

Tıkanma Sarılığı ve Sepsis

OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND SEPSIS

Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ, Dr. Musa DİRLİK, Dr. Süha Aydın

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Tıkanma sarılığı (TS) bir çok klinik sekele yol açabilecek sonuçlar doğuran bir problemdir. Tıkanma sarılığının yol açabileceği klinik problemler böbrek yetmezliği, GI sistem kanaması, koagülasyon bozuklukları, malnütrisyon, sepsis ve yara iyileşmesindeki gecikme olarak görülmektedir. Bunlar içinde sepsis sonuçları itibari ile oldukça ciddi bir problemdir.

Durum Değerlendirilmesi: Tıkanma sarılığı olgularında yapılan cerrahi girişimler Gr(-) endotoksemi ve sepsis riski nedeni ile yüksek oranda morbidite ve mortalite ile birlikte seyretmektedir.

Yöntem: Bu inceleme ve gözden geçirme yazımızda tıkanma sarılığı sepsis ilişkisi literatür desteği altında irdelenmiştir.

Çıkarımlar: Tıkanma sarılığında özellikle Lipopolisakkarid (LPS) antijenlerinin temizlenememesi sonucu bakteriyel translokasyon (BT) ve portal endotoksemi oluşmakta; karaciğerdeki Kupffer hücrelerinin LPS ve diğer antijenleri yeterli oranda temizleyememesi sonucu olay sistemik endotoksemiye dönüşebilmektedir.

Sonuçlar: TS'de sepsis morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir.

Anahtar Kelimeler: Tıkanma Sarılığı, sepsis, lipid peroksidasyonu, lipopolisakkarid antijeni

SUMMARY

Obstructive jaundice (OJ) is an important clinical problem that may lead to serious sequelae. The systemic consequences of obstructive jaundice and hyperbilirubinemia are wound breakdown, sepsis, coagulopathy, gastrointestinal hemorrhage, cardiovascular problems, immunodepression and renal failure. Gram(-) endotoxemia and sepsis are life threatening problems which are seen very frequently in patients with obstructive jaundice (OJ). Systemic endotoxemia developed in OJ is the result of the depression in the clearance of lipopolysaccharide (LPS) and other endotoxins in the portal circulation by Kupffer cells in the liver which are originated as a result of bacterial translocation. The sensitivity of the host to LPS and other endotoxins is increased in OJ and endotoxins become much more harmful in obstructive jaundiced patients than in healthy. To clarify this issue we reviewed the literature and searched the jaundice and sepsis relation.

Keywords: Obstructive jaundice, lipid peroxidation, sepsis, lipopolysaccharide antigen

Tıkanma sarılığı ve sepsis gelişimini daha iyi anlamak için bazı fizyopatolojik gelişmeleri iyi anlamak gerekir. Bunlar şu şekilde sınıflandırılabilir.

Tıkanma Sarılığı-Bakteriyel Translokasyon
Tıkanma Sarılığı-Endotoksemi (LPS)
Tıkanma Sarılığı-Lipid peroksidasyonu

TIKANMA SARILIĞI-BAKTERİYEL TRANSLOKASYON

Gr(-) endotoksemi ve sepsis TS olgularında morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. TS olgularında yüksek insidanslarda bildirilen portal ve sistemik endotoksemi; postoperatif komplikasyonların fizyopatolojisinde endo-

toksinlerin suçlanmasına yol açmıştır. TS'da gelişen endotokseminin nedenleri intestinal lümenin yüksek oranda endotoksin absorpsiyonunun olması ve portal sistemdeki Kupffer hücrelerinin endotoksin temizleme fonksiyonlarının bozulması ile ilgilidir. İnce barsaklarda safra olmadığı zaman mucoza safra tuzları, pigmentleri ve fosfolipidlerden faydalanamaz. Bu maddelerin yokluğunda intestinal endotoksinlerin nötralizasyonu ve eliminasyonu azalmakta, intestinal bakteri popülasyonu artmakta, bakteriyel translokasyona zemin oluşmaktadır. TS'de LPS ve diğer toksinler portal ven yolu ile karaciğere gelmektedir. Fonksiyonları azalmış veya bozulmuş Kupffer hücreleri LPS ve diğer antijenleri elimine edememekte ve sistemik endotoksemiye gidiş ortaya çıkabilmektedir^[1,2,3,4,5,6].

Normal ve sağlıklı koşullarda intestinal mukozal sistem sürekli oral antijen yüküne karşı immünoşüpresif durumdadır. Bu immün tolerans ile ince barsak mukozası oluşabilecek intestinal hasardan ve bakteriyel translokasyondan korunma sağlamaktadır. Normal koşullarda zararsız sekretuar Ig A' ya karşı bir duyarsızlık mevcut olup sistemik dolaşımdaki aynı antijenlere karşı hipersensitivite reaksiyonu oluşmamaktadır^[7,8].

Özellikle antiinflamatuvar sitokinlerden İnterlökin-4 (IL-4), Transforming Growth Factor- β (TGF β) ve İnterlökin-10 (IL-10) bu reaksiyonun oluşmasında, yani immün toleransta etkilidir. Anerji durumunda spesifik T hücreleri ve T helper 2 hücreleri bu immünoşüpresif sitokinleri inhibe etmektedir.

TS'de ekspresyonu artan majör histokompatibilite antijenleri (MHC class II HLA-DR) ince barsaklardaki enterosit ve mukozal immün hücrelerde aktivasyona yol açmaktadır. Bu hücrelerdeki aktivasyonu neyin başlattığı çok açık olmamakla birlikte bakteri, antijen ve endotoksinlerin enterosit ve mukozal immün hücreler ile olan direkt lokal teması etkili olmaktadır. Bu temas ile özellikle T helper hücrelerden TNF- α ve interferon gama (IFN- γ) salgınlamaktadır. TNF- α ve IFN- γ villuslardaki geçiş noktalarında, kavşaklarda (tight junction) permeabiliteyi artırmakta ve ince barsak epitel hücre dizisindeki devamlılığı bozmaktadır. Sonuçta bu hücreler lamina propriyadaki lenfositler tarafından antijenik özellikteki hücre gibi tanınmaktadır. İnce barsak mukozasında başlayan bu immünoinflamatuvar cevap doku hasarına yol açmakta ve ince barsak bariyer fonksiyonu bozulmaktadır^[9,10].

Nieuwenhuijs ve arkadaşları TS'de intestinal sistemdeki "migrating" motor kompleksin (MMC) bozulduğunu, bakteriyel kolonizasyon olduğunu ve translokasyonun arttığını bildirmişlerdir^[11].

Sileri ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TS oluşturulan ratlarda BT ve intestinal mukozal değişiklikleri irdelediler. TS oluşturulan deneklerde BT artmış olarak bulundu. Aynı grup deneklerde intestinal morfolojik değişiklikler ortaya çıktı. TUNEL yöntemi ile yapılan apoptozis incelenmesinde TS oluşturulan deneklerde apoptozisin artmış olduğu görüldü^[12].

Parks ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada TS'de elektron mikroskopisi ile distal ileum mukozasında oluşan değişiklikler incelenmiştir. İncelemede mukozada hafif ve orta dereceli iltihabi infiltrasyon, bakteri invazyonunda artma, desmozomlarda ayrışmalar, enterositlerin sitoplazmalarında vakuolizasyon ve mitokondrilerinde şişme ortaya çıkmıştır^[13].

Kuzu ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmalarında TS olgularında bakteriyel translokasyonun arttığını ve septik komplikasyonlara zemin hazırlayabileceğini belirtmişlerdir. TS grubunda BT gelişme riski %24 iken, elektif cerrahi grubunda bu oran %3.5 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur^[14].

Çakmakçı ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TS+ dışa safra drenajı yapılan bakteriyel translokasyonun, yalnızca TS oluşturulan deneklere göre daha belirgin olduğunu, barsaklarda safra ve bileşenlerinin hiç olmamasının bakteriyel translokasyonu daha fazla artırdığını belirtmişlerdir^[15].

TS-Bakteriyel translokasyon ilişkisi ortaya konulduktan sonra bu problemi önlemeye yönelik çoğunluğu deneysel olmak üzere birçok çalışma yapılmıştır. Aldem ve arkadaşları deneysel bir çalışmada TS'de bakteriyel translokasyonu ve ursodeoksikolik asit, glutamin ve poliklonal immüno-globulinlerin önleyici etkisini araştırmışlardır. BT ve dokulardaki gram dokuya düşen bakteri koloni sayısı, TS grubunda ilaç uygulanan gruplara göre daha yüksek bulunmuştur^[16].

Bir başka deneysel çalışmada deneysel TS modelinde somatostatın analogu olan oktreotid uygulanmasının bakteriyel translokasyon üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre BT'nin önlenmesinde oktreotid etkili bulunmuştur^[17].

Zülfikaroğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel bir çalışmada glutamin, arginin, omega-3 yağ asitleri ve RNA destekli olarak ameliyat önce-

si ve sonrası dönemde verilen enteral immünonüt-risyon ile BT'de azalma, intestinal villüs atrofisin-de azalma saptanmıştır^[18].

Yaptığımız bir deneysel çalışmada TS oluşturu-lan deneklerde ince barsak histopatolojisi ve villüs morfolojisi üzerinde oluşan değişiklikleri ve Antit-rombin-III (AT-III) kullanılmasının etkisini irdele-dik. TS-bakteriyel translokasyon-sepsis yolağında önemli bir yer tutan endotel lökosit aktivasyonunu ve sitokin salınımını önleyen AT-III kullanımının olumlu etkisini saptadık. AT-III'ün lökosit aktivas-yonunu önlemesi, uyardığı vazodilatatör prostog-landinlerin intestinal mikrosirkülasyonda yaptığı değişiklikler ve TNF- α düzeyini azaltması TS-seps-is ilişkisini negatif olarak etkilemektedir^[19].

Akın ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir ça-lışmada TS oluşturulan deneklerde BT gelişimini ve hiperbarik oksijen kullanılmasının önleyici etki-sini araştırdılar. Kısa ve uzun dönem uygulanan hi-perbarik oksijen tedavisi ile gerek ileum, gerekse diğer organlardaki bakteri koloni sayısında belirgin azalma olduğunu gösterdiler^[20].

Ünal ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel ça-lışmada ise granulocyte-macrophage colony sti-mulating factor (GM-CSF) uygulamasının deneysel TS'de bakteriyel translokasyonu önlediği gösteril-miştir^[21].

Bir başka deneysel çalışmada Erbil ve arkadaş-ları Na deoksikolat, laktüloz ve glutamin uygulan-masının TS'de bakteriyel translokasyonu azalttığı-nı bildirmişlerdir^[22].

TIKANMA SARILIĞI-ENDOTOKSEMİ (LPS)

Tıkanma sarılığında oluşan sistemik endotokse-mi ve sepsisin temelinde yatan bir diğer neden bakteriyel translokasyon sonrası portal vene geçen LPS ve diğer endotoksinlerin karaciğer Kupffer hücreleri tarafından temizlenememesidir. TS oluşt-urulan deneklerin ve TS gelişen kişilerin LPS ve diğer toksinlere karşı daha ve duyarlı oldukları ve oluşan endotokseminin normal kişilere göre daha ciddi sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir. TS'de LPS antijenleri BT sonucu karaciğere gelmektedir. Bozulan Kupffer hücre fonksiyonları sonucu LPS ve diğer endotoksinler etkisiz hale getirilmekte ve septik şok benzeri LPS kaynaklı sistemik endotok-semi ortaya çıkmaktadır.

Tıkanma sarılığı-endotoksemi ve TS-lipid pe-roksidasyonu birbiri ile çok içiçedir. TS'de oluşan portal endotoksemi ve LPS kaynaklı sistemik endo-

toksemi aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan serbest oksijen radikalleri salınımı ile oksidatif stresi artırmaktadır. Hücrelerin mitokondrilerinde-ki indirgenmiş glutatyon havuzlarını bozarak pe-roksinitritlerin oluşumunu tetiklemektedir^[23,24]

TS'de LPS kaynaklı endotokseminin başlangı-cında endotel hücreleri, kompleman sistemi, nö-trofil, monositler ve koagülasyon yolları aktive olmaktadır. LPS etkisi ile endotel hücrelerinde en-dojen TNF- α , IL-1 ve IL-6 yapımı uyarılır ve IL-8 sekresyonu başlatılır. IL-8, endotelial bariyerden PMN hücrelerinin transendotelial göçünü regüle eder^[25]. İnflamatuvar sitokinler, PAF (platelet acti-vating factor) ve diğerleri nötrofillerin aktivasyonuna ve göçüne yol açarak doku harabiyetini başla-tırlar. Aktive olmuş nötrofillerden serbest oksijen radikalleri ve diğer sitotoksik ürünler salınırken transendotelial yapışmalar da başlar. IL-8 salgı-lanması hücre adezyon molekülü selektin ekspres-yonu ile birlikte olur ve IL-8 dolaşıma karışarak in-tegrinler vasıtası ile lökositlerin endotel hücreleri-ne sıkıca bağlanmasına imkan verir. Ayrıca, IL-8 subendotelial matrikste toplanarak transmüral ke-motaktik etki yaparlar. Endotel hücreleri sitokinler veya trombin ile uyarıldığında endothelial cell leucocyte adhesion molecule (ELAM) 1 ve intercel-lular adhesion molecule (ICAM) 1 ekspresyonu ya-parlar. Aktive olan endotel hücrelerinden salınan PAF adezyon moleküllerinin hızlı ekspresyonunu sağlar. ELAM-1, PMN ve monositlerin bağlanma-sını sağlar. ICAM-1, IFN- γ , IL-1 ve TNF- α ile ekspresyonu artar ve PMN ve lenfositlerin adezyonunu sağlar. ICAM-2 (ICAM-1 in kısmen homologue), T ve B hücrelerinin endotel hücrelerine bağlanma-sını sağlar. VCAM-1, immüoglobülin yapısında uyarılabilen bir diğer endotel yüzeyi adezyon mo-lekülüdür ve lenfosit ve monositleri bağlar. Uyarı-lan endotel GMP-140 denilen yüzey reseptörünü eksprese eder ve bu da trombositleri bağlar. Bağla-nan trombositler PAF mevcudiyetini artırır. bu da endotel hücrelerinin daha fazla adezyon molekülü ekspresyonu yapmasını hızlandırır. LPS bir taraftan lökosit-endotel aktivasyonu, sitokin ve diğer yola-kları uyarırken diğer taraftan da serbest oksijen radi-kalleri, nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz ve peroksi-nitritlerin ortaya çıkmasına öncülük etmektedir. Sonuçta sistemik iltihabi cevap sendromu, sepsis ve çoğul organ yetmezliği gelişebilmektedir^[26,27,28,29].

Tsuji ve arkadaşlarının yaptığı önemli bir çalış-mada TS oluşturulan deneklerde nötrofil aktivas-

yonunun ve nötrofillerden sitokin ve serbest oksijen radikal üretiminin normal ratlara göre daha fazla arttığını göstermişlerdir^[30].

İto ve arkadaşları TS oluşturdukları deneklerde LPS (1, 10, 100 µg/kg) uygulanması ile karaciğer mikrosirkülasyonundaki cevabı irdemişlerdir. TS grubunda sinüzoidal hücre endotel duvarında lökosit adezyonunda artma, perfüze olan sinüzoid sayısında azalma, sinüzoidal endotel hücrelerde ve hepatik makrofajlarda şişme saptanırken; TS+LPS uygulanan grupta bu inflamatuvar değişiklikler çok daha fazla görülmüştür. Otörlere göre düşük dozdaki LPS uygulanması bile TS'de hepatik mikrosirkülasyonda bozukluğa yol açmakta, sepsis gelişmesine öncülük etmektedir^[31].

TS olgularında gelişen LPS endotoksemisinin yaptığı önemli bir etki de hücrel bir mediyatör ve transkripsiyon faktörü olan NF-κB aktivasyonuna yol açmasıdır. NF-κB başta LPS olmak üzere bazı inflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri ve virüsler tarafından aktive olabilmektedir.

TS'de LPS stimülasyonuna bağlı artan TNF-α ekspresyonu, serbest oksijen radikalleri, PAF; bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB için aktive edici bir uyarıdır. TNF-α'nın tüm hücrelerde ve immüno sitlerde yüzeyde bağlanabileceği 15'e yakın hücre membran reseptörü vardır. Bu reseptörlere bağlanıp aktive olunca spesifik hücrel cevap oluşmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. TNF-α'nın esas olarak 2 tane spesifik transmembran reseptörü bulunmaktadır. TNF-rl ve TNF-rll. TNF-rl apoptozisi, sitotoksitesiteyi, adezyon molekül ekspresyonunu ve NF-κB aktivasyonunu sağlamaktadır. Bir çok hücrede NF-κB hücre sitoplazmasında inhibitör alt ünitesi olan IκB şeklinde bulunmakta ve bu şekilde NF-κB'nin hücre nükleusuna geçişi ve gen ekspresyonu yapması önlenmektedir. Bazı stimuluslar özellikle LPS; IκB'nin fosforilasyonuna ve degradasyonuna yol açmakta, böylece NF-κB hücre nükleusuna geçerek gen ekspresyonunu başlatmaktadır. Transkripsiyon faktörü, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) sarkom hücrelerinde apoptozis'te rol oynayan önemli bir regülatördür. Transkripsiyon faktörü, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) sarkom hücrelerinde apoptoziste rol oynayan önemli bir regülatördür.

TS'de LPS etkisi ile protein tirozin kinaz ve protein kinaz C aktive olmaktadır. LPS etkili TNF-α ve NF-κB aktivasyonu için bu proteinler gereklidir. Bu proteinler ile taşınan hücreler arası sinyal etkile-

şimleri ile gen ekspresyonu yapılabilmektedir^[32,33].

TS'de hepatositler içinde safra asitlerinin birikimi ve artışının söz konusu olduğu bildirilmektedir. Hepatosellüler konsantrasyonu artan glisin hidrofobik mono ve dihidroksi safra tuzlarını konjuge etmektedir. Bu toksik safra asit ve tuzlarının NF-κB aktivasyonuna yol açması ile endotoksemi daha ciddi bir boyuta taşınabilmektedir^[34].

TS-endotoksin ve NF-κB ilişkisi ortaya konulduktan sonra bu problemi önlemeye yönelik çözümlüğü deneysel olmak üzere birçok çalışma yapılmıştır.

Koutelidakis ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada TS ve TS+ laktüloz uyguladıkları deneklerde LPS, TNF-α ve malondialdehit düzeylerini ve sürvi oranlarını karşılaştırmışlardır. Ortalama sürvi TS grubunda 3.08 +/- 0.19 gün iken, TS+laktüloz grubunda 5.36 +/- 0.41 gün bulunmuştur. LPS, TNF-α ve malondialdehit düzeyleri TS grubunda sürekli olarak yüksek kalırken, TS+laktüloz grubunda ise azalma eğilimi göstermiştir^[35].

Yaptığımız deneysel bir çalışmada tıkanma sarılığının nötrofil fagositozunda rol oynayan CD44 ekspresyonunu azalttığını ve GM-CSF'nin azalan bu CD44 ekspresyonunu arttırabileceğini gösterdik. Çalışmamızda TS'de polimorf nüveli nötrofillerin ve makrofajların aktivitesindeki kusurun yanı sıra doğal katil hücre aktivitesinde ve lenfosit fonksiyonlarında azalma nedeniyle GM-CSF tedavisinin, immün sistemin uyarılması amacı ile kullanım alanı bulabileceğini, ancak GM-CSF ile tedavinin lökosit apoptozisinde azalmaya, nötrofil ve makrofaj aktivitesinde artmaya sebep olarak konakçı savunmasında ters etkiler yapabileceğinin akılda tutulması gerektiğini belirttik. Ek olarak, GM-CSF'nin CD44 seviyelerini arttırarak lökosit-endotel hücre etkileşiminde aracı rol oynayabileceğini, tıkanma sarılığında immünolojik ters etkilerinden dolayı dikkatli kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz^[36].

LPS ve iltihabi cevaba olan duyarlılığın artmış olması TS olgularındaki morbiditenin ve mortalitenin ana sebeplerinden biridir. Giacometti ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antimikrobiyal ve antiendotoksin etkileri olan 'IB-367' adlı peptidin etkisini araştırmışlardır. Plazma LPS ve TNF-α düzeyleri, kan ve periton bakteriyel translokasyon düzeyi, mortalite oranları irdelenmiştir. IB-367 ile plazma LPS ve TNF-α düzeylerinde belirgin azal-

ma, bakteriyel translokasyonda belirgin azalma, olurken, hiç mortalite olmamıştır^[37].

Yaptığımız bir deneysel çalışmada TS oluşturulan deneklerde GM-CSF uygulanmasının nötrofil ve makrofajların fagositoz etkinliğini artıran CD32 ve CD34 yüzey antijenlerinin ekspresyonunu artırdığını gösterdik^[38].

Yapılan bir çalışmada TS oluşturulan ratlarda LPS uygulanmasını takiben çok daha fazla hepatosellüler hasar ortaya çıktığı belirtilmektedir. LPS uygulanan TS oluşturulmuş ratlarda hepatosit mitokondriyal fonksiyonlarında azalma ve glutatyon seviyelerinde düşme ortaya çıkmıştır. Otörler intraperitoneal N-Asetil sistein (NAC) ekledikleri denek gruplarında hepatosellüler hasarın azaldığını, mitokondriyal fonksiyonların belirgin oranda düzeldiğini göstermişlerdir^[39].

Kimblings ve arkadaşları malign distal obstrüksiyon ve TS olan 15 klinik olguda yaptıkları çalışmada endoskopik biliyer drenajın endotoksemi üzerindeki etkilerini irdelemişlerdir. Safra drenajı öncesi ve drenaj sonrası 3. haftada inflamatuvar ve bakteriyolojik parametreler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada serum IL-8 ve LPS bağlayıcı proteinler drenaj öncesi yüksek seviyede iken, biliyer drenaj sonrası belirgin oranda düşme göstermiştir^[40]. (IL-8, 113.6'dan 20.7 pg/ml'ye; lipopolisakkarit bağlayıcı protein 24.2 den 16.5 µg/ml' ye gerilemiştir.)

Mc Cullough ve arkadaşları TS oluşturduğu deneklerde IL-1β veya LPS vererek febril cevabi ve anti TNF-α antikor uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. IL-1β verilenlerde ateş düzeyi sham grubu ile anlamlı bir fark göstermez iken, LPS verilen grupta başlangıçta belirgin bir hipotermi gözlenmiştir. LPS'den 2 saat önce anti TNF-α antikor verilmesi ile hipotermi olmamıştır. Otörlere göre TS'de LPS antijenine karşı azalmış bir febril cevap oluşmaktadır^[41].

Hori ve arkadaşları intravenöz ursodeoksikolik asit (UDKA) verilmesinin TS'de gelişecek endotoksemideki önleyici etkisini araştırmışlardır. TS oluşturulan ratlarda fluoresein izotiyosiyanat ile işaretli LPS portal venden verilerek safra ekskresyonu tetkik edilmiştir. UDKA verilen grupta LPS'in safra ile ekskresyonunda artış saptanmıştır. UDKA verilen ratlarda endotoksemiye önleyici etkisini araştırmak için işaretlenmemiş LPS portal venden verilerek periferik plazma konsantrasyonu incelenmiştir. UDKA verilen ratlarda endotoksin konsantrasyonu belirgin oranda düşük saptanmıştır. Çalışmanın sonunda UDKA ile LPS'in hepatositlerden kana olan

transportunun değişmesinin endotoksemiye azalttığı sonucuna varılmıştır^[42].

Menteş ve arkadaşları TS oluşturulan deneklerde LPS uygulanmasının ciddi bir karaciğer hasarına yol açacağını belirtmişlerdir. LPS verilen TS oluşturulmuş deneklerde plazma LPS seviyesinin arttığını, sham grubuna göre daha ciddi karaciğer hasarının ortaya çıktığını bildirmişlerdir. TS oluşturulmuş deneklerde eklenen jejunal kör loop ile ince barsak bakteriyel translokasyonuna zemin oluşturulmuştur. Bu grupta daha ciddi bir karaciğer hasarı gelişmiştir. Bu önemli çalışma ile TS'de endotoksemi ve translokasyon gelişmiş ise daha ciddi bir karaciğer hasarının oluşabileceği gösterilmiştir^[43].

Zhou ve arkadaşları TS'de karaciğer hasarında PAF adlı mediatörün etkisini incelemişlerdir. TS oluşturulan deneklerde karaciğer doku PAF düzeyi normal ratlara göre 6 kat fazla bulunmuştur. TS'de karaciğer Kupffer hücrelerinden fazla miktarda PAF salındığı gösterilmiştir. PAF antagonistleri (BN 52021 ve WEB 2170) ile yapılan tedavi karaciğer doku eikosanoit ve serbest oksijen radikallerinin artışı yavaşlatmıştır^[44].

Fox ve arkadaşları TS'de hepatik makrofajlardaki NF-κB aktivasyon ve modülasyonu ile antioksidan olan alfa tokoferol süksinat ile glukokortikoidlerden deksametazonun terapötik etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada deksametazon ile hepatik makrofajlardaki NF-κB aktivasyonu inhibe edilmiştir. Otörlere göre TS'de; LPS ve TNF-α etkisi ile ortaya çıkabilen hepatik makrofajlardaki NF-κB/ IκB aktivasyonunun önlenmesi karaciğer hasarının ve dolayısı ile sistemik endotoksemisinin önlenmesinde önemli bir aşama olarak karşımıza çıkmaktadır^[45].

Zhong ve arkadaşları yaptıkları yaptıkları genetik çalışmada viral süperoksid dismutaz gen uygulanması ile TS'de gelişen karaciğer hasarını azaltmışlardır. Otörlere göre ve bilindiği üzere TS'de mitokondrielerde oluşan ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri artış göstermektedir. Otörler ratlara TS oluşturmadan 3 gün önce bu bilgiler ışığında, farelerde Ad5P53 (wild type p53 geni taşıyan Adenovirüs) intratümöral enjeksiyonu ile sarkom mitokondriyal Mn-SOD veya sitozolik Cu/Zn-SOD gen taşıyan adenovirüs enjekte etmişlerdir. Gen enjeksiyonu yapılmayan TS oluşturulmuş ratlarda karaciğerde fokal nekroz, apoptozis ve fibrozis gelişirken, özellikle Mn-SOD viral geni uygulanan TS oluşturulmuş ratlarda karaciğer ha-

sarı anlamlı derecede azalmıştır. Yine TS oluşturulmuş ratlarda TNF- α ve NF- κ B aktivasyonu ve sentezi artarken; Mn-SOD viral geni uygulanan TS oluşturulmuş ratlarda bu mediyatörler anlamlı düşük bulunmuştur. Otörlere göre viral süperoksit dismutaz TS'de mitokondriyal SOR ve toksik sitokinlerin oluşumunu bloke ederek karaciğer hasarını azaltmaktadır^[46].

Yaptığımız deneysel bir çalışmada TS oluşturulan deneklerde karaciğer ve dalak retiküloendotelial sistem fonksiyonlarını ve GM-CSF uygulanmasının etkisini irdeledik. TS grubunda hem karaciğer hem de dalakta Tc^{99m} ile işaretlenmiş kolloid tutulumu azalmış iken GM-CSF verilen TS grubunda ise anlamlı olarak kolloid tutulumu ve aktivitesinde artış saptadık^[47]

TIKANMA SARILIĞI-LİPİD PEROKSİDASYONU

TS'de gelişen endotoksemi ve sepsisin önemli bir nedeninin nitrik oksit (NO) üretiminin artışı ve ortaya çıkan oksidatif stres olduğu düşünülmektedir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) ile koruyucu sistemler arasındaki dengenin bozulmasına oksidatif stres denilmektedir. Bu durumda serbest oksijen radikallerine bağlı oluşan bir doku harabiyeti söz konusudur. TS'de safra asitleri ve toksik safra tuzlarının etkisi ile hücre mitokondrisinden serbest oksijen radikalleri salınmakta ve bu da hücre membranında oksidatif harabiyete yol açmaktadır.

TS'de eritrositlerdeki oksidatif kapasite azalmakta, hücre ve dokulardaki oksidatif stresin artışına bağlı olarak eritrosit glutatyon, indirgenmiş glutatyon ve doku glutatyon havuzlarında azalma ortaya çıkmaktadır. TS'de serbest oksijen radikallerinin üretimi artmakta ve antioksidatif kapasite azalmaktadır. NO kaynağı olan nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim ailesi üç izoenzimden oluşmaktadır. Bu enzimler nöronal NOS (nNOS veya NOS 1), indüklenebilir NOS (iNOS veya NOS 2), ve endotelial NOS (ecNOS veya NOS 3) olarak adlandırılır. iNOS normal şartlarda sentezlenmez iken, özellikle LPS, TNF- α , IL-1, IF- γ gibi sitokinlerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Endotoksemi varlığında iNOS kalsiyumdan bağımsız olarak sentezlenmekte ve NO üretimini artırmaktadır^[48,49,50].

Shiomi ve arkadaşları TS oluşturulan deneklerde aşırı bir NO üretiminin olduğunu ve mitokondriyal hasarın ortaya çıkacağını belirtmektedir^[51].

TS'de gelişen oksidatif stres önemli bir apoptozis öncüsü olarak ortaya çıkmaktadır. Oksidatif

streste ortaya çıkan NO serbest oksijen radikallerinden hidroksil radikalleri (OH) ile reaksiyona girerek daha toksik olan peroksinitritlerin (ONOO⁻) oluşmasını sağlamaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve peroksinitritler hücre membran lipidlerinde peroksidasyona yol açmakta, proteinleri denatüre etmekte ve DNA hasarına yol açmaktadır. DNA'da oluşan bu kırılma DNA tamir enzimi olan poli (ADP-riboz) sentetaz (PARS) enziminin aktivasyonuna yol açmaktadır. İskemi, reperfüzyon hasarı ve sepsiste ortaya çıkan oksidatif streste aktive olan PARS enzimi nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)'in hücrese seviyesini düşürmektedir. NAD düşünce hücrese ATP seviyesinde düşmekte, hücrese disfonksiyon ve hücre ölümü ortaya çıkmaktadır^[52,53,54,55,56,57,58,59].

TS'de LPS kaynaklı endotoksemi sonucunda makrofaj, nötrofil ve endotel hücrelerinden iNOS etkisi ile NO üretiminin artacağı belirtilmektedir. Kawamura ve arkadaşları safra yolu obstrüksiyonlarında hepatik doku lipid peroksidasyonlarında artış olduğunu göstermişlerdir^[60].

Topuzlu ve Stahl önemli bir deneysel çalışmada safra infüzyonunu takiben hipovolemi, renal yetmezlik ve natriürezis geliştiğini göstermişlerdir. TS'de atriyal natriüretik peptid denilen bir humoral mediyatörün artarak natriürezis, kaliürezis, periferik vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açtığı belirtilmekte ve bu değişimlerde NO mediyatörünün etkisinin olabileceği düşünülmektedir^[61,62].

TS'de antioksidan savunma sisteminin bozulması ile glutatyon peroksidaz (GSH) aktivitesi azalmaktadır. Üstelik sarılığın ciddiyetine bağlı olarak lipid peroksidasyonu artarken antioksidanların düzeyinin azalacağı bildirilmektedir^[63].

Bomzon ve arkadaşları TS'de safra asitleri ve bilirübinin aynı zamanda renal oksidatif strese ve lipid peroksidasyonuna yol açtığını belirtmektedir. LPS ve safra asitleri SOR ve sitokinlerin etkisi ile renal tubüler ve glomerüler hücrelerde oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Bu şekilde TS'de böbrek yetmezliği ve çoğul organ hasarına gidişi tetiklemektedirler^[64].

TS-lipid peroksidasyonu-PARS ve oksidatif stres ilişkisi ortaya konulduktan sonra bu problemi önlemeye yönelik çoğunluğu deneysel olmak üzere bazı çalışmalar yapılmıştır.

Yaptığımız deneysel bir çalışmada TS'de kan NO seviyelerini ve lökosit-endotel aktivasyonunu önleyen, sitokin seviyelerini ve nötrofil adezyonunu engelleyen Antitrombin-III (AT-III) uygulanması-

nın önleyici etkisi olup olmadığını inceledik. Çalışmamızda TS'de AT-III ile NO düzeylerinin gerilediğini saptadık^[65].

Diğer bir deneysel çalışmamızda LPS ile uyarılmış TS oluşturduğumuz ratlarda lipid peroksidasyonu ve Caspase-3 apoptozis gelişimini ve bir PARS inhibitörü olan 3-Aminobenzamid kullanımının önleyici etkisi olup olmadığını irdeledik. Lipid peroksidasyonunu göstermek için kan ve doku malondialdehid ve ATPaz düzeyini ölçtük. Çalışmanın sonucunda LPS ile indüklenmiş TS'de kan ve doku lipid peroksidasyonunun arttığını, apoptozisin arttığını, 3-AB ile bu olayların önlenemediğini, ancak sistemik endotoksemının yerleştiği TS'de ise 3-AB'nin etkili olmadığını gösterdik^[66].

Vendemiale ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada TS'de hepatik oksidatif hasarı ve safra drenajının olumlu bir etkisi olup olmadığını incelemişlerdir. Karaciğer dokusundaki total glutatyon seviyesi, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid düzeyi 12 hastada incelenmiştir. Bu klinik çalışmada TS'de karaciğer glutatyon ve protein sülfidrillerinin azaldığı, malondialdehid düzeylerinin ise yükseldiği, biliyer drenajı takiben 2 hafta sonra tüm oksidatif parametrelerin düzelmeye başladığı saptanmıştır^[67].

Önemli bir moleküler çalışmada bilirubin etkisine maruz kalan hücrelerde hücre içi sinyallerin artmasına ve DNA hasarına bağlı olarak apoptozisin arttığı, hücre membran devamlılığının bozulduğu ve intrasellüler SOR'lerin arttığı gösterilmiştir^[68].

Hagymashi ve arkadaşları bir antioksidan olan silymarin uygulanmasının TS'de etkisini araştırmışlardır. TS'de artmış doku lipid peroksidasyonu ve azalmış glutatyon redüktaz aktivitesinin silymarin verilmesi ile gerilediği gösterilmiştir^[69].

Cruz ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada melatonin uygulanmasının TS'de gelişen renal oksidatif stresi ve doku lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada TS grubunda doku malondialdehid artarken, antioksidatif kapasiteyi gösteren glutatyon redüktaz, glutatyon transferaz seviyeleri düşmüştür. Ayrıca SOR temizleyici bir enzim olan süperoksid dismutaz seviyeleri TS grubunda düşük bulunmuştur. Melatonin verilmesi ile bu olay tersine döndürülebilmıştır^[70].

Engin ve Atlan'ın yaptığı klinik çalışmada TS da eritrositlerde lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasarın artacağı belirtilmektedir. Olgularda yapılan yan yana koledokoduodenostomiden 4 hafta

sonra eritrositlerdeki lipid peroksidasyonunun ve oksidatif hasarın tamamen rejenere olduğu belirtilmektedir^[71].

Yaptığımız bir deneysel çalışmada TS oluşturduğumuz ratlarda böbrek doku iNOS düzeylerinde artış ortaya çıktı. Sepsis'de ortaya çıkan oksidatif strese kullanım alanı bulan Antitrombin-III kullanılması ile doku iNOS seviyelerinde azalma saptandı^[72].

Son yıllarda N-Asetil sistein; NF-κB aktivasyonunu inhibe edici etkisi olması, süperoksid anyonlarını inaktive etmesi, peroksinitrit oluşmasını engellemesi, PARS aktivasyonunu engellemesi ve PNL'nin inflamasyon bölgesinde endotelde kümelenmesini azaltması gibi etkilerinden dolayı, sepsis ve iskemi reperfüzyon hasar modellerinde kullanım alanı bulmaktadır^[73,74,75,76,77]. TS'de ise oldukça az sayıda çalışmada kullanım alanı bulunmuştur.

Kigawa ve arkadaşları TS oluşturulan deneklerde NAC uygulanmasının hepatik doku akımına etkisini incelemişlerdir. Köpeklerde yapılan çalışmada TS oluşturulan grupta portal kan akım ve karaciğer sinüzoidal mikrosirkülatuar doku akım volümlerinde azalma olurken, NAC uygulanması ile artış saptanmıştır. Otörlere göre NAC, TS oluşan deneklerde karaciğer fonksiyonlarında ve dolaşım volümünde düzelme saptanmıştır^[78].

Pastor ve arkadaşları TS oluşturdukları deneklerde karaciğerdeki antioksidan mekanizmaların korunup korunmadığını değerlendirmişlerdir. TS oluşturulan deneklerde karaciğer glutatyon konsantrasyonlarında azalmalar olduğu, hepatik lipid peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. NAC kullanımı ile antioksidan aktivitenin arttığı, lipid peroksidasyonunun gerilediği ve önlendiği gösterilmiştir^[79].

Bergamini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; LPS ile uyarılan ratlarda, sepsis gelişiminin en önemli mediyatörleri olan NO ve iNOS üretiminin arttığı, LPS öncesi NAC uygulanan deneklerde ise kan NO-Hb seviyelerinde, plazma nitrit/nitrat düzeylerinde, iNOS mRNA ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir^[80].

Holt ve arkadaşları sarılık olgularında gelişen ve sepsis oluşumunda önemli bir basamak olan böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve vazokonstriktör mediyatörlerin etkili olduğunu belirtmektedirler. Yaptıkları deneysel çalışmada NAC, alfa lipoik asit ve tromboksan antagonistleri gibi antioksidanlar vermek sureti ile böbrek fonksiyonlarını

değerlendirmişlerdir. Her 3 antioksidan maddenin de TS'de gelişen lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi önlemek sureti ile böbrek disfonksiyonunu önlediğini göstermişlerdir^[81].

TS'de gelişen oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu karaciğer Kupffer hücrelerinde önemli hasarlar yaparak LPS ve diğer toksinlerin uzaklaştırılmasında etkin çalışmamasına yol açmaktadır. Bu bağlamda antioksidan tedavi deneysel bazda etkili olmaktadır^[82,83].

Çevikel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS oluşturulan ratlarda mannitol uygulanmasının karaciğer glutatyon metabolizmasına etkisi araştırılmıştır. Tc^{99m} ile işaretli glutatyon verildikten sonra tüm vücut ve karaciğer sintigrafileri çekilmiştir. Mannitol karaciğer fonksiyon testleri ve histopatolojik hasar üzerinde olumlu bir etkisi görülmez iken glutatyon tutulumu açısından olumlu etkisi gösterilmiştir^[84].

Sonuç olarak tıkanma sarılığında sepsis; morbidite ve mortalitenin artmasına zemin hazırlayan fizyopatolojik nedenlerin başında gelmektedir. LPS kaynaklı portal ve sistemik endotoksemi, bakteriyel translokasyon, karaciğer Kupffer hücre disfonksiyonu, sitokin ve serbest oksijen yolaklarının aktivasyonu, NO, iNOS ve peroksinitritlerin gelişimi, DNA hasarı, NF-κB ve PARS aktivasyonu, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu TS'de sepsis ve organ hasarına yol açabilecek etkenlerdir.

TS'de, sepsis etyopatogenezindeki sebep ve etkenler belli oldukça, bunları önlemeye yönelik tedavi modaliteleri de deneysel ve klinik alanda kullanım alanı bulmaktadır. Bu önemli konuda yapılacak deneysel ve klinik çalışmaların yeni ufuklar açılmasına ve gelişmelere yol açacağı kesindir.

KAYNAKLAR

1. Plusa S, Webster N, Primrose J. Obstructive jaundice causes reduced expression of polymorphonuclear leucocyte adhesion molecules and a depressed response to bacterial wall products in vitro. *Gut* 1996; 38:784-787.
2. Sheen-Chen SM, Chau P, Harris HW. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *J Surg Res* 1998; 80:205-209.
3. Albertini M, Clement MG, Lafortuna CL, Caniatti M, Magder S, Abdulmalek K, Hussain SN. Role of poly (ADP-ribose) synthetase in lipopolysaccharide-induced vascular failure and acute lung injury in pigs. *J Crit Care* 2000; 15(2): 73-83.
4. Stocum MM, Sitting KM, Specian RD, Deitch EA. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am Surg* 1992; 58: 305-310.
5. Ding JW, Andersson R, Soltestz V, et al. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res* 1994; 57: 238-245.
6. Regan MC, Keane RM, Little D. Postoperative immunological function and jaundice. *Br J Surg* 1994;81:271-273
7. Deitch EA, Sitting K, Li M, Berg R. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990;159:79-84
8. Narioka J, Nishi M, Ogata Y, Kuwahara T, Nakayama H, Tashiro S, Ohnishi Y. Promotion of bacterial translocation by major liver resection in obstructive jaundice in rats colonised predominantly with indigenous *Escherichia coli*. *J Med. Microbiol.* 2002;51(8):687-94.
9. Welsh FKS, Ramsden CW, MacLennan K, et al. Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice. *Crit Care Med.* 1998; 23: 301-07.
10. Kennedy JA, Chements D.B, Kirk SJ, Mc Caigne MD, Erwin PJ. Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice *Br J Surg* 1999;86,628-633.
11. Nieuwenhuijs VB, van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion* 2000; 62(4):255-61
12. Sileri P, Morini S, Sica GS, Schena S, Rastellini C, Gaspari AL, Benedetti E, Cicalese L. Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats. *Dig Dis Sci.* 2002; 47(4):929-34.
13. Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, Pope C, Diamond T. Changes in gastrointestinal morphology associated obstructive jaundice. *J Pathol* 2000; 192(4): 526-32.
14. Kuzu MA, Kale IT, Çol C, Tekeli A, Tanık A, Köksöy C. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46(28): 2159-64.
15. Çakmakçı M, Tırnaksız B, Hayran M, Belek S, Gürbüz T, Sayek İ. Effects of obstructive jaundice and eksternal biliary diversion on bacterial translocation in rats. *Eur J Surg.* 1996; 162(7):573-4.
16. Aldem M, Faruk Gey I K M, Faruk Kökoğlu O, Büyükbayram HI, Hoşoğlu SI, Yağmur Y. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *ANZ J Surg.* 2003;73 (9): 722-6.
17. Türkçapar N, Bayar S, Koyuncu A, Ceyhan K. Octreotide inhibits hepatic fibrosis, bile duct proliferation and bacterial translocation in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 2003;50(51):680-3.
18. Zülfikaroğlu B, Zülfikaroğlu E, Özmen MM, Özalp N, Berkem R, Erdoğan S, Beşler HT, Koç M, Korkmaz A. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *Clin Nutr.* 2003; 22(3): 277-81.
19. Çağlıküleççi M, Dirlik M, Özer İ, ve ark. Antitrombin III uygulanmasının deneysel tıkanma sarılığı modelinde ince barsak histopatolojisi ve villüs morfolojisi üzerine etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 2001;15(3):143-148.

20. Akın ML, Erenoglu C, Dal A, Erdemoğlu A, Elbüken E, Batkın A. Hyperbaric oxygen prevents bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. *Dig. Dis Sci* 2001;46(8):1657-62.
21. Ünal AE, Çevikel MH, Özgün H, Tünger A. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on bacterial translocation after experimental obstructive jaundice. *Eur J Surg*. 2001; 167(5): 366-70.
22. Erbil Y, Berber E, Özarmağan S, Seven R, Eminoğlu L, Çalıış A, Olgaç V, Gürler N. The effect of sodium deoxycholate, lactulose and glutamine on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46-(29):2791-5.
23. Bemelmans MHA, Gouma DJ, Greve JW, Buurman WA. Effect of antitumour necrosis factor treatment on circulating tumour necrosis factor levels and mortality after surgery in jaundiced mice. *Br J Surg* 1993; 80: 1055-1058.
24. Kennedy JA, Clements WDB, Kirk SJ, et al. Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1999; 86: 628-633.
25. O'Neil S, Hunt J, Filkins J, et al. Obstructive jaundice in rats results in exaggerated hepatic production of tumor necrosis factor-alpha and systemic and tissue tumor necrosis factor-alpha levels after endotoxin. *Surgery* 1997; 122: 281-286.
26. Meakins JL, Marshall JC. The gastrointestinal tract: the motor of multiple organ failure. *Arch Surg* 1986; 121: 197-201.
27. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br Surg* 1984; 71:234-8.
28. Scott-Corner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 1994; 57:316-36.
29. Saito JM, Maher JJ. Bile duct ligations in rats induces biliary expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant. *Gastroenterology* 2000; 118: 1157-68.
30. Tsuji K, Kubota Y, Yamamoto S, Yanagitani K, Amoh Y, Takaoka M, Ogura M, Kin H, Inoue K. Increased neutrophil chemotaxis in obstructive jaundice: an in vitro experiment in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14 (5): 457-63.
31. Ito Y, Machen NW, Urbaschek R, McCuskey RS. Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin. *Shock*. 2000; 14 (6):599-604.
32. Shames B, Selzman C, Pulido E, Meng X, Meldrum D, McIntyre R, Harken A, Banerjee A. LPS-Induced NF-κB Activation and TNF-α Release in Human Monocytes are protein Tyrosine Kinase Dependent and Protein Kinase C Independent. *J Surgical Research*. 1999;83:69-74. İnaktif veya istirahat halindeki hücrelerde NF-κB sitoplazmada I kappa B (IκB) grubu proteinlere bağlı olarak inaktif halde bulunur. NF-κB'nin aktif hale gelebilmesi için IκB-NFκB kompleksinin fosforilasyonu gereklidir. Fosforilasyondan sonra IκB hızla parçalanır. Bu parçalanma IκB'nin S32 ve S36 kalıntılarında mutasyon yapılabilirse bloke edilebilir. Bu mutasyona uğramış IκB alfa (IκBαM) her türlü fosforilasyonu indükleyen sinyale rağmen NF-κB'den ayrılamaz ve dolayısı ile apoptozis inhibe edilemez.
33. Shoemaker W. Cellular effectors of the septic process. *Textbook of Critical Care*. 4 Th editions. Saunders. Philadelphia.2000, 523-542.
34. Karin M. The beginning of the end: IκB Kinase and NF-κB Activation. *J Biological Chemistry*. 1999; 274(39): 27339-27342.
35. Koutelidakis I, Papaziogas B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Makris J, Pavlidis T, Giamarellou H, Papaziogas T. Systemic endotoxemia following obstructive jaundice: the role of lactulose. *J Surg Res*. 2003;113(2):243-7.
36. Çağlıküleçki M, Gündoğdu H, özer İ, Dirlik M, Balcı M, Aydın S. Tıkanma Sarılığı Modelinde CD-44 ekspresyonu ve Granülosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör (GM-CSF) Uygulanmasının Etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 2002;16(3):131-136.
37. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Mocchegiani F, D'Amato G, Del Prete MS, Orlando F, Kamysz W, Lukasik J, Saba V, Scalise G. Administration of protegrin peptide IB-367 to prevent endotoxin induced mortality in bile duct ligated rats. *Gut*.2003;52(6):874-8.
38. Çağlıküleçki M, Bayramoğlu E, Özkan H, Gündoğdu H, Bakanay Ş. The effect of Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor on the immune parameters in experimental obstructive jaundice. *Hepato-Gastroenterology* 2001;48:220-223.
39. Nakano H, Fujiwara Y, Kitamura N, Kumada K, Matsumiya A, Sakai H, Hatakeyama T, Yamaguchi M, Jaeck D. Susceptibility to lipopolysaccharide (LPS) of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine. *Eur Surg Res*. 2000;32(3): 148-54.
40. Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut*. 2000;46(5): 725-31.
41. McCullough LK, Takahashi Y, Le T, Pittman QJ, Swain MG. Attenuated febrile response to lipopolysaccharide in rats with biliary obstruction. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*. 2000; 279(1):172-7
42. Hori Y, Ohyanagi H. Protective effect of the intravenous administration of ursodeoxycholic acid against endotoxemia in rats with obstructive jaundice. *Surg. Today*.1997;27(2):140-4.
43. Menteş BB, Tatlıcıoğlu E, Akyol G, Uluoğlu O, Sultan N, Yılmaz E, Çelebi M, Taneri F, Ferahköşe Z. Intestinal endotoxins as co-factors of liver injury in obstructive jaundice. *HPB Surg*. 1996;9(2):61-9
44. Zhou W, Chao W, Levine BA, Olson MS. Role of platelet-activating factor in hepatic responses after bile duct ligation in rats. *Am J Physiol*. 1992;263(5Pt1):587-92.
45. Fox ES, Kim JC, Tracy TF. NF-κB activation and modulation in hepatic macrophages during cholestatic injury. *J Surg Res* 1997; 72(2):129-134.
46. Zhong Z, Froh M, Wheeler MD, Smutney O, Lehmann TG, Thurman RG. Viral gene delivery of superoxide dismutase attenuates experimental cholestasis-induced

- liver fibrosis in the rat. *Gen Therapy*. 2002;9(3):183-91.
47. Çağlıküleççi M, Oruç T, Aydınur K. Tıkanma sarılığı oluşturulan deneklerde GM-CSF uygulanmasının Retikuloendotelial Sistem fonksiyonlarına etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2000; 1(16):33-38.
 48. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1999; 43: 109-142.
 49. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, et al. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: A study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990;98:478-82.
 50. Shieh P, Zhou M, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide occurs later than the onset of the hyperdynamic response during sepsis. *Shock* 13(4); 325-329, 2000.
 51. Shiomi M, Wakabayashi Y, Sano T. Nitric oxide suppression reversibly attenuates mitochondrial dysfunction and cholestasis in endotoxemic rat liver. *Hepatology* 1998; 27: 108-115.
 52. Buttke JM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7-10.
 53. Szabo C, Dawson WL. Role of poly (ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischemia-reperfusion. *TIPS* 1998; 19: 287-298.
 54. Chesrown SE, Monnier J, Visner G, Nick HS. Regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA levels by LPS, IFN- γ , TGF- β , and IL-10 in murine macrophage cell lines and rat peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 15: 126-134.
 55. Shieh P, Zhou M, Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Upregulation of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide occurs later than the onset of the hyperdynamic response during sepsis. *Shock* 2000; 13(4); 325-329.
 56. Fang FC. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J Clin Invest*. 1997;99:2818-2825.
 57. Cuzzocrea S, Mazzon E, De Sarro A, Caputi AP. Role of free radicals and poly (ADP-ribose) synthetase in intestinal tight junction permeability. *Mol. Med.* 2000; 6(9): 766-778.
 58. Taner S, Cinel I, Ozer I, Onde U, Taner D, Koksoy C. Poly(ADP-ribose) synthetase inhibition preserves ileal histology and prevents bacterial translocation in LPS induced sepsis. *Shock* 2001; 16(2): 159-162.
 59. Szabo C, Cuzzocrea S, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxic shock. Importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest*. 1997; 100(3): 723-35.
 60. Kawamura K, Kobayashi F, Kageyama F. Enhanced hepatic lipid peroxidation in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3596-601.
 61. Topuzlu C, Sathl MW: Effect of bile infusion on the dog kidney. *N.Engl J Med*. 1966; 274:760-3.
 62. Valverde J, Martinez R, Pereria JA. Rapid increase in plasma levels of atrial natriuretic peptide after common bile ligation in rabbit. *Ann Surg*.1992; 216: 554-9.
 63. Watchorn T, Mulier B, and Mac Nee W. Does increasing intracellular glutathione inhibit cytokine-induced nitric oxide release and NF- κ B activation. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 157: A889 (Abstract)
 64. Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol*. 1997; 17(6): 549-62.
 65. Çağlıküleççi M, Pata C, Dirlik M, ve ark. Deneysel tıkanma Sarılığı oluşturulan deneklerde Antitrombin III uygulanmasının kan Nitrik oksit düzeylerine etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2001;17(4):226-232
 66. Dirlik M, Çağlıküleççi M, Cinel I, Cinel L, Tamer L, Pata C, Kanık A. The Effect of PARS inhibition on ileal histopathology, apoptosis and lipid peroxidation in LPS induced obstructive jaundice. *Pharmacological Research* 2003;48: 139-149.
 67. Vendemiale G, Grattagliano I, Lupo L, Memeo V, Altomare E. Hepatic oxidative alterations in patients with extra-hepatic cholestasis. Effect of surgical drainage. *J Hepatol*. 2002;37(5):601-5.
 68. Seubert JM, Darmon AJ, El-Kadi AO, D'Souza SJ, Bend JR. Apoptosis in murine hepatoma hepa 1c1c7 wild-type, C12, and C4 cells mediated by bilirubin. *Mol Pharmacol*. 2002;62(2):257-64.
 69. Hagymasi K, Kocsis I, Lugasi A, Feher J, Blazovics A. Extrahepatic biliary obstruction: can silymarin protect liver function? *Phyther Res*.2002;16(1):78-80.
 70. Cruz A. Padillo FJ, Tunez I, Munoz C, Granados J. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001;425(2): 135-9
 71. Engin A, Atlan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia*. 2000;30(2):91-6.
 72. Pata C, Çağlıküleççi M, Cinel L, Dirlik M, et. al. The effect of antithrombin III blood nitric oxide and renal inducible nitric oxide synthase (iNOS) levels in experimental obstructive jaundice. *Pharmacological Research* 2002;47:325-331.
 73. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem* 1988; 263: 17205-8.
 74. Droge W, Pottmeyer-Gerber C, Schmidt H, Nicks S. Glutathione augments the activation of cytotoxic T lymphocytes in vivo. *Immunobiology* 1986; 172:151-6.
 75. Peristeris P, Clark D, Gatti S. NAC and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol*. 1992; 140: 390-99.
 76. Weinbroum A, Kluger Y, Abraham R, Shapira I, Karchevski E, Rudick V. Lung preconditioning with N-acetyl-L-Cysteine prevents reperfusion injury after liver: A dose-response study. *Transplantation*. 2001; 71(2):300-306.
 77. Chan EL, Murphy JT. Reactive oxygen species mediate endotoxin-induced human dermal endothelial NF- κ B activation. *J surg Res*. 2003; 111(1): 120-6.
 78. Kigawa G, Nakano H, Kumada K, Boudjema K, Jaeck D. Improvement of portal flow and hepatic microcirculatory tissue flow with N-acetylcysteine in dogs with obstructive jaundice produced by bile duct ligation. *Eur J Surg* 2000; Jan; 166(1):77-84.
 79. Pastor A, Collado PS, Almar m, Gonzalez-Gallego J. Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats. Effects of N-acetylcysteine. *J Hepatol*. 1997, 27:363-70.

80. Bergamini S, Rota C, Canali R, Staffieri M, Daneri F, Bini A, Giovannini F, Tomasi A, Lannone A. N-acetylcysteine inhibits in vivo nitric oxide production nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 2001; 5:349-60.
81. Holt S, Marley R, Fernando B, Harry D, Anand R, Godiger D. Acute cholestasis- induced renal failure: effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A₂ receptor. *Kidney Int* 1999; 55(1):271-7.
82. Kawada N, Seki S, Inoue M, Kuroki T. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin, and N-acetylcysteine, on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology* 1998, 27:1265-74.
83. Gonzalez-Correa JA, De La Cruz JP, De La Cuesta FS. Effects of S-L methionine on hepatic and renal oxidative stress in an experimental model of acute biliary obstruction in rats. *Hepatology* 1997; 26:121-127.
84. Çevikel H, İçöz H, Yılmaz F, Duman Y, Yüzer Y. Ratlarda deneysel Tıkanma Sarılığı Modelinde Mannitolün Karaciğer Glutasyon Metabolizmasına Etkisi: Sintigrafik Çalışma. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2003; 19(1):28-33.

YAZARLARIN KATKILARININ BELİRLENMESİ

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ

Verilerin elde edilmesi:

Dr. Musa DİRLİK

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Dr. Süha AYDIN

Yazının kaleme alınması:

Dr. Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ

YAZIŞMA ADRESİ

Yazışma Adresi: Mehmet ÇAĞLIKÜLEKÇİ
 Palma 2 Sitesi, A1 Blok. 75. Yıl Lahallesi,
 Kat: 6 No:17
 Mezitli-Mersin 33320
 E-mail: mcaglikulekci@yahoo.com

Kolonik Anastomoz Düzeylerinin Sıvı Faz Mide Boşalma Hızına Etkileri

THE INFLUENCE OF COLON ANASTOMOSIS LEVELS ON LIQUID PHASE GASTRIC EMPTYING RATE

Dr. Ömer GÜNAL¹, Dr. Mustafa DENİZ², Dr. Arif ASLANER¹, Dr. Mustafa SUNGUR²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konuralp, Düzce.

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İstanbul.

ÖZET

Amaç: Değişik seviyelerde yapılan kolon anastomozlarının sıvı faz mide boşalma hızına etkisini araştırmaktır. **Durum Değerlendirilmesi:** Kalın bağırsak ameliyatlarından sonra oral beslenmeye geçilmesi bağırsak hareketlerinin başlaması ile orantılı olarak değişmektedir. Kalın bağırsağın farklı seviyelerinde uygulanan cerrahi işlemin mide hareketlerini farklı oranlarda etkileyeceğini ve hastanın oral alıma geçiş süresini değiştireceğini düşünmekteyiz.

Yöntem: Erişkin 49 Wistar Albino erkek sıçanda "metil sellüloz fenol red" ölçümü ile sıvı faz mide boşalma hızları saptandı. On dört sıçandan oluşan iki ayrı gruba çıkan kolon anastomozu veya kolorektal anastomoz uygulandı. Aynı zamanda sadece laparotomi yapılan "sham-op" (n=14) ve cerrahi uygulanmayan kontrol (n=7) grupları oluşturuldu. Kontrol grubu dışında bütün grupların yarısına (n=7) postoperatif birinci ve diğer yarısına (n=7) postoperatif onuncu günlerde "sıvı faz mide boşalma hızı testi" yapıldı.

Çıkarımlar: Postoperatif birinci günde mide boşalma oranları kolorektal anastomozda %34.9±1.5, çıkan kolon anastomozunda %50.9±5.2 ve sham grubunda %58.3±4.5 idi. Postoperatif onuncu günde mide boşalma oranları çıkan kolon anastomozunda (%72.5±2.1) ve sham grubunda (%69±1.8) kontrol seviyesine (%71.5±5.7) geri döndü. Kolorektal anastomoz grubunda ise kontrol grubu seviyesinin hala altında (%49.9±7.8) olduğu izlendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda kolorektal anastomozun çıkan kolon anastomozuna göre sıvı faz mide boşalmasında gecikmeye yol açtığı gözlemlendi. Kolon anastomozunun anastomoz seviyesine bağlı olarak mide boşalma hızında değişiklik oluşturduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kolon, anastomoz, rektum, mide boşalması

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effect of colonic anastomoses at different levels on liquid phase gastric emptying rate.

Initiation of oral feeding after colorectal surgical procedures depends on the beginning of bowel movements. We hypothesize that surgical procedures which are performed at different colonic levels, may affect gastric motility and may alter the oral feeding starting time.

Liquid phase gastric emptying rates of 49 adult male Wistar Albino rats were measured with methyl cellulose phenol red test. Two groups of 14 rats underwent ascending colon or colorectal anastomosis. We also studied a sham-op group (n=14) with laparotomy only and a control group (n=7) with no surgery. Half of each group underwent gastric emptying test on postoperative first (n=7) or tenth (n=7) days.

The gastric emptying rates on the first postoperative day were (34.9±1.5%), (50.9±5.2%), and (58.3±4.5%) in colorectal anastomosis, ascending colon anastomosis, and sham-op groups, respectively. While gastric emptying rates returned to the control group levels (71.5±5.7%) on postoperative tenth day, in ascending colon anastomosis (72.5±2.1%) group and sham-op (69±1.8) group, it was still significantly lower in colorectal anastomosis

(49.9±7.8%) group compared to the control group level.

This study shows that colorectal anastomosis causes a delay in liquid phase gastric emptying rate compared to ascending colon anastomosis. Our findings also imply that the influence of colonic anastomosis on gastric emptying rate appears to be related to the site of colonic anastomosis.

Keywords: Colon, anastomosis, rectum, gastric emptying.

Postoperatif bakımdaki en önemli konulardan birisi oral beslemeye erken başlanmasıdır. Mide boşalma hızı oral beslenme sonrasında gastrointestinal motilitenin belirgin bir göstergesidir. Postoperatif hastalarda geçikmiş mide boşalması gastrointestinal semptomlara yol açabilir. Kolorektal distansiyonun mide boşalma zamanında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir^[1]. Güllüoğlu^[2], trinitrobenzen sülfonik asitle kolit tablosu oluşturduğu sıçanlarda mide boşalmasının geciktiğini bildirmiştir. Ülseratif kolitin gastrointestinal motiliteyi azalttığı gösterilmiştir^[3]. Cerrahi ve genel anestezi de bir dereceye kadar mide boşalma oranında gecikmeye yol açar. Müller^[4], değişik tipteki abdominal cerrahi sonrası bağırsak geçiş zamanındaki artışın başlıca mide geçiş hızındaki artışa bağlı olduğunu iddia etmiştir. Farklı kolonik cerrahi girişimlerde kimyasal ve mekanik olarak zararlı uyarıcı maddeler mide boşalmasında gecikmeye sebep olabilir. Kolonun değişik seviyelerdeki anastomozları mide motilitesinde farklı etkilere yol açabilir. Çalışmamızda, değişik kolon seviyelerinde yapılan izole kolon anastomozlarının mide boşalma hızına etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tıp fakültesi "etik kurul" onayı alınarak yapılmıştır. Kırk dokuz erişkin Wistar Albino sıçan eşit olarak 7 gruba bölündü. Kontrol grubunda (KG; n=7) ameliyat yapılmadı. Sham-Op grubunda (SG; n=14) sadece laparotomi uygulandı. Çıkan kolon anastomozu (ÇKA; n=14) ve kolorektal anastomoz (KRA; n=14) yapılan her grubun yarısına erken postoperatif dönemde (SG-1, ÇKA-1, KRA-1) ve kalan diğer yarısına (SG-2, ÇKA-2, KRA-2)-mide boşalmasına anestezi ve cerrahinin etkisinin kaybolduğu-geç postoperatif dönemde mide boşalma testi yapıldı.

Anestezi ve cerrahi: Oda sıcaklığında tutulan ve cerrahiden 12 saat öncesine kadar standart pellet diyet ve suyla beslenen sıçanlara intraperitoneal ketamin (100 mg/kg) anestezisi ve lokal alan

dezenfeksiyonunu takiben orta hat laparotomisi uygulandı.

Çıkan kolon anastomozu (ÇKA): Çıkan kolon çekumun 1 cm distalinden iki parçaya kesilerek ayrıldı ve 5/0 polipropilen kontinü dikiş ile darlık oluşturulmadan tekrar anastomoz edildi.

Kolorektal anastomoz (KRA): Anal sınırın 2 cm üzerinde kolorektal anastomoz yapıldı. Önce ikkiye ayrılan sigmoid ve rektum uçları tekrar 5/0 polipropilen kontinü dikiş ile anastomoz edildi.

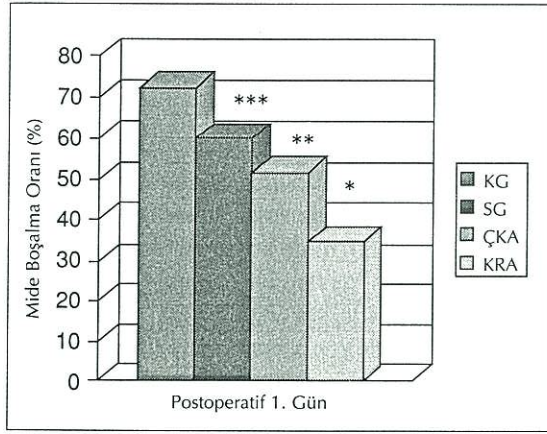
Mide Boşalma Testi: Test literatürde tarif edildiği gibi uygulandı^[2]. Sıçanlara hafif eter anestezi altında polietilen orogastrik tüp ile 1.5 ml metilselüloz ve fenol red boyası karışım solüsyonu verildi. Bir saat uyanık beklendikten sonra sıçanlar dekapite edilip pilor ve kardiyaları klemlenerek mideler çıkarılmıştır. Mide %0.9'luk tuzlu suda çalkalanıp temizlenmiştir. Küçük parçalara kesilen mide 100 ml 0.1 N NaOH içine konulmuş 30 saniye homojenize (Janke & Kunkel IKA-Labortechnik, Ultra-Turrax T-25) edilmiştir. Homojenatın 60 dk oda ısısında çökmesi beklenmiştir. Süpernatanın 5 ml'si alınarak içine 0.5 ml %20'lik (Ağırılı: Hacim) Trikarboksilik Asit (TCA) eklenmiştir. 2800 rpm'de 20 dk santrifüj edildikten sonra süpernatın alınarak 4 ml 0.5 N NaOH'e eklendi. Elde edilen solüsyonun absorbans spektrofotometrede (Spectrophotometer, Pharmacia LKB-Ultrospec III) 460 nm'de okunmuştur. İki hayvan standart absorbans hesaplanması için boya uygulamasının hemen ardından öldürüldü.

Mide Boşalma Oranı (MBO) (%)= 1- Deney grubun absorbans / Standart absorbans.

İstatistiksel Analiz: Değerler ortalama±standart hata olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırılmalar ANOVA testi ile yapıldı. Post-hoc Tukey-Kramer testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Kontrol grubunun MBO'su %71.5(5.7 idi. Postoperatif birinci gün MBO'ları dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdi (p<0.0001, F=11.206, Df=3). Post-hoc testinde



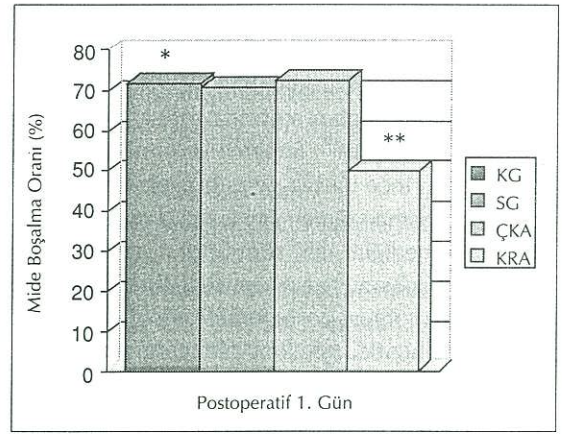
Şekil 1. Postoperatif 1. gün mide boşalma oranları
 * KG (Kontrol Grubu) - KRA (Kolorektal Anastomoz) arası karşılaştırma, $p < 0.05$
 ** KG - ÇKA (Çıkan Kolon Anastomozu) arası karşılaştırma, $p < 0.05$
 *** KRA-SG (Sham-op Grubu) arası karşılaştırma, $p < 0.05$

KG-1/KRA-1 ($p < 0.001$), KG-1/SG-1 ($p < 0.05$) ve KRA-1/SG-1 ($p < 0.05$) grupları MBO'ları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi (Şekil 1). Sham grubunun MBO'su postoperatif birinci gün 58.3 ± 4.5 ve postoperatif onuncu gün 69 ± 1.8 idi. Postoperatif onuncu gün MBO'ları dört grup arasında anlamlı farklılık göstermekte idi ($p < 0.05$, $F = 4.415$, $Df = 3$). Post-hoc ikili karşılaştırmalarda KG-2/KRA-2 ($p < 0.05$) ve KRA-2/ÇKA-2 ($p < 0.05$) grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Kontrol ve sham gruplarının hem birinci gün ve hem de 10. gün MBO'larında belirgin bir fark bulunmadı. ÇKA grubunun postoperatif birinci günündeki MBO (50.9 ± 5.2 , $p < 0.05$) belirgin olarak kontrol grubundan azdı, ancak postoperatif onuncu gün normale döndü (72.5 ± 2.1). KRA grubunun postoperatif birinci gündeki kontrol grubuna göre anlamlı azalmış olan MBO (34.9 ± 1.5 , $p = 0.001$) (Şekil 1) postoperatif onuncu günde (49.9 ± 7.8 , $p < 0.05$) (Şekil 2) hala gecikmiş olarak izlendi.

KRA-1'in MBO değeri, ÇKA-1'in MBO değerinden anlamlı olarak ($p < 0.05$) düşük idi. KRA-1 grubunun MBO'su, SG-1 grubundan azdı. ÇKA-2 ve SG-2 gruplarının MBO'ları ($p > 0.05$) arasında da anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

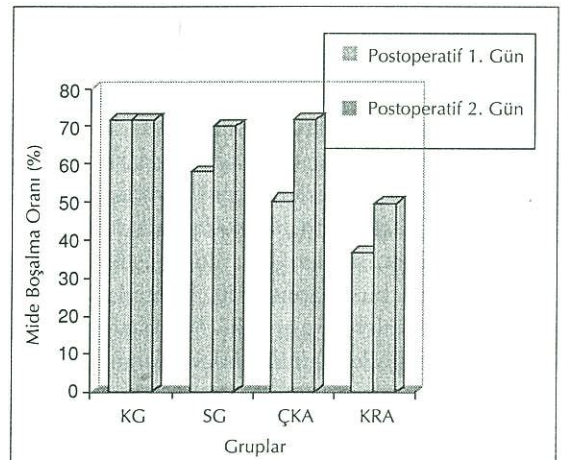
TARTIŞMA

Gastrointestinal cerrahi sonrası gastrointestinal sistemin geçiş hızının araştırılması geniş bir araştır-



Şekil 2. Postoperatif 10. gün mide boşalma oranları.
 * KG (Kontrol Grubu) - KRA (Kolorektal Anastomoz grubu) arası karşılaştırma, $p < 0.05$
 ** KRA-ÇKA (Çıkan Kolon Anastomozu Grubu) arası karşılaştırma, $p < 0.05$

ma konusudur. Mide boşalması ve gastrointestinal geçiş zamanının çalışılması gastrointestinal motilite hakkında değerli bilgiler verir. Müller^[4], mide cerrahisi sonrası mide geçiş zamanındaki artışın, kolesistektomi ve apendektomi yapılan hastalarda ise sağ kolondaki geçiş zamanındaki uzamanın, tüm gastrointestinal geçiş zamanında artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışma değişik ameliyat tiplerinin gastrointestinal motilitede değişen derecede etkileri olduğunu gösterir. Çalışmamızda, ince barsak ve kolonun geçiş zamanını incelememiş olmamıza rağmen erken postoperatif dönemde geciken MBO'nun SG-2 ve ÇKA-2 gruplarında pos-



Şekil 3. Postoperatif günlerdeki MBO'ların gruplar içindeki bir ve ikinci günler arası değişimi.

toperatif onuncu günde normal değerlere döndüğünü gördük. Sağ hemikolektomi ardından ileokolik geçişin değerlendirildiği bir çalışmada ise kontrol ve çalışma grupları arasında hiçbir fark bulunmadığı görülmüştür^[5]. Soper^[6] kolonun alınmasının ardından ince barsak geçiş hızında belirgin bir azalma olmasına rağmen sıvı faz mide boşalma hızının değişmediğini ileri sürmüştür. Çalışmamızda kolon rezeksiyonu yapmamakla birlikte kolon anastomozu sonrası postoperatif birinci günde mide boşalma hızında gecikme olduğunu bulduk. Bu gecikme sham-op ve ÇKA gruplarında postoperatif onuncu günde kontrol seviyesine geri döndü. KRA grubunun mide boşalma hızı ise postoperatif onuncu günde hala düşüktü. Bu bulgular bize değişik seviyelerdeki kolon anastomozlarının mide boşalma hızında farklı etkileri olduğunu düşündürdü.

Değişik tip gastrointestinal cerrahi tekniklerin mide boşalması üzerine değişik etkileri olduğu önceki çalışmalarda belirtilmiştir^[4,7]. Cerrahi sonrası mide boşalmasıdaki gecikmeye anestezi de katkıda bulunabilir^[8]. Sham-op grubunun MBO'sunda postoperatif birinci günü anestezi veya laparotomiden kaynaklanabilecek bir gecikme görüldü. Bu gecikme onuncu günde ortadan kalkmış idi. ÇKA'nın postoperatif birinci gün MBO'yu sham grubundan daha fazla azaltmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. Öte yandan, KRA grubunun mide boşalma hızı postoperatif birinci gün sham grubundan belirgin olarak azdı ($p < 0.05$). KRA grubunun gecikmiş MBO'su postoperatif onuncu gün sham grubunun MBO seviyesine yükselmedi (%49.9±7.8 ile %69±1.8; $p < 0.05$). Bu durum kolonun değişik bölümlerinin yapısal veya sinirsel ileti farklılıklarından kaynaklanabilir. Csendens ve arkadaşları^[9], akalazyalı hastalarda gastrointestinal sistemin değişik bölümlerindeki Auerbach pleksus sayılarının farklı olabileceğini ileri sürmüştür. Bu araştırmacılar katı gıdaların boşalmasını değerlendirmiştir. Mide, jejunum ve kolondaki Auerbach pleksuslarındaki ortalama gangliyon nöron sayılarıyla mide boşalması arasında bağlantı bulamamışlardır. Bununla birlikte, kolonun bölümleri arasındaki Auerbach pleksus sayısındaki değişiklikleri değerlendirememişlerdir.

Besin alımı sonrası mide boşalması nöronal ve hormonal faktörlerle ayarlanır^[10]. Buna rağmen her iki yolun nasıl etki gösterdiği tam açık değildir. Köpeklerde yapılan bir çalışmaya göre tek doz endotoksinin bolus olarak verilmesi sıvı faz mide bo-

şalmasını azaltmış ve barsaklardaki geçiş zamanını iki gün süreyle uzatmıştır^[11]. Çalışmamızda postoperatif onuncu günde dahi normal düzeyine gelmeyen MBO'ı kolonun bakteri yükünün çoğunluğunu taşıyan bölgesi olan kolorektal segmentte yapılan anastomoz grubunda izlenmiştir. Kolorektal anastomoz sırasında veya sonrasında meydana gelen endotoksemi, mide boşalmasının uzamasına yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada intravenöz 200 µg/kg endotoksin verilmesinin üçüncü gününde köpeklerde sıvı içeceklerin MBO'ları taban seviyelerine geri döndürmüştür^[11]. Çalışmamızın konusu bu ilişkiyi araştırmak olmadığı için bu ayrı bir araştırma konusudur. Değişik bölgelerdeki kolon anastomozlarına yanıt olarak gelişen MBO'daki değişikliklerin bir diğer açıklaması da farklı kolon segmentlerinin değişen kompliyansları olabilir. Çekum ve çıkan kolonun genişleme kapasitesi, rektum ve sol kolona oranla daha fazladır. Kolorektal distansiyonun mide boşalma hızını azalttığını düşünecek olursak; kolorektal segment düşük kompliyansı sebebi ile paralitik ileus sonucu gelişen distansiyona daha duyarlı olabilir. Bunun değerlendirilmesi için ileri çalışmalar yapılmalıdır. Kolonun farklı segmentlerde bütünlüğünün bozulması mide boşalma oranı üzerinde değişik etkiler oluşturmaktadır. Bu da değişik kolon segmentlerinde yapılan cerrahi girişimler sonrası oral beslenmeye geçişin farklı zamanlarda yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; kolorektal anastomozlar mide boşalma zamanında gecikmeye yol açmaktadır. Çıkan kolon anastomozunun mide boşalma hızına belirgin bir etkisi izlenmemiştir. Değişik seviyelerdeki kolon anastomozlarının mide boşalma hızlarında oluşturduğu bu farklı etkilerin tam mekanizması bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Gue M, Junien JL, Bueno L: The kappa agonist fedotazine modulates colonic distension-induced inhibition of gastric motility and emptying in dogs. *Gastroenterology* 1994; 107:1327-1334.
2. Gulluoglu BM, Kurtel H, Gulluoglu MG, Yegen C, Aktan AO, Dizdaroglu F, Yalin R, Yegen BC: Role of endothelins in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Digestion* 1999; 60: 484-492.
3. Rao SS, Read NW: Gastrointestinal motility in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;172: 22-28.
4. Müller JM, Denis P, Weber J, Fouin-Fortunet H, Pasquis P, Seyer J: Postoperative gastrointestinal transit. Re-

- sults of the measurement of segmental transit times. Gastroenterol Clin Biol 1985; 9: 417-421.
5. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Brown ML, Haddad AC, Thomforde GM: Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. Gastroenterology 1992; 103: 794-799.
 6. Soper NJ, Orkin BA, Kelly KA, Phillips SF, Brown ML: Gastrointestinal transit after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis or ileostomy. J Surg Res 1989; 46: 300-305.
 7. Hocking MP: Postoperative gastroparesis and tachygastria-response to electric stimulation and erythromycin. Surgery 1993; 114: 538-542.
 8. Tweedle D, Nightigale P: Anesthesia and gastrointestinal surgery. Acta Chir Scand Suppl 1989; 550:131-139.
 9. Csendez A, Smok G, Braghetto I, Gonzales P, Henriquez A, Csendez P, Pizurno D: Histological studies of the oesophagus, stomach, jejunum, and colon in patients with achalasia of the oesophagus: correlation with gastric acid secretion, presence of parietal cells and gastric emptying. Gut 1992; 33: 150-154.
 10. Beglinger C: Effect of cholecystokinin on gastric motility in humans. Ann N Y Acad Sci 1994; 23: 219-225.
 11. Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS: Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. J Surg Res 1995; 58: 90-95.

KATKIDA BULUNANLAR

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:
Dr. Ömer GÜNAL, Dr. Mustafa SUNGUR

Verilerin elde edilmesi:
Dr. Ömer GÜNAL, Dr. Mustafa SUNGUR

Verilerin analizi ve yorumlanması:
Dr. Ömer GÜNAL, Dr. Mustafa DENİZ

Yazının kaleme alınması:
Dr. Ömer GÜNAL, Dr. Arif ASLANER

İstatistik Değerlendirme:
Dr. Ömer GÜNAL

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Ömer GÜNAL
Hukukçular Sitesi, B-1 Blok,
Daire: 5, Yenilevend- 80620-İSTANBUL.
Fax: +90 380 4115725
Tel: +90 532 2942442
e-mail: gunal@ibu.edu.tr