestinal kaçak ve takip eden karın içi abse gelişimi, 2'sinde (%9,5) kanama ve 2'sinde (%9,5) intestinal iskemii gelişimi olarak saptandı. Sham grubundaki 16 denekten 15'i deneyi tamamladı. Sham grubundaki ameliyat sonrası erken dönemde ölen bir denegin otopsisinde kanama saptandı ve ölüm nedeni olarak düşünüldü.

Hem sham grubunda hem de kısa barsak oluşturulan gruptaki deneklerde barsak ansları arasında minimal yapışıklıklar gözlemlendi, tüm deneklerin karaciğer görünümünde makroskobik özellik izlenmedi. Kesi yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen tüm deneklerde anastomoz bölgesi normal olarak izlendi.

Oluşturulan kısa barsak sendromu, TPB ihtiyacı olmadan kısa barsak sorunlarını simüle eden bir model olarak tasarlandı. Grafikte görülen ağırlık değişimleri incelendiğinde, KBS grubundaki deneklerin, sham grubuna göre birinci haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı ağırlık kaybı yaşadıkları, zaman içinde ağırlık kazancı olsa bile hiçbir zaman sham grubundakileri yakalayamadıkları görüldü (\*p<0.05) (Şekil 9).



Şekil 9. Sham grubu ile KBS grubundaki deneklerin ağırlık değişim grafiği (\*p<0.05).

## TARTIŞMA

Kısa barsak sendromu (KBS), ince barsakların önemli bir bölümünü anatomik ya da fonksiyonel nedenlerle kaybeden hastalarda, kısa geçiş zamanı, yetersiz kalori, protein ve vitamin emilimiyle karakterize, steatore ve elektrolit bozukluklarıyla seyreden klinik tabloyu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu sendrom ince barsak rezeksiyonları sonucu geride yeterli uzunlukta ince barsak kalmaması ya da allerji, vasküler yetmezlik veya aşırı bakteriyel proliferasyon sonucu ince barsak mukozasının zedelenerek fonksiyon kaybına uğraması ile ortaya çıkmaktadır.<sup>4,13,14</sup>

KBS'da birçok hayvan modeli kullanılmış ancak genellikle en rahat ve kolay kullanılacak fare ve

sıçan tercih edilmiştir. Kolayca üretilmeleri ve cerrahiye dirençli olmaları KBS çalışmalarında kolaylık sağlar. Sıçanın fareye göre görece büyük olması nedeni ile barsak anastomozunun daha rahat yapılabileceği düşünülmektedir. Sıçan, pek çok deneysel hayvan modelinde olduğu gibi cerrahiye dirençli, altı kuru kalıp, beslenmesi ve hidrasyonu kontrol altında tutulduğunda KBS gerçekleştirmek için son derece ideal bir deney hayvanıdır. KBS modelleri oluşturulurken sıçan modellerinde tipik olarak %80'den fazla ince barsak rezeksiyonu yapıldığı taktirde, hayvanın hayatını TPB olmadan idame ettirmesi imkansızdır. %50-75'lik barsak rezeksiyonunda hayvan önce KBS'nun bazı klinik sorunlarını göstermekte, ancak kısa bir süre içinde adaptasyonunu tamamlamasıyla KBS'nun herhangi bir klinik sonucu ortaya çıkmamaktadır.<sup>15-19</sup> TPB gereksinimi olmadan KBS bulgularını göstermek için ise %75'lik rezeksiyon yeterlidir.

Ameliyat sonrası erken dönemde kısa barsak sendromlu hastaların besin gereksinimlerinin tümü, enteral beslenmeye başlandıktan sonra da uzunca bir süre kısmen TPB'le karşılanır. KBS'da karaciğer hasarlanmasından sıklıkla TPB sorumlu tutulup genellikle bu konu üzerine yoğunlaşmıştır. İntestinal rezeksiyon yapılan bu olgularda kolestaz ve karaciğer yetmezliği gelişmesini yalnızca damar içi beslemeye bağlamak yeterli değildir. Birincisi bu hastaların tümü TPB ile takip edilmesine karşın hepsinde kolestaz gelişmez. İkincisi TPB süresinin uzunluğu ile kolestazın prevalansı ve ciddiyeti arasında direkt ilişki gösterilememiştir. Ayrıca kolestaz genellikle TPB erken dönemlerinde gelişebilirken, kendiliğinden düzelebilir ve damar içi besleme devam etmesine rağmen tekrarlamayabilir.<sup>12</sup>

## SONUÇ

Bu çalışma ile TPB'den bağımsız olarak karaciğer hasarlanmasını göstermede kısa barsak modeli oluşturularak KBS fizyopatolojinin aydınlatılabileceği gösterildi.

### Bilgi::

Bu çalışma "Kısa barsak sendromunda portal venöz endotoksemisinin karaciğer hasarlanmasına etkileri" Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Proje Müdürlüğü tarafından destekli "2005 08 09 005" nolu proje kapsamında, "Kısa barsak sendromunda karaciğerde ultrastrüktürel değişiklikler ve CD14 ekspresyonu (Sıçanlarda deneysel çalışma)" Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

## KAYNAKLAR

- 1- Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition- associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002;22(2):188-211.
- 2- O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG,

- Caldamone AA. Short- bowel syndrome. *Principles of pediatric surgery*, 2nd ed. Mosby, St Louis, 2004:519-25.
- 3- Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250-69.
- 4- Forchielli ML, Richardson D, Folkman J, Gura K, Lo CW. Better living through chemistry, constant monitoring, and prompt interventions: 26 years on home parenteral nutrition without major complications. *Nutrition* 2008;24(1):103-7.
- 5- Falcone RA, Warner BW. Short- bowel syndrome. In: Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR, editors. *Operative pediatric surgery*. McGraw- Hill, New York, 2003:699-713.
- 6- Goulet O. Short bowel syndrome in pediatric patients. *Nutrition* 1998;14(10):784-7.
- 7- Vernon AH, Georgeson KE. Surgical options for short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2001;10(2):91-8.
- 8- Schwartz MZ, Kuenzler KA. Pharmacotherapy and growth factors in the treatment of short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2001;10(2):81-90.
- 9- Wales PW. Surgical therapy for short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2004;20: 647-57.
- 10- Bonnard A, Staub G, Segura JF, Malbezin S, Dorgeret S, Aigrain Y, Lagausic P. Evaluation of intestinal absorption after longitudinal intestinal lengthening for short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2005;40:1587-91.
- 11- Stanko RT, Nathan G, Mendelow H. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1987;92:197-202.
- 12- Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long -term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:131-7.
- 13- Başaklar AC. Kısa barsak sendromu. In: Başaklar AC, editor. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006:545- 78.
- 14- W u J, Tang Q, feng Y, Huang J, Tao Y, Wang Y, Cai W, Shi C. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long- term follow- up study. *J Pediatr Surg* 2007;42:1372-6.
- 15- Taylor JA, Martin CA, Nair R, Guo J, Erwin CR, Warner BW. Lessons learned: optimization of a murine small bowel resection model. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1018-24.
- 16- Martin CA, Bernabe KQ, Taylor JA, Nair R, Paul RJ, Guo J, Erwin CR, Warner BW. Resection- induced intestinal adaptation and the role of enteric smooth muscle. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1011-7.
- 17- Sukhotnik I, Slijper N, Karry R, Shaoul R, Coran AG, Lurie M, Shiloni E, Mogilner JG. Bombesin stimulates enterocyte turnover following massive small bowel resection in a rat. *Pediatr Surg Int* 2007;23(5):397-404.
- 18- Sukhotnik I, Slijper N, Karry R, Shaoul R, Coran AG, Lurie M, Shiloni E, Mogilner JG. Effect of leptin on intestinal re-growth following massive small bowel resection in a rat. *Pediatr Surg Int* 2006;22(1):9-15.
- 19- Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R, Shehadeh N, Bejar J, Hirsh M, Coran AG. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int*. 2005;21(3):132-137.

**YAZIŞMA ADRESİ**

*Uz. Dr: Gülnur GÖLLÜ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi  
AD, ANKARA, TÜRKİYE*

**E-Posta** : drggollu@yahoo.com

**Geliş Tarihi** : 03.10.2013

**Kabul Tarihi** : 09.10. 2013