

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DENEYSEL İLEUSDA İNDOMETASİN KULLANIMININ
İNTESTİNAL PERMEABİLİTE VE BAKTERİYEL
TRANSLOKASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

123888

Dr. N. Arda DEMİRKAN

123888

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Attila TÖRÜNER

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
UZMANLIK TEZİ

2002 ANKARA

ÖNSÖZ

“Deneyisel İleusda İndometasin Kullanımının İntestinal Permeabilite ve Bakteriyel Translokasyon Üzerine Etkileri” isimli bu deneysel çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji, Mikrobiyoloji, Patoloji, Bioistatistik ve Nükleer Tıp Anabilim Dalları’ nın katkıları ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’ında gerçekleştirilmiştir.

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Attila TÖRÜNER olmak üzere tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri, asistan ve personeline yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. N. Arda DEMİRKAN
Eylül 2002 Ankara

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2 - 18
GEREÇ VE YÖNTEM	19 - 30
BULGULAR	31 - 40
TARTIŞMA	41 - 49
SONUÇ	50
ÖZET	51 - 52
KAYNAKLAR	53 - 59

GİRİŞ VE AMAÇ

Mekanik intestinal obstrüksiyonlar eskiden beri cerrahinin önemli problemlerindendirler. Tedavi yöntemleri tartışılmakta ve hastalara en uygun tedavi planını belirleyebilmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İleri yaş gruplarında intestinal obstrüksiyonlara daha sık rastlanılmakta, ancak cerrahiye ait morbidite ve mortalite de aynı oranda artmaktadır. Bu nedenle cerrahi için uygun zamanı belirlemek ve gereksiz cerrahi girişimleri engellemek son derece önemlidir. Özellikle karın içi yapışıklıklar nedeni ile oluşan intestinal obstrüksiyonlarda erken cerrahi tedavinin mi, yoksa konservatif yöntemlerle hastaların izlenmesinin mi daha uygun olduğu sıklıkla tartışılmaktadır (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8).

Amacımız mekanik intestinal obstrüksiyonlarda bakteriyel translokasyon, intestinal permeabilite ve barsağın yapısının bozulmasını antiinflamatuvar ilaçlar ile önleyerek, cerrahi girişime kadar hastayı ölüme götüren komplikasyonlardan korumaktır. Böylece konservatif tedaviye alınan veya ameliyat edilecek olan hastalarda yapılan ameliyat hazırlıkları süresince hipovolemik şok ve sepsis gelişmesinin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada İntestinal obstrüksiyonlarda non-steroid antiinflamatuvar ilaçların, bakteriyel translokasyon, intestinal permeabilite ve histopatolojik değişiklikleri nasıl etkiledikleri ortaya konulacaktır.

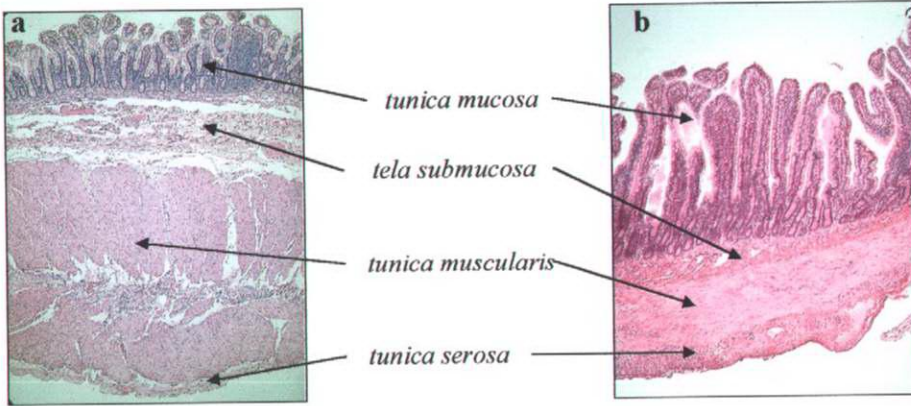
GENEL BİLGİLER

İNTESTİNAL SİSTEM:

İnce Barsaklar:

Anatomi: İnce barsaklar gastrointestinal sistemin duodenumdan çekuma kadar olan kısmını oluşturular. Canlıda uzunluğu 4-5 m kadardır. Pilorda Treitz ligamanına kadar olan retroperitoneal kısmı *duodenum* oluşturur, intraperitoneal kısım ise proksimalde *jejunum* (% 40) ve distalde *ileum* (%60) tarafından meydana getirilir. İnce barsakların beslenmesini *A. mesenterica superior* un dalları sağlar.

Histoloji: İnce barsağın duvarı *tunica mucosa*, *tela submucosa*, *tunica muscularis*, ve *tunica serosa* olmak üzere dört tabakadan oluşur. İnce barsağın mukoza tabakası bir kat üzerine dizilmiş silindirik epitel hücreleri ile örtülmüştür. Hücrelerin altında fibröz dokudan yapılmış lamina propria ve bunun altında ince bir kas tabakası (*lamina muscularis mucosae*) yer alır. Bu kas tabakası mukozal hareketleri sağlar. İnce barsağın iç yüzünde *plicae circulares* adında mukoza plakları, *villi intestinales* adında çıkıntılar ve intestinal lenf nodları yer alırlar (Resim 1.a ve Resim 1.b).



Resim 1.a. ve Resim 1.b. İleum dokusunun histolojik yapısı

Fizyoloji: İnce barsakların temel işlevi sindirim ve emilimdir. Parçalanmış besin maddeleri, sıvılar, mide karaciğer ve pankreas salgıları ince barsağa ulaşır. Günlük volümü 9 L yi bulan sıvıların 1-2 L dışında tamamı sindirim sisteminde emilir. Sıvılar en fazla jejunumdan olmak üzere pasif difüzyon ile emilir. K^+ pasif difüzyon ile emilirken, Ca^{++} ve Na^+ aktif transport, Cl^- ise Na^+ sayesinde oluşan gradient yardımı ile emilir. Yağlar pankreatik lipaz ile parçalandıktan sonra safra asitleri ile birleşerek mukoza hücrelerine girerler. Karbonhidratların emilimi tükrük ve pankreas amilazı ile parçalandıktan sonra gerçekleşir. Proteinler midede gastrik asit ve pepsin, sonra da ince barsaklarda pankreatik enzimler ile parçalandıktan sonra emilirler. Yağda eriyen vitaminler yağların oluşturduğu miçel yapısına girerek, suda eriyen vitaminler ise pasif difüzyon ile emilirler. B_{12} vitamini intrinsek faktör ile birleşerek terminal ileumdan emilir. C vitamini, folik asit ve tiamin aktif transport ile emilir. Demirin emilimi ise Fe^{+2} ye indirgendikten sonra gerçekleşir.

İnce barsak kontraksiyonları segmental ve peristaltik olmak üzere iki tiptir. Barsak içeriğinin ileri hareketini sağlayan peristaltik hareketler daha çok sirküler kaslar aracılığı ile gerçekleşir. İnce barsak hareketleri parasempatik uyarılar ile artarken, sempatik uyarılar ile inhibe edilirler.

Kolon:

Çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere beş bölümden oluşur. Uzunluğu 130-150 cm kadardır. Kalın barsağın duvarı *tunica mucosa*, *tela submucosa*, *tunica muscularis* ve *tunica serosa* olmak üzere dört tabakadan oluşmuştur. Kalın barsağın da mukoza tabakası silindirik epitel hücrelerinden oluşmuştur. Kolon *A. mesenterica superior*, *A. mesenterica inferior* ve *A. iliaca interna* nın dalları ile beslenir. Kolonun parasempatik innervasyonu splenik fleksuraya kadar *N.vagus*, daha aşağı kısımlarda ise S_2 , S_3 ve S_4 den gelen dallar tarafından sağlanır. Parasempatik uyarılar kolonun motor innervasyonunu sağlarlar. Sempatik sistem kolonun arteriyel dolaşımını düzenler.

Kalın barsağın en önemli görevi intestinal atıkların biriktirilip taşınması ve konsantrasyonudur. Kolonun absorpsiyon kapasitesi 1-2 L kadardır. Cl⁻, Na⁺ ve su kolonda aktif olarak emilir. Kolon mukozası potasyum ve bikarbonat sekrete edebilir. Kolon özellikle hareketlerinin yavaş olması nedeni ile bakteriyel flora olarak sindirim sisteminin diğer bölümlerinden çok daha zengindir (5), (9).

İLEUS:

Tarihçe:

İntestinal obstrüksiyonlarda eski çağlardan beri çeşitli tedavi yolları denenmiştir. Hippocrates' in intestinal obstrüksiyonların teşhis ve tedavisinden bahsettiği bilinmektedir. Praxagoras (M.Ö. 350) enterokütanöz bir fistül oluşturarak intestinal obstrüksiyonlarda cerrahi tedavi yollarına başvurmuştur. Oral olarak pasajı sağlamak amacıyla cıva ve kurşun verilmesi, ağrıyı azaltmak için opium derivelerinden yararlanılması ve barsakların elektrik ile uyarılması denendiği bilinen medikal tedavi yöntemleridir. Etkili yaklaşımlar ise 20. yüzyılın başlarında şekillenmeye başlamıştır. Günümüzde intestinal obstrüksiyonlarda tedavinin ana prensiplerinden biri intravenöz sıvı replasmanı haline gelmiştir. 1930 larda distansiyonun azaltılmasına yönelik intestinal tüp uygulamaları, 1950 lerde ise antibiyotik uygulamaları tedavi yöntemleri arasında yerlerini almışlardır (5), (6), (10).

Cerrahi, anestezi ve radyoloji bilim dallarındaki gelişmeler, antibiyotik tedavileri, iv. sıvı replasmanı ve intestinal dekompresyon şeklinde tedavi planlarının yerleşmesi ile intestinal obstrüksiyonlara ait mortalite giderek azalmıştır (11). Buna karşın acil cerrahi hastalarının yaklaşık % 20 sini intestinal obstrüksiyonlar oluşturduğundan halen cerrahlar için önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Mortalite halen %5-20 arasındadır (5), (6).

Etyoloji:

Gastrointestinal içeriğin distale doğru hareketinin engellenmesi ile intestinal obstrüksiyon meydana gelir. Lümen içerisindeki mekanik tıkanıklıklar ya da intestinal kasların paralizisi (*paralitik ileus*) bu patolojik tabloyu oluşturabilir. İntestinal obstrüksiyonların en başta gelen nedeni eski cerrahi girişimler nedeni ile oluşan yapışıklıklardır. Kolon obstrüksiyonlarının en sık rastlanan nedeni ise neoplazmalardır (4), (5), (6).

İleusların Sınıflandırılması:

1. Basit mekanik tıkanma
2. Strangülasyonlu ileus
3. Striksiyon (kapalı lup)

Mekanik obstrüksiyonlar: **1. İntramural nedenlerle meydana gelen obstrüksiyonlar:** İntusisepsiyonlar, büyük safra taşları, feçes, mekonyum, bezoarlar ve parazitler lümen içerisinde tıkanıklığa neden olabilirler. **2. Mural nedenlerle meydana gelen obstrüksiyonlar:** Atreziler, stenozlar, imperfore anüs, duplikasyonlar ve Meckel divertikülü mekanik obstrüksiyona neden olabilen konjenital patolojilerdir. Ülseratif kolit, Crohn, divertiküller gibi inflamatuvar olayların yanısıra radyasyona bağlı striktürler ve endometriozis de mekanik obstrüksiyon yapabilirler. Neoplastik olaylar da sıkça rastlanan mekanik obstrüksiyon nedenlerindedir. Volvuluslar da barsak anslarının kendisi etrafında dönmesi ile intestinal obstrüksiyona neden olabilirler ve barsak dokusunun kanlanması ciddi biçimde etkileyebilirler. **3. Ekstramural nedenlerle meydana gelen obstrüksiyonlar:** Yapışıklıklar nedeni ile oluşan bantlar barsaklar üzerinde baskıya ya da istenmeyen kıvrımlara neden olabilirler. Karın duvarı fıtıklarının boğulmaları, mekanik ince barsak obstrüksiyonlarının ikinci sırada en çok karşılaşılan nedenidir. İnguinal, femoral, umbilikal ve insizyonel fıtıklar en fazla sıklıkla mekanik barsak obstrüksiyonlarına neden olurlar. Daha önceden geçirilen operasyonlar ve inflamatuvar olaylara bağlı olarak meydana gelen

yapışıklıklar ince barsak obstrüksiyonlarının en başta gelen nedenleridir (5), (6). Mezentere ait konjenital anormallikler veya cerrahi nedenlerle oluşan defektler de internal fıtıklara neden olabilirler (Tablo 1).

Paralitik ileus: Çeşitli nöral, humoral ve metabolik nedenlerle ortaya çıkabilir. İntestinal motiliteyi inhibe eden refleks mekanizmalar nedeni ile barsaklarda distansiyon olur. Üreter gibi diğer organların distansiyonu da refleks olarak intestinal motiliteyi azaltabilir. Vertebra kırıkları, retroperitona ait kanamalar ve travmalar da paralitik ileusa neden olabilirler. Peritonitler, hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri ve intestinal iskemi de düz kas kasılmalarını etkileyerek motiliteyi azaltırlar (12).

Tablo 1. İntestinal obstrüksiyonların meydana geliş nedenlerine göre sınıflandırılması

İntestinal Obstrüksiyonlar
<p>A. Barsak Lümeninin Mekanik Nedenler ile Tıkanması:</p> <p><i>Intramural Nedenler:</i> Mekonyum, intususepsiyonlar, safra taşları, feçes, mekonyum, bezoarlar</p> <p><i>Mural Nedenler:</i> Konjenital: Atrezi ve stenozlar, inperfore anüs, duplikasyonlar, Meckel divertikülü Travmatik: İnflamatuvar: Crohn hastalığı, divertiküller, kronik ülseratif kolit Neoplastik: Diğer: Radyoterapi, endometriozis vb.</p> <p><i>Ekstramural Nedenler:</i> Yapışıklıklar ve bantlar Fıtıklar Dışardan bası yapan kitleler: Neoplazmalar, abseler, hematomlar, anormal anatomik oluşumlar vb. Volvulus</p>
<p>B. Yetersiz Peristaltik Hareketler:</p> <p><i>Nöromusküler Problemler:</i> Megakolon Paralitik ileus: İntestinal distansiyon, peritonitler, retroperitoneal lezyonlar, elektrolit dengesizlikleri, toksinler vb. Spastik ileus</p> <p><i>Vasküler Tıkanmaya Bağlı Nedenler</i></p>

Fizyopatoloji:

İntestinal mukozadan sıvıların net hareketi intestinal lümeden kana olan hareket (*absorbsiyon*) ile kandan lümeneye olan hareketin (*sekresyon*) farkına eşittir. İnce barsaklarda meydana gelen mekanik obstrüksiyonlar proksimalde sıvı ve gaz birikimi nedeni ile distansiyona neden olurlar. Öncelikle etkilenmeye başlayan obstrüksiyonun proksimalinde kalan barsak kesimidir. Barsak hareketlerinde değişiklikler görülmeye başlar. Artan barsak hareketleri darlık ya da tıkanıklığı aşmaya çalışır, ödemin artmasına neden olur. Proksimal tarafta barsak duvarında ödem arttıkça refleks mekanizmalar ile obstrüksiyonun distalinde kalan barsaklar giderek hareketsiz ve sessiz bir hal alırlar.

Oral olarak alınan sıvılar, sindirim sistemi salgıları ve intestinal gazlar nedeni ile distansiyon giderek artar. Tükrük, gastrik sekresyonlar, safra ve pankreatik sıvılar midenin önemli bir absorpsiyon kapasitesine sahip olmaması nedeni ile ince barsaklarda birikir. İntestinal gazlar yutulan hava, bikarbonatın nötralizasyonu ile açığa çıkan CO₂, ve bakteriyel fermantasyonlar sonucunda oluşur. Normal şartlarda peristaltik hareketler ile rektum ve anüs yolu ile dışarı atılırken, mekanik obstrüksiyonların proksimalinde birikirler. Nitrojen intestinal mukoza tarafından emilemez. Bu nedenle de intestinal obstrüksiyon halinde lümen içerisinde biriken gazların en önemli kaynağı yüksek nitrojen içeriği (% 70) nedeni ile yutulan havadır (Tablo 2). Barsak lümeni içerisinde açığa çıkan CO₂ gazı ise mukozadan emilimi mümkün olduğu için distansiyon oluşumunda fazla etkisi yoktur.

Tablo 2. İntestinal gazların içeriği.

İntestinal Gazların İçeriği	
Nitrojen	% 70
Oksijen	% 12
Karbon dioksit	% 8
Hidrojen sülfid	% 5
Amonyak ve aminler	% 4
Hidrojen	% 1

Mekanik obstrüksiyonlarda 1920 lere kadar ölümlere barsaklarda birikerek emilimi artan toksik maddelerin neden olduğu düşünülürdü. Sonraki yıllarda asıl temel problemin sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha da iyi anlaşılmıştır. Distansiyonun asıl nedeni absorpsiyonun azalmasıdır. Refleks mekanizmalar ile kusma olabilir. Tablo ilerledikçe dehidratasyona yol açmaktadır. Sıvı kaybının metabolik etkileri obstrüksiyonun yeri ve süresine göre değişmektedir. Treitz bağına yakın olan proksimal obstrüksiyonlar distaldekilere göre daha sık kusmalara ve daha az distansiyona neden olurlar. Proksimal ince barsak obstrüksiyonları sıvı, Na⁺, Cl⁻, H⁺, K⁺ kaybı ile birlikte dehidratasyon, hipokloremi, hipokalemi ve metabolik alkalozu neden olurlar. Distalde meydana gelen obstrüksiyonlar ise daha çok miktarda sıvı kaybına neden olurlar (5), (6), (10).

Obstrüktif ileus, hastalarda ciddi dehidratasyona yol açmaktadır. %5 ile %35 arasında ise mortaliteye neden olabilmektedir (13), (14). Bu derece sıvı kaybına neden olan fizyopatolojik mekanizmalar üzerine çalışmaların yoğunlaşmış olmasına karşın halen açıklığa kavuşturulamayan noktalar da vardır. İnflamasyon sırasında sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar da açığa çıkmaktadır (15). Prostaglandinler, histamin ve serotonin bunların belli başlıcalarındandır (16), (17). Bu ajanların bir kısmının, intestinal net sıvı sekresyonunu arttırıcı etkileri insanlar ve diğer memelilerde gösterilmiştir (18), (19), (20). Sıvı ve elektrolit kaybının büyük bir bölümü barsak duvarı içerisine olur. Ödemli barsak anslarının varlığı laparotomi yapıldığında da açıkça görülebilmektedir. Serozal yüzden sıvı akışı serbest peritoneal sıvı birikimine neden olur. Barsak duvarı ve periton boşluğuna olan sıvı-elektrolit kaybı mekanik obstrüksiyonun süresi ve meydana gelen venöz konjesyon ile doğrudan ilgilidir (21).

Mekanik obstrüksiyonlarda sıvı ve elektrolit kaybı temelde **1) barsak lümeni içerisine, 2) ödemli barsak duvarına, 3) serbest olarak periton boşluğuna, 4) kusmalar ve nazogastrik entübasyon ile meydana gelir** . Dehidratasyona oligüri, azotemi ve hemokonsantrasyon da eşlik eder. Sıvı kaybı devam ederse taşikardi, düşük santral venöz basınç ve düşük kardiyak output nedeni ile hipotansiyon ve

hipovolemik şok meydana gelebilir. Karın içi basıncının artışı, venöz dönüşün azalmasına ve diaframın yükselmesi nedeni ile solunum problemlerine yol açar.

Normal şartlarda ince barsaklar çok az bakteri içerirler, ancak obstrüksiyonlarda bakteriler hızla çoğalırlar (3), (22). Hastalık tablosundan tamamen bakteriler sorumlu değildir. Ancak yapılan çalışmalar mekanik ince barsak obstrüksiyonlarında canlı barsak dokusundan bakteriyel translokasyon gerçekleştiğini göstermiştir (22), (23). Bir noktadan sonra barsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması ile, bakteriyel translokasyon artmaktadır. İntestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyonun artması özellikle yoğun bakım hastalarında yaşamı tehlikeye sokmaya başlar (24). Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (25).

Barsağın mezenter veya mezokolon etrafında dönmesi ile arteriyel, venöz ve lenfatik akımın durması, nekroz ve gangren oluşmasına *strangulasyon* denir. Strangülasyon oluşan segment içerisine kan ve plazma dolmaya başlar. Venöz tarafı ilgilendiren olaylarda kan ve plazma kaybı arteriyel olaylara göre daha fazladır. Strangulasyon sonucunda barsaklarda perforasyon olur ve peritonit hali meydana gelir.

Klinik Bulgular:

İntestinal obstrüksiyonlar genellikle kendilerin karın ağrısı ve kusma ile belli ederler. Proksimal obstrüksiyonlarda kramplar 3-5, distal obstrüksiyonlarda ise 10-15 dakikada bir tekrarlarlar.

Kramplar şeklinde karın ağrıları, bulantı ve kusma, kabızlık ve distansiyon ileusun kardinal belirtileridir. Hipovolemi tedavi edilmezse tablo renal yetmezlik, dolaşım yetmezliği, şok ve ölüme kadar ilerleyebilir. Karın muayenesinde hassasiyet vardır. Blumberg belirtisi pozitifdir. Ateş, taşikardi ve lökosit varlığı

barsağın histolojik canlılığının tehlikeye girmeye başladığını düşündürmelidir. Bu aşamada kramplar hainde olan, zor lokalize edilen karın ağrısı sürekli ve yaygın bir hal almaya başlar. Karında distansiyonun varlığı kolaylıkla farkedilir. Artmış barsak sesleri ilerleyen dönemde azalır ve kaybolur (5), (6), (10).

Laboratuvar Bulguları:

Mekanik barsak obstrüksiyonları 7-8 litreye varan sıvı kaybına neden olabilir. Hemokonsantrasyon, hiponatremi, hipokalemi, kan üre ve kreatinin düzeyinin artışı genelde ilk laboratuvar bulgularıdır. Proteinüri ve asetonüri görülebilir. Genellikle metabolik asidoz oluşmasına karşın gastrik sıvıların aşırı kaybı bazen metabolik alkalozda da neden olabilir. Diafram hareketlerinin karındaki distansiyondan etkilenerek solunumu bozması nedeni ile karbondioksit retansiyonu ve respiratuar asidoz oluşabilir (5), (6).

Lökosit sayısı 15000-20000/mm³ e kadar yükselebilir. Kan amilaz düzeyinde de yükselme görülebilir (5), (6).

İleusta Cerrahi Tedavi Prensipleri:

Öncelikle hastanın oral gıda ve sıvı alımı kesilir. İntestinal obstrüksiyon nedeni ile başvuran hastalarda tam kan değerlerinin yanısıra geniş bir biokimyasal inceleme gerçekleştirilmelidir. Sıvı replasmanına vakit geçirilmeden başlanmalı ve dekompresyonu sağlamak için nasogastrik tüp yerleştirilmelidir. Hastanın yaşı ve genel durumu da göz önüne alınarak santral venöz kateter yerleştirilmelidir. Böylece santral venöz basıncın monitörizasyonu da sağlanarak sıvı tedavisi daha etkili bir biçimde yapılabilir. Genelde azalmış olan idrar volümü düzeltildikten sonra özellikle potasyum eksikliği düzeltilmelidir. Asit baz dengesizlikleri de düzeltilmelidir.

Özellikle enterik bakterilere karşı etkili olan antibiyotik tedavisinin intravenöz yolla planlanması yerindedir. Hastanın cerrahi bir girişime de hazırlandığı düşünülerek antibiotik seçimi yapılmalıdır. Normal şartlarda intestinal mukozayı aşamayan bakterilerin distandü ve iskemik barsaklardan dolaşıma geçebileceği unutulmamalıdır. Strangülasyon varlığında temel tedavi prensipleri uygulanmaz ise mortalite % 25 e kadar varabilmektedir (5), (6), (10).

Cerrahi Tedavi:

İvedili cerrahi girişime karar verilmiş ise vakit geçirilmeden destek tedavisini takiben hasta derhal ameliyat edilmelidir. İntestinal obstrüksiyonlarda cerrahi tedavi yaklaşımını asıl belirleyen altta yatan nedendir. Uygulanan girişimler beş ana grupta toplanabilir:

1. Boğulmuş bir fıtığın tamiri, yapışıklıkların açılması, dönmüş barsak anslarının detorsiyonu gibi barsağı açmadan uygulanan girişimler.
2. Safra taşı, parazit, bezoar gibi tıkanıklık nedeninin enterotomi ile ortadan kaldırılması.
3. Karın içi temiz ise strangülasyon, nekroz, tümör perforasyonu gibi durumlarda rezeksiyon ve sağlam barsak uçlarının anastomozu yapılabilir.
4. Rezeksiyonu mümkün olmayan tümör vb. durumlarda sağlam kısımlar arasında geçişi sağlayacak (by-pass) anastomozlar oluşturulabilir.
5. Anastomoza elverişli olmayan durumlarda proksimal uçların karın duvarına ağızlaştırılması işlemi tercih edilmelidir (5), (6), (10).

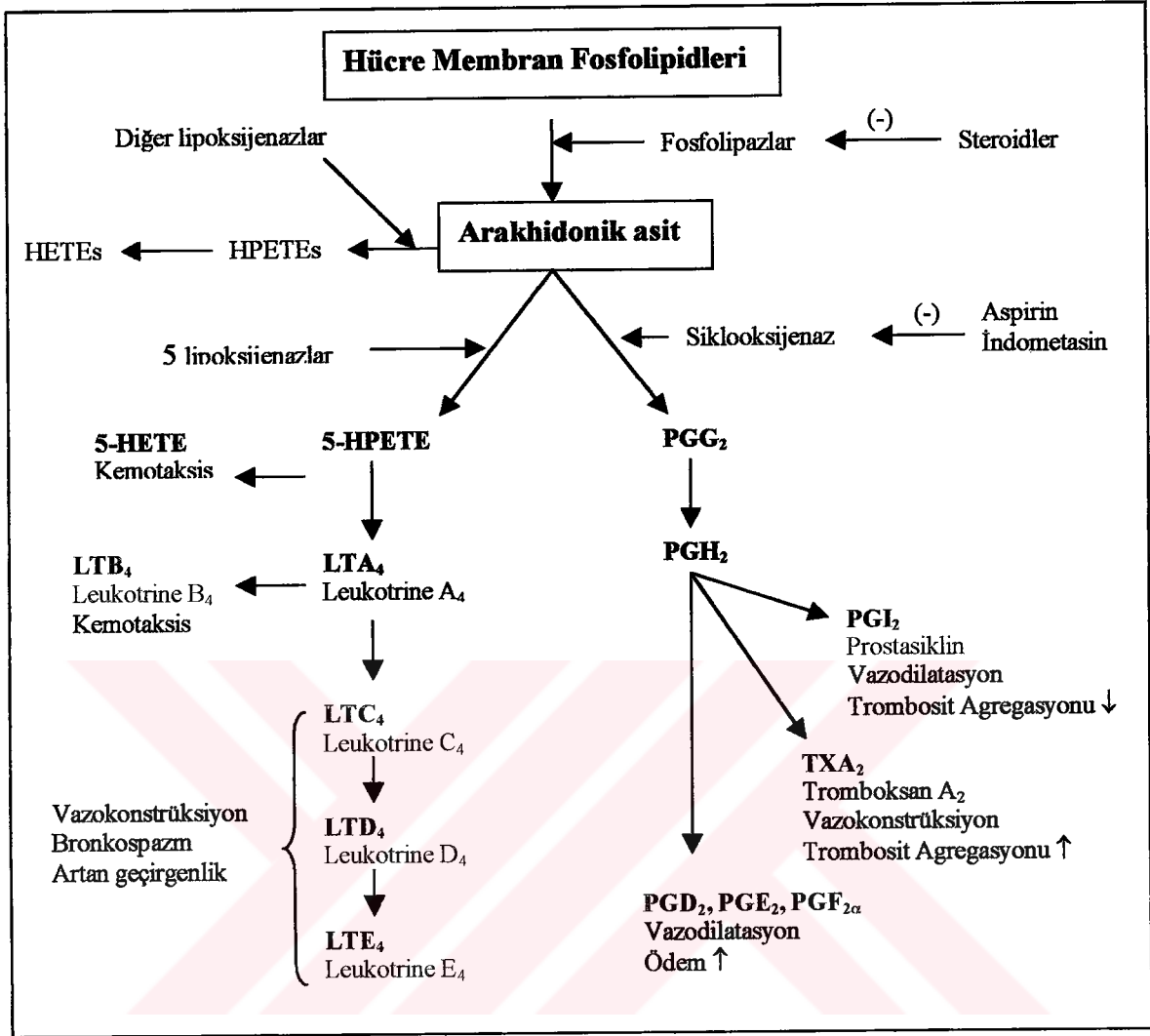
İNFLAMASYON:

İnflamasyon, tehlikeli ve zararlı iç ve dış uyarılara karşı doğrudan verilen bir doku yanıtıdır. Organizmayı korumaya yönelik mekanizmalardan birisidir. Toksik kimyasal etkenler, sıcak, soğuk, elektrik, radyasyon ve travma gibi fiziksel etkenler, patojen mikroorganizmalar ve bunların metabolik ürünleri inflamatuvar yanıtı yol açabilir. Her organ ve doku tipi inflamasyona uyarının tür ve şiddetine de bağlı olarak değişik derecede duyarlıdır. İnflamasyon meydana geldiği dokuda fonksiyon kaybına ve yetersizliğe yol açabilir (26), (27).

İnflamasyon yanıtı, vazoaktif aminler, kallikrein-kinin ve kompleman sistemini içeren plazma faktörleri, araşidonik asit, siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolu metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler gibi inflamasyon mediyatörlerinin aracılık ettiği damarsal ve hücreyel olayları içerir (Şekil 1). İnflamasyon süreci sırasında yanıtın kontrolünden sorumlu olan bir çok madde sentezlenir ve salınır. Bu maddeleri vazoaktif aminler, plazma faktörleri, araşidonik asidin siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolitleri, lökosit maddeleri ve lenfokinler olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik olmak üzere inflamasyon iki tiptedir:

Akut İnflamasyon:

Akut inflamasyon memeli dokusunun zedelenmeye karşı oluşturduğu ilk yanıtıdır. Çeşitli endojen mediyatörler aracılığı ile oluşup gelişen vasküler ve hücreyel olayları kapsar (Tablo 3). İlk fazı damarlarda dilatasyon, sıcaklık artışı ve kızarıklığıdır. Daha sonra damar geçirgenliğindeki artış ödem ve şişkinliğe neden olur. Nötrofil, monosit/makrofaj birikimi, fagositos ve fagositlerden hücre içi enzimlerin salgılanması sürecin devamını oluşturur (26), (27).



Şekil 1. Araşidonik asit metabolitlerinin oluşması ve inflamasyondaki rolleri

Tablo 3. Akut inflamasyonun başlıca mediyatörleri ve etkileri

Akut inflamasyonun başlıca mediyatörleri ve etkileri				
Mediyatör	Vazodilatasyon	Vasküler permeabilite	Kemotaksis	Ağrı
Histamin	++	↑↑↑	-	-
Serotonin	+/-	↑	-	+
Bradikinin	+++	↑	-	+++
Prostaglandinler	+++	↑	+++	+
Lökotrienler	-	↑↑↑	+++	-

Kronik İnflamasyon:

Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun tanım olarak iyileşememesine bağlı zararlı etkilere sürmesi, yinelenmesi veya immünolojik reaksiyonlara yanıt olarak ortaya çıkar. Doğal bir savunma mekanizması olmayıp patolojik özelliktedir. Monosit/makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri kronik inflamasyonda rol alan başlıca hücre tipleridir. Periferik kandan kaynaklanan monositler süreç içinde doku makrofajlarına dönüşür. Granülasyon dokusu oluşumu da sürecin bir diğer özelliğidir (26), (27).

NON-STERÖİDAL ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Narkotik olmayan analjezikler bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak adlandırılırlar. Antiinflamatuvar etkinlikleri glukokortikoidlerden daha zayıftır. Analjezik etkinlikleri de antiinflamatuvar etkinlikleri olmayan narkotik analjeziklerden daha azdır. Bu grup ilaçların çoğunun antipiretik etkinliği de vardır. Bağımlılık yapmamaları, terapötik etkilerine tolerans oluşmaması bu grup ilaçların etkinliğini artırır (26), (27).

Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları:

Analjezik etkiler büyük ölçüde periferik etkilere bağlıdır. Ağrı yapıcı etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini arttırdığı bilinmektedir. Narkotik olmayan analjeziklerin çoğunda bulunan ortak özellik de dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikanozoidlerin oluşumunu katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir.

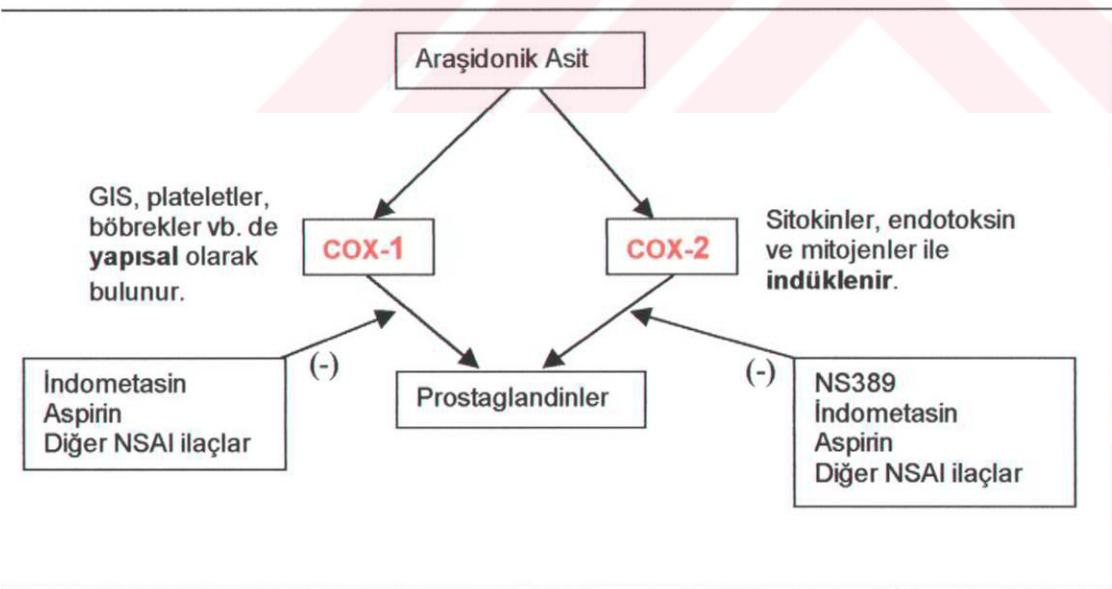
Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar **antipiretik etkilerini** de prostaglandin sentezini etkileyerek gösterirler. Bu yolla hipotalamusta bulunan termoregülatör merkezin duyarlılığını etkilerler.

Antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni inflamasyonun erken (vasküler) dönem ve geç (hücrese) dönem olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok çeşitli mediyatör ve modülatör endojen maddelerin saliverilmesidir. Antiinflamatuvar etkileri açıklamaya çalışan başlıca mekanizmalar başlıca: 1) Prostaglandin sentezinin engellenmesi, 2) nötrofil lökositlerin çeşitli uyarılar tarafından aktivasyonunun engellenmesi, 3) aktif oksijen radikallerinin oluşumunun inhibe edilmesi ve inaktive edilmeleri, 4) lizozom membranının stabilizasyonu, 5) santral sinir sisteminde prostaglandin sentezinin inhibisyonu şeklinde açıklanmaya çalışılmaktadır (26), (27).

Yan Etkiler ve Gastrointestinal Sistemi Koruyucu Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar:

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar dünyada antiinflamatuvar, antipiretik, antitrombotik ve analjezik etkileri nedeni ile dünyada en çok kullanılan ve satılan ilaç grubudur. Kullanımlarını en çok sınırlayan ise gastrointestinal sisteme ait yan etkileridir. Yan etkiler de olumlu etkileri gibi çoğunlukla siklooksijenaz aktivitesini etkileyerek prostaglandin sentezini azaltmalarına bağlıdır. Bazılarının ayrıca intestinal mukoza üzerinde topikal iritan etkileri olduğu da bilinmektedir. Son yıllarda çalışmalar non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların enterositlerde mitokondrial oksidatif fosforilasyonu engellediğini de göstermiştir. Gastroenteropatik etkilerde bu mekanizmanın önemli yeri olduğu düşünülmektedir (26), (27), (28), (29). Enterik kaplamalı ilaçlar, parenteral uygulamalar, ön ilaç denemeleri, asit sekresyonunu azaltan ilaçların ya da eksojen prostaglandinlerin birlikte verilmesi gibi birçok yöntem denenmiş, ancak hiç birinde istenilen başarıya ulaşılamamıştır (30). Son yıllarda gastrointestinal sistemi koruyucu non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesinde iki yeni yaklaşım ümit vermektedir (26), (27), (31).

Birincisi prostaglandin G/H nin indüklenebilir formlarının sentezinden sorumlu olduğu düşünülen siklooksijenaz tip II (COX-2, indüklenebilir siklooksijenaz) nin selektif inhibitörlerinin geliştirilmesidir. Bu enzim öncelikle mitojen ile uyarılmış civiv embryolarına ait fibroblastlarda tanımlanmış daha sonra da endotel hücreleri, makrofajlar, kondrositler, fibroblastlar ve mezenşiyal hücrelerde varlığı gösterilmiştir. İnterlökin 1 (IL-1) ve endotoksin ile indüklenebilmektedir. İnflamasyon alanlarında COX-2 aktivitesi artmaktadır. Siklooksijenazın yapısal izoformu olan siklooksijenaz tip I (COX-1, yapısal siklooksijenaz) ise sağlıklı dokularda yer almaktadır. COX-2 nin inflamasyonlu alanlarda IL-1ve endotoksine cevap olarak artan prostaglandin sentezini baskılamak, sağlıklı dokulardaki yapısal prostaglandin sentezini koruyabileceği düşünülmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ise COX-1 seçiciliği daha yüksektir. NS398 gibi COX-2 seçiciliği daha yüksek olan deneysel ilaçlar gastrointestinal sistemde daha az akut hasar oluşturmaktadır (Şekil 2) (30), (31), (32).



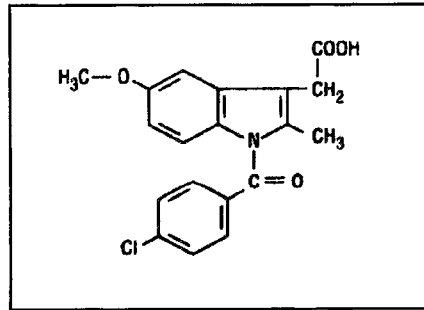
Şekil 2. Siklooksijenaz tip I ve siklooksijenaz tip II nin prostaglandin sentezindeki rolü.

Bir diğerk yaklaşıım ise nitrik oksit (NO) salınımını arttıran nonsteroid antiinflatuar ilaçların geliştirilmesidir. NO gastrointestinal mukozal kan akımını korumakta ve mikrodolaşımda lökosit göçünü azaltmaktadır. Bu sayede mukozal hasar daha az ortaya çıkmaktadır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların meydana getirdiği mukozal hasarın fizyopatolojisi anlaşıldııkça, gastro intestinal sistem üzerinde yan etkileri daha az olan ilaçların üretiminde de gelişmeler hızlanmaktadır (26), (27), (30), (33).

İNDOMETASİN:

Etki Mekanizması ve Farmakolojisi:

İndometasin metilli bir indol türevidir (Şekil 3). Kullanıma 1963 yılında girmiştir. Belirgin antiinflatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. İn vitro prostaglandin sentezinin en güçlü inhibitörüdür. İndometasin siklooksijenaz tip I ve siklooksijenaz tip II enzimlerinin her ikisini de inhibe eder (30). Trombosit siklooksijenazını inhibe etmez ve in vivo olarak kanama zamanını uzatmaz. İndometasinin oral yolla emilimi çok iyidir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve karaciğerde metabolize olur. Metabolize olmayan ilaç ve inaktif metabolitleri ise safra ve idrarla atılır. İndometasin enterohepatik siklusa katılarak gastrointestinal sistem ile uzun süre etkileşir (29), (33). Genel olarak oral yolla kullanılır. Patent ductus arteriosusta kullanılan i.v. formu da mevcuttur (26), (27).



Şekil 3. İndometasinin kimyasal yapısı

Klinik Kullanımı ve Yan Etkileri:

Temel klinik kullanımı romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit ve gut tedavisidir. Yenidoğanda patent ductus arteriosus ve Bartter sendromu tedavisinde kullanılır. Toksikite ve yan etkileri nedeni ile analjezik ve antipiretik olarak rutin kullanımı tercih edilen bir ilaç değildir.

İstenmeyen yan etkileri hastaların % 35-50 sinde görülür. Yan etkilrin çoğu doz bağımlıdır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, kanama ve perforasyona neden olabilen ülserler, frontal başağrısı, baş dönmesi, vertigo, mental konfüzyon da dahil SSS şikayetleri, nütropeni ve trombositopeni başlıca yan etkileridir. Böbreklerdeki prostaglandin sentezini azaltmasına bağlı olarak böbrek kan akımını azaltabilir. Su ve tuz retansiyonu nedeni ile ödem yapabilir (26), (27).

GEREÇ VE YÖNTEM

DENEY HAYVANLARI VE DENEY ORTAMI:

Çalışmada 40 adet Wistar dişi sıçan kullanıldı. Deneyler başlamadan bir hafta önce tamamen rastlantısal olarak 10 ar hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldılar. Sıçanların ağırlıkları 150-200 gr. arasında değişmekte idi. Deney hayvanları $21 \pm 3^{\circ}$ C da, nem oranı % 60 olan ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsüne sahip bir laboratuvara yerleştirildiler. Laboratuvar koşullarına ve birbirlerine alışmaları sağlandı. Bir hafta süre ile herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın tüm hayvanlara normal sıçan yemi ve su verilerek kafeslerinin günlük bakımları sağlandı.

DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI:

Çalışma başlamadan kafeslerin önceden belirlenen deney gruplarından hangisini oluşturacağına random olarak karar verildi. Deneysel ileusda indometasin kullanımının, intestinal permeabilite, bakterial translokasyon ve intestinal dokulardaki ağırlık farkı üzerine olan etkileri değerlendirileceği için; Birinci ve ikinci gruplarda indometasinin verilmeden deneysel ileusunun etkileri değerlendirildi. Üçüncü ve dördüncü gruplarda ise indometasinin uygulaması yapılarak deneysel ileus varlığında ve yokluğunda etkileri değerlendirildi. Birinci grup kontrol grubunu olarak kabul edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Deney gruplarının oluşturulması.

Deney gruplarının oluşturulması		
Grup	Deneysel ileus	Indometasin
I (Kontrol)	-	-
II	+	-
III	-	+
IV	+	+

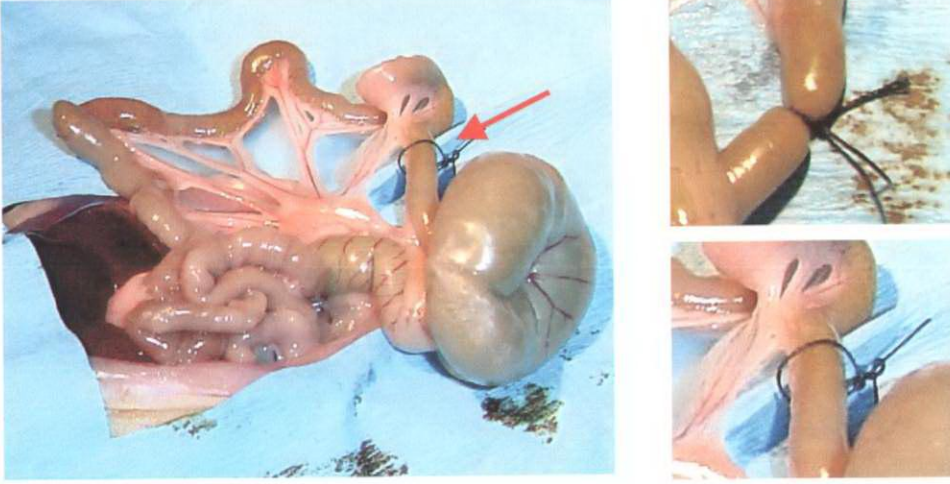
DENEYSEL İLEUSUN OLUŞTURULMASI:

Deneyisel ileus oluşturmak amacı ile yapılan laparatomilerde ketamin (80mg/kg) anestezisinden yararlanıldı. 16,8 ml % 0,9 NaCl ve 3.2 ml ketamin ile 8 mg/ml ketamin içeren 20 ml ilaç hazırlandı. Sıçanlar tek tek tartıldı. Her 100 gr için 1 ml olarak anestezik ilaç dozu belirlendi. Enjeksiyonlar intraperitoneal girişimleri ve olası bakteriyel kontaminasyonları engellemek için intramusküler olarak yapıldı.

Laparatomi öncesinde anestezi altındaki hayvanlar supin pozisyonda deney masasına ön ve arka ayaklarından tespit edilerek karın cildi üzerindeki tüylerin temizliği yapıldı, cilt % 10 luk povidine iodine (betadine) ve alkol ile temizlendi. Hayvanlar steril örtülerle örtüldükten sonra orta hat üzerinden insizyon yapılarak karın içerisine girildi. Her bir hayvan için ayrı bir steril ameliyat seti ve steril eldivenler kullanıldı. Terminal ileum çekumun 1 cm proksimalinden bağlandı. Bağlamalar yapılırken 2/0 steril ipek iplikler kullanıldı. Nekroz oluşturmayacak ancak pasajı engelleyecek şekilde dört düğüm atıldı (13), (23), (25), (34).

İleus oluşturulmayan kontrol gruplarında ise yine aynı şekilde laparotomi yapıldı. Terminal ileum çevresinde darlığa neden olmayacak biçimde 2/0 ipek ile bir halka oluşturuldu (Resim 2).

Girişim tamamlandıktan sonra hayvanların karnı tek kat sürekli olarak 3/0 ipek dikişler yardımı ile kapatıldı. Her bir hayvanın cerrahi girişimi ortama 10 dakikada tamamlandı. Deney hayvanları tamamen kendilerine gelene kadar ayrı bir kafeste bekletildiler ve daha sonra kendi kafeslerine alındılar (13), (23), (25), (34).



Resim 2. Deneyisel ileusun oluşturulması ve kontrol gruplarında uygulanan gevşek bağlamalar.

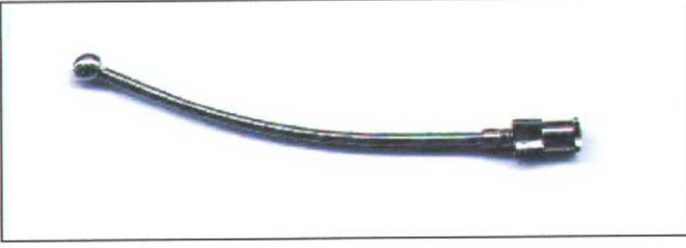
İNDOMETASİN UYGULAMASI:

Literatürdeki bilgiler ışığında indometasine ait etkilerin sağlıklı olarak gözlenebileceği ancak yan etkilerden mümkün olduğunca uzak kalınabilecek doz, dozlama aralığı ve uygulama biçimi belirlendi (13), (35), (36). Toz halindeki indometasin hassas terazide tartıldı. Elektromanyetik karıştırıcı yardımı ile distile su içerisinde 2,5 mg/ml lik indometasin süspansiyonu hazırlandı. İndometasinin etkilerinin değerlendirileceği gruplardaki hayvanlar tekrar tartıldılar. Her 100 gr için 0,2 ml indometasin süspansiyonu s.c. yolla enjekte edilerek **5 mg/kg** dozunda indometasin uygulaması tek doz halinde gerçekleştirilmiş oldu.

İNTESTİNAL PERMEABİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Deneye katılan hayvanlara 24 saat süresince su ve yiyecek kısıtlaması yapılmadı. 24 saat sonra tüm hayvanlara orogastrik sonda yardımı ile 5 μ Ci 51 Cr EDTA enjeksiyonu yapıldı (Resim 3) (33). 51 Cr EDTA dozu hergün yarılma tablosuna göre tekrar hesaplandı. Böylece çalışma süresince tüm hayvanlara 0,5 ml distile su içerisinde aynı radyoaktiviteye sahip çözeltinin verilmesi sağlanmış oldu. Her hayvana 0,5 ml enjeksiyon yapıldı. Bu volümdeki tek doz orogastrik uygulamalarda sıçanların kusmadığı yapılan ön çalışmalar ile gözlemlendi. Oro-

gastrik enjeksiyon sonrasında hayvanlar tek tek metabolik kafeslere yerleştirildiler. Deneyde 9 adet metabolik kafes kullanıldı.

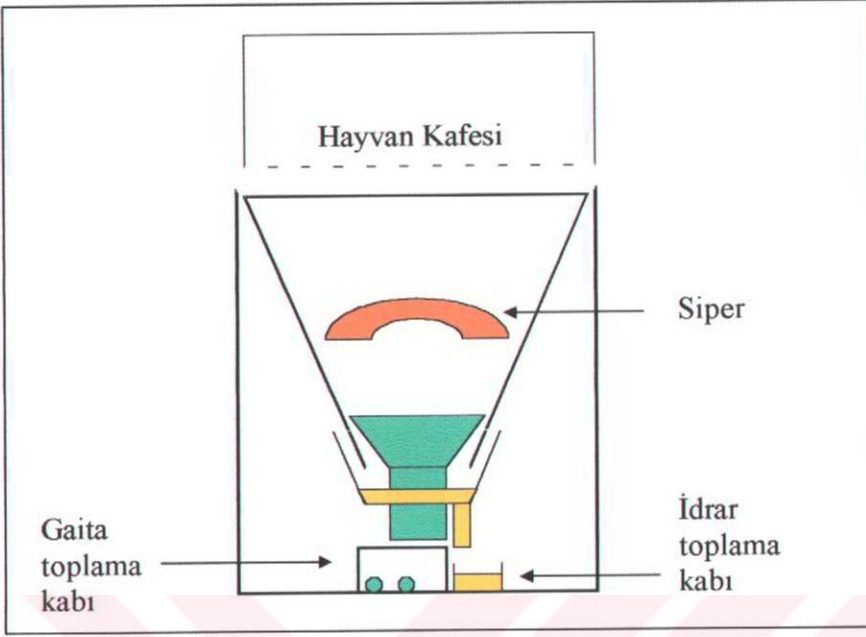


Resim 3. Çalışmada kullanılan orogastrik sonda.

Metabolik kafesler daha önceden benzer amaçla kullanılan örnekleri de incelendikten sonra araştırmacı tarafından tekrar tasarlanarak yapıldı. Kafesler içerisine yerleştirilen hayvanın rahatlıkla dolaşıp, yem yiyerek su içebileceği biçimde uygun ısı ve ışığı da sağlıyordu. Kafeslere ait parçalar kolaylıkla sökülerek temizlenebilecek biçimde tasarlandı. Radyoaktif kontaminasyonları engellemek için bir kafes aynı gün içerisinde tekrar kullanılmadı ve her deney gününden sonra dikkatli bir biçimde yıkanarak temizlenerek kurutuldu. Deney hayvanının içtiği su, idrar ve dışkısının birbirine karışmaksızın ayrı ayrı biriktirilmesi sağlandı (Şekil 4) (Resim 4.a, 4.b ve 4.c).

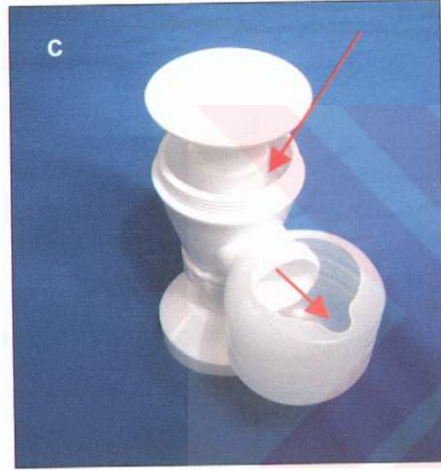
6 saat süre ile metabolik kafeslerde bekletilen deney hayvanlarına sıvı kısıtlaması yapılmadı. Her bir hayvanın oral yolla verilen radyoaktif ^{51}Cr EDTA yı yüzde kaç oranında idrarla attığının belirlenebilmesi için, idrar örnekleri toplama kabında biriktirildi.

Her bir hayvanın toplam idrar volumü mikropipetler yardımı ile ölçüldü ve 500 er mikrolitre idrar radyoaktivite ölçümü için daha önceden hazırlanıp, numaralandırılmış deney tüplerine alındı. Kontrol değerini oluşturmak için ise, sıçanlara orogastrik yolla verilen ve $5 \mu\text{Ci}$ ^{51}Cr EDTA içeren 0.5 ml radyo aktif solüsyon ayrı bir tüpe alındı.



Şekil 4. Metabolik kafeslerin çalışma prensibi.

Deney gününün sonunda idrar örneklerin içerdiği radyoaktivite gama sayacında ölçüldü. Değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında DPC Gambyr CR (95-3/1160-1992) cihazı ile gerçekleştirildi. 500 mikrolitre idrar ile gerçekleştirilen ölçüm sonuçları toplam idrar volümüne göre düzeltildi. Daha sonra elde edilen değer kontrol değerinin (hayvana orogastrik yolla verilen radyoaktif madde miktarı) yüzde kaçığı olduğu hesaplandı. Çalışma planlanırken her deney günü için kendi kontrol değerinin kullanılması planlandı ancak ölçümler sonucunda kontrol değerlerinin günler arasında anlamlı farkı olmadığı görüldü. Kontrol değerlerinin ortalama değeri hesaplandı ve tüm çalışmada tek bir kontrol değeri kullanıldı. 6 saatte idrarla atılan ^{51}Cr EDTA miktarının oral verilene % olarak oranı her bir deney hayvanı için tek tek hesaplandı (Denklem 2.1). ^{51}Cr EDTA sağlam intestinal mukozal bariyeri aşamayacağı için, sonuçlar bize intestinal permeabilite değişikliğini % olarak göstermiş oldu (37). Sonuçlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı'nın yardımları ile tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.



Resim 4.a. Metabolik kafesin genel görünüşü.

Resim 4.b. İdrar ve gaitanın ayrıldığı bölüm. Kırmızı renkli parça gaita toplama bölümüne idrar dolmasını engelleyen siper görevini yapmaktadır.

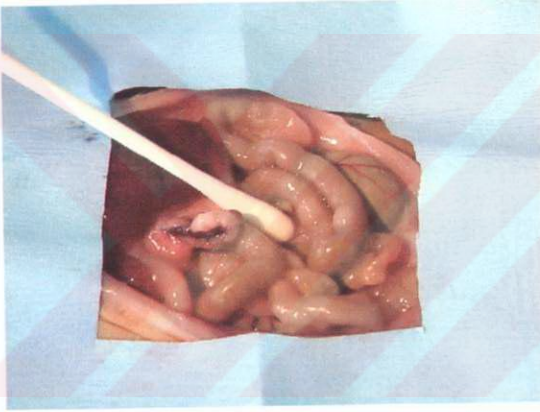
Resim 4.c. İdrar toplama kabı.

(Kırmızı oklar idrarın akış yolunu göstermektedir.)

Denklem 1. İntestinal permeabilitenin hesaplanması: 6 saatte idrarla atılan radyoaktif ^{51}Cr EDTA miktarının oral verilene % olarak oranı her bir deney hayvanı için tek tek hesaplanarak intestinal permeabilite değişiklikleri değerlendirildi.

$$\frac{6 \text{ sa. toplam idrar vol.} \times \text{Ölçülen radyoaktivite}}{500} = 6 \text{ saatte idrarla atılan toplam radyoaktivite}$$

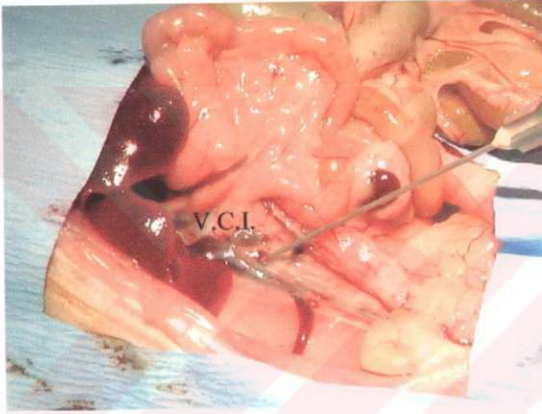
$$\frac{6 \text{ saatte idrarla atılan toplam radyoaktivite} \times 100}{\text{Kontrol ölçüm değeri}} = 6 \text{ saatte idrarla atılan } ^{51}\text{Cr EDTA} \text{ miktarının oral verilene \% olarak oranı}$$



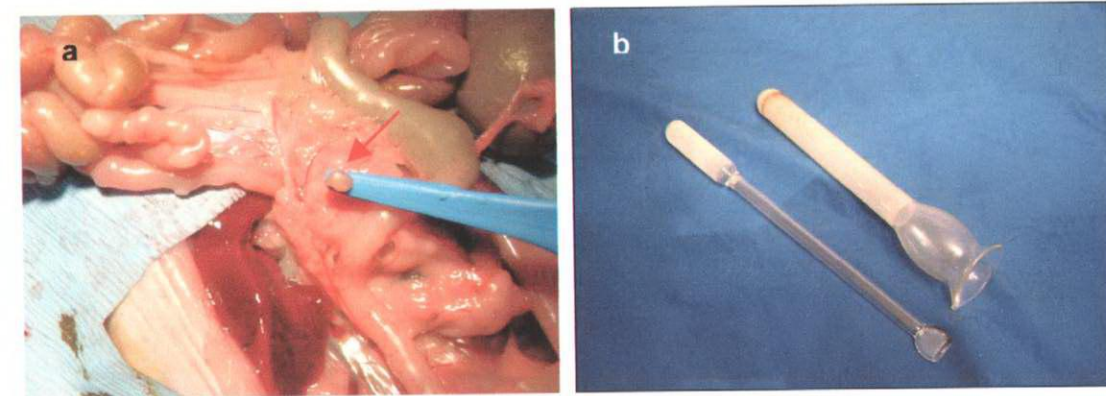
Resim 5. Bakteriyel kontaminasyonları ekarte etmek için, ikinci laparatomide steril ekivyon ile peritoneal kaviteden kültür için örnek alınışı.

Barsaklar ekarte edilerek *V. cava inferior* ortaya konuldu. Steril enjektörler ile her bir hayvandan 1ml kan örneği alınarak BHI besiyeri içeren bifazik kan kültürü vasatlarına inoküle edildi ve aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı (Resim 6). Daha sonra mezenterik lenf nodları diseke edildi. Her bir hayvandan yine kültür amaçlı olarak en az iki adet mezenterik lenf nodu ve son olarak da çekum dokusu örneklendi (Resim 7.a). Lenf nodları steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 1 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildiler (Resim 7.b). Homojenizatın seri sulandırılmaları (1/10, 1/10² ve 1/10³) hazırlandı. Sulandırılmamış homojenizattan ve her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0,1 ml inoküle edildi. Çekumdan alınan doku

parçaları da steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 5 ml 3HI besiyeri içerisinde homojenize edildiler. Homojenizatın seri sulandırılmaları ($1/10$, $1/10^2$ ve $1/10^6$) hazırlandı. Her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0,1 ml inoküle edildi. Bütün plaklar 24-48 saat süre ile aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Gram doku başına düşen bakteri sayısının hesaplanmasında 10 ile 20 arasında bakteri kolonisi bulunan kültür plakları kullanıldı. Mezenterik lenf nodları ve çekumdaki gram doku başına düşen bakteri sayısı ayrı ayrı hesaplandı (23), (38). Peritoneal sürüntü, çekum ve kan örneklerinin besi yerlerine ekimi hemen deney laboratuvarında yapıldı.



Resim 6. V. cava inferior dan kültür için kan örneği alınışı.



Resim 7.a. Mezenter lenf nodlarının diseksiyonu.

Resim 7.b. Mezenter lenf nodlarının homojenize edildiği cam homojenizatörler.

Üreyen mikroorganizmalar katı besiyerlerindeki koloni morfolojileri, pigment ve hemoliz oluşturmaları, gram yöntemi ile boyanma özellikleri, ve mikroskopik morfolojileri yönünden incelendi. İleri idantifikasyon için rutin biyokimyasal testler kullanıldı. Gram negatif enterik bakterilerin idantifikasyonu amacıyla triple sugar iron (TSI) besiyerindeki üreme özellikleri, hareket özellikleri, oksidaz, katalaz ve indol oluşturmaları, üre, sitrat, arjinin, lizin, ornitin ve ve çeşitli karbonhidratlar üzerinde olan etkileri araştırıldı. Metil kırmızısı ve Voges Proskauer testleri yapıldı. Gram pozitif bakterilerin idantifikasyonu amacıyla oksidasyon ve fermantasyon yapmaları, plazma koagülaz ve katalaz oluşturmaları, mannitole etkileri, novobiosin, bacitrasin ve optokine karşı olan duyarlılıkları araştırıldı.

Olası kontaminasyonlar kontrol kültürleri ile ekarte edilebildiği için, mezenter lenf nodu ve kan kültürlerindeki çekal flora ile uyumlu tüm koloniler pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar her bir deney hayvanında mezenter lenf nodu ve kan kültürlerinde üreme olup olmaması dikkate alınarak değerlendirildi.

Bakteriyel translokasyona ait bulgular Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı' nın yardımları ile Ki- Kare ve Fisher- Exact testleri ile değerlendirildi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER İÇİN BARSAK DOKUSUNUN HAZIRLANIŞI:

Her bir hayvanda terminal ileum bağlama yapılan noktadan 30 cm proksimale doğru rezeke edildi. Elde edilen barsak segmenti % 0.9 NaCl çözeltisi ile yıkanarak temizlendi. Distal 10 cm lik ilk kısım çıkartılarak atıldı. Proksimale doğru ikinci 10 cm lik kısım histopatolojik inceleme için ayrıldı. Daha önceden numaralandırılmış olan ve % 10 luk formaldehit solüsyonu içeren küçük cam şişeler içerisine yerleştirildi. Şişeler hava almayacak şekilde parafin filmler kullanılarak kapatıldı (23).

YAŞ VE KURU AĞIRLIK FARKININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

Deneysel obstrüksiyon noktasından itibaren 20. ve 30. cm lik kısımlar arasındaki barsak parçaları uzunlamasına bir kesi ile şerit haline getirildiler. Üzerlerine baskı yapılmayacak şekilde iki kurutma kağıdı arasında kurutuldu ve tek tek önceden numaralanıp, darası alınmış ve ağırlıkları kaydedilmiş tartım kağıtları üzerinde tartıldılar. Ufak parçalar kesilip çıkartılarak ağırlıkları net 300 mg a eşitlendi. 100 derece kuru sıcak hava sağlayan etüvde 48 saat bekletildiler. Deney öncesinde tartım kağıtları da boş olarak 48 saat etüvde bekletilerek ağırlıklarında değişiklik olmadığı görüldü. Süre tamamlanınca tartım kağıtları üzerinde tekrar tartım yapılarak sonuçlar kaydedildi. Tüm dokuların ilk tartıma göre ağırlıklarında azalma olduğu beklenen şekilde görüldü. İlk tartım sonucundan ikinci tartım sonucu çıkartılarak ağırlık kaybı hesaplandı. Farkın ilk tartım ağırlığına yüzde olarak oranı hesaplandı (Denklem 2.2).

Ödemli dokuların daha fazla sıvı içerdikleri ve ilk tartımdaki ağırlıklarının daha fazlasını kaybedecekleri düşünüldü. % ağırlık kaybı ödemin göstergesi olarak kabul edildi. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı.

Denklem 2. Yaş ve kuru ağırlık farkının yüzde olarak hesaplanması: İlk tartım sonucundan ikinci tartım sonucu çıkartılarak dokularda meydana gelen ağırlık kaybı hesaplandı. Farkın ilk tartım ağırlığına yüzde olarak oranı hesaplandı.

Yaş ve kuru ağırlık farkının yüzde olarak hesaplanması

$$\frac{(\text{İlk tartım ağırlığı (mg)} - \text{İkinci tartım ağırlığı (mg)}) \times 100}{\text{İlk tartım ağırlığı (mg)}} = \% \text{ ağırlık kaybı}$$

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMELER:

Sıçan barsak dokusundaki histopatolojik değişiklikler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından tüm gruplarda değerlendirildi . Bulgular Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı' nın yardımları ile değerlendirildi. Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildikten sonra grupların hangilerinin diğerlerinden farklı olduğu çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi.

İltihabi Hücre İnfiltrasyonu, Hiperemi ve Ödem Değerlendirilmesi:

İncelemeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' nda gerçekleştirildi. % 10 luk formaldehit solüsyonu içerisinde tespit edilmiş olan doku örnekleri parafin bloklara gömüldükten sonra bloklardan 6 μ luk kesitler alındı. Kesitler hematoksilin eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda çeşitli büyütmelemlerde incelendiler. Sıçan barsak dokularındaki iltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi ve ödem literatürdeki örneklerine benzer şekilde oluşturulan bir skorumla sistemi ile 0-3 arasında skorlandı (Tablo 5) (23), (38).

Tablo 5. Sıçan barsak dokularındaki iltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi ve ödemin skorlanması: Işık mikroskopunda gözlenen değişiklikler yok, hafif, orta, şiddetli olarak 0-3 arasında skorlandı.

İltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi ve ödemin skorlanması		
İltihabi hücre infiltrasyonu	Hiperemi	Ödem
Yok : 0	Yok : 0	Yok : 0
Hafif : 1	Hafif : 1	Hafif : 1
Orta : 2	Orta : 2	Orta : 2
Şiddetli : 3	Şiddetli : 3	Şiddetli : 3

Villus Uzunlukları ve Mukoza Kalınlıklarının Değerlendirilmesi:

Her bir hayvana ait barsak dokusunda 10 ayrı alanda villus uzunlukları ve mukoza kalınlıkları ışık mikroskopunda grid yardımı ile ölçülerek meydana gelen değişiklikler değerlendirildi (23), (38).

DENEY HAYVANLARININ İMHA EDİLMESİ:

Deney tamamlandıktan sonra sıçanlar anestezi altında iken öldürüldüler. Cesetler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan (deney) Laboratuvarı imha fırınında yakıldı.



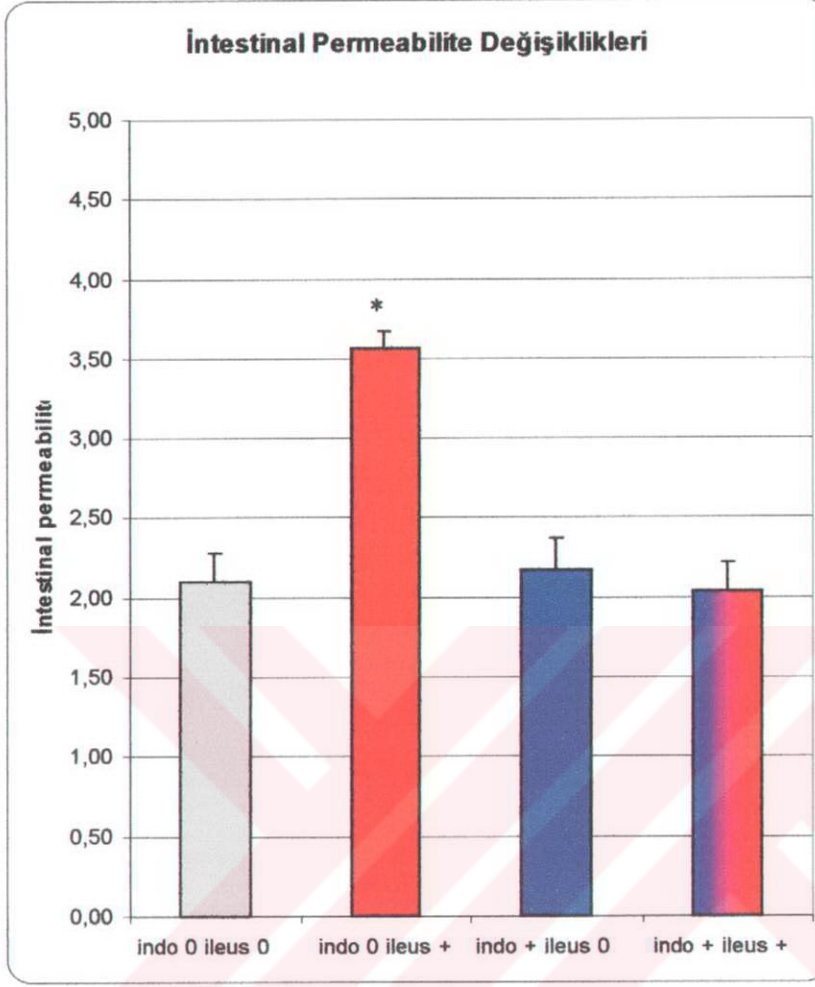
BULGULAR

İNTESTİNAL PERMEABİLİTE DEĞİŞİKLİKLERİNE AİT BULGULAR:

Deneysel ileus oluşturulan II. grupta intestinal permeabilitenin ($3,5 \pm 0,10$) kontrol grubuna göre ($2,1 \pm 0,18$) anlamlı olarak arttığı görüldü ($p < 0,001$). III. grupta 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının ($2,3 \pm 0,21$) intestinal permeabiliteyi kontrol grubuna göre ($2,1 \pm 0,18$) anlamlı olarak değiştirmedığı görüldü. Deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının ise IV. grupta ($2,0 \pm 0,20$) intestinal permeabiliteyi sadece deneysel ileus oluşturulan II. gruba göre ($3,5 \pm 0,10$) anlamlı şekilde koruduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 6) (Şekil 5).

Tablo 6. Deneysel ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite üzerine olan etkileri: Sadece deneysel ileus oluşturularak indometasin uygulaması yapılmayan II. grupta intestinal permeabilitenin ($3,5 \pm 0,10$) diğer gruplara göre anlamlı olarak arttığı görülüyor ($p < 0,001$).

İntestinal permeabilite değişiklikleri	
Deney grupları	İntestinal permeabilite
indo 0 ileus 0 (I)	$2,1 \pm 0,18$ ($p > 0,05$)
indo 0 ileus + (II)	$3,5 \pm 0,10$ ($p < 0,001$)
indo + ileus 0 (III)	$2,3 \pm 0,21$ ($p > 0,05$)
indo + ileus + (IV)	$2,0 \pm 0,20$ ($p > 0,05$)



Şekil 5. 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının deneysel ileus oluşturulan deney hayvanlarında intestinal permeabilite üzerine etkileri: Deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının intestinal permeabiliteyi anlamlı şekilde koruduğu görülüyor (*) ($p < 0,001$).

BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA AİT BULGULAR:

Intraperitoneal sürüntüler yolu ile alınan kültürlerde üreme olmaması deney ortamı ve metoda bağlı kontaminasyonlara yol açılmamış olduğunu gösterdi. Kültürlerdeki üremenin sadece laparotomi yapılması ve barsakların manüplasyonundan etkilenmediği de görüldü. Ekim yapılmayan kontrol kültürlerinde üreme görülmedi. Mezenter lenf nodları ve kan kültürlerinde üreyen bakterilerin, çekum dokusundan alınan örneklerde üreyen bakteriler ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Üreme olan tüm kültürlerde en sık izole edilen bakterilerin *Escherichia coli* (% 88,6), *Proteus mirabilis* (%7,6) ve *Klebsiella türleri* (%3,8) olduğu gözlemlendi.

Deneysel ileus oluşturulan II. grupta mezenter lenf nodu kültürlerinde % 37,5 oranında üreme olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü ($p>0,05$). Aynı grupta kan kültürlerinde % 75 oranında üreme olduğu, bu oranın kontrol grubu ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilediği görüldü ($p<0,01$).

III. grupta 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak değiştirmedeği görüldü. Deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının ise IV. grupta bakteriyel translokasyonu sadece deneysel ileus oluşturulan II. gruba göre anlamlı şekilde geriye döndürdüğü görüldü ($p<0,01$) (Tablo 7) (Şekil 6).

Tablo 7. Mezenter lenf nodu ve kan kültürlerindeki üremelere göre bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi: Deneysel ileus oluşturulan fakat indometasin uygulaması yapılmayan II. grupta kan kültürlerindeki üremenin diğer deney gruplarına göre % 75 oranında, anlamlı olarak arttığı görülüyor ($p<0,01$). Mezenter lenf nodu kültürlerinde ise bakteriyel üremenin %37,5 oranında olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görülüyor ($p>0,05$).

Mezenter lenf nodları ve kan kültürlerindeki üremelere göre bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi		
Deney grupları	Mezenter lenf nodu kültürü	Kan kültürleri
indo 0 ileus 0 (I)	% 0	% 0
indo 0 ileus + (II)	% 37,5 ($p>0,05$)	% 75,0 ($p<0,01$)
indo + ileus 0 (III)	% 0	% 0
indo + ileus + (IV)	% 0	% 0



Şekil 6. Deneysel ileus oluşturulan fakat indometasin uygulaması yapılmayan II. deney grubunda bakteriyel translokasyon: Mezenter lenf nodlarından alınan tüm örnekler için kültürlerinde %37,5 ($p>0,05$), kan kültürlerinde ise %75 ($p<0,01$) oranında üreme olduğu görülüyor.

HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELERDE ELDE EDİLEN BULGULAR:

İltihabi İnfiltrasyon, Ödem ve Hipereminin Değerlendirilmesi:

Tüm deney hayvanlarından alınan intestinal doku örnekleri histopatolojik olarak, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirildi. Çoklu karşılaştırma testlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (39).

İltihabi İnfiltrasyon: Deneysel ileus oluşturulan II. grupta iltihabi infiltrasyonun ($2,86\pm0,3$) kontrol grubu ($1,25\pm0,4$) ($p=0,001$) ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. grupta ($1,00\pm0,0$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($1,25\pm0,4$) anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=n.s.$). IV grupta deneysel ileus sonrası yapılan indometasinin uygulaması ile iltihabi infiltrasyonun ($2,14\pm0,6$) II. gruba ($2,86\pm0,3$) göre anlamlı şekilde azaldığı ($p=0,023$), ancak kontrol grubu düzeyine gerilemediği gözlemlendi (Tablo 8) (Şekil 7) (Resim 8).

Ödem: Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki ödemin ($1,57\pm 0,5$), kontrol grubu ($0,88\pm 0,3$) ($p=0,04$) ve sadece 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre ($0,71\pm 0,7$) daha fazla olduğu görüldü ($p=0,022$). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının dokuda gözlenen ödemi azalttığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü ($p=n.s.$) (Tablo 8) (Şekil 7) (Resim 8).

Hiperemi: Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki hipereminin ($1,00\pm 1,0$) kontrol grubu ($0,13\pm 0,3$) ve sadece 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre ($0,00\pm 0,0$) daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının ileal dokuda gözlenen hiperemiyi istatistiksel olarak anlamlı boyutta etkilemediği görüldü ($p=n.s.$) (Tablo 8) (Şekil 7) (Resim 8).

Tablo 8. İltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

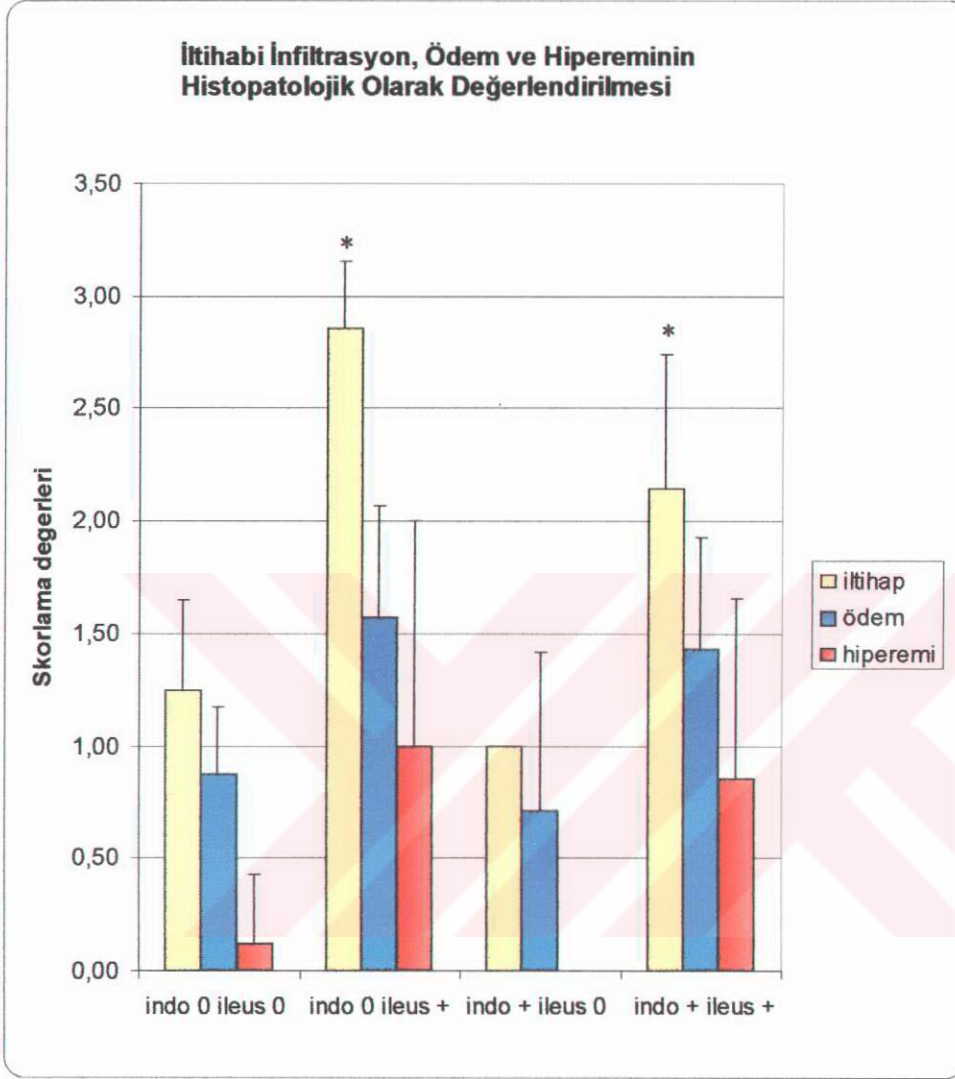
İltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi			
Deney grupları	İltihabi infiltrasyon	Ödem	Hiperemi
indo 0 ileus 0 (I)	$1,25\pm 0,4$	$0,88\pm 0,3$	$0,13\pm 0,3$
indo 0 ileus + (II)	$2,86\pm 0,3^*$	$1,57\pm 0,5^s$	$1,00\pm 1,0^s$
indo + ileus 0 (III)	$1,00\pm 0,0$	$0,71\pm 0,7$	$0,00\pm 0,0$
indo + ileus + (IV)	$2,14\pm 0,6^\dagger$	$1,43\pm 0,5$	$0,86\pm 0,8$

*($p<0,001$) kontrol grubu ve III. grup ile karşılaştırıldığında.
($p=0,023$) IV. grup ile karşılaştırıldığında.

†($p=0,003$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
($p=0,023$) II. grup ile karşılaştırıldığında.

§($p<0,05$) I. grup ve III. grup ile karşılaştırıldığında.

İltihabi İnfiltrasyon, Ödem ve Hipereminin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi



Şekil 7. İntestinal doku örneklerinin histopatolojik olarak iltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirilmesi: 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası sıçan ileum dokusunda meydana gelen iltihabi infiltrasyonu anlamlı şekilde azalttığı (*) ($p=0,023$), ancak ödem ve hiperemi üzerinde aynı etkileri olmadığı görülüyor ($p=n.s.$). İleal doku üzerinde seçilen dozda indometasin uygulamasının tek başına anlamlı olumsuz etkileri gözlenmedi.

Villus Boyu ve Mukoza Kalınlıklarındaki Değişikliklerin Değerlendirilmesi:

Villus Boyları: II. grupta ($236,6\pm 24,3$) deneysel ileusun kontrol grubu ($328,7\pm 56,6$) ile karşılaştırıldığında barsak villus boylarının anlamlı şekilde kılmasına neden olduğu görüldü ($p=0,006$). III. grupta 5 mg/kg dozunda sc.

indometasin uygulamasının (322,3±84,4) kontrol grubu (328,7±56,6) ile karşılaştırıldığında tek başına villus boylarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (236,6±24,3) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (237,6±44,8) (p=n.s). (Tablo 9) (Şekil 8) (Resim 8).

Mukoza Kalınlıkları: II. grupta (480,6 ± 78,6) deneysel ileusun kontrol grubu (588,1±87,8) ile karşılaştırıldığında ileal mukoza kalınlıklarının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görüldü (p=0,03). III. grupta 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının (569,3 ± 123,3) kontrol grubu (588,1±87,8) ile karşılaştırıldığında tek başına ileal mukoza kalınlıklarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (480,6 ± 78,6) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (456,1±44,8) (p=n.s). (Tablo 9) (Şekil 8) (Resim 8).

Tablo 9. Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişikliklere ait bulgular

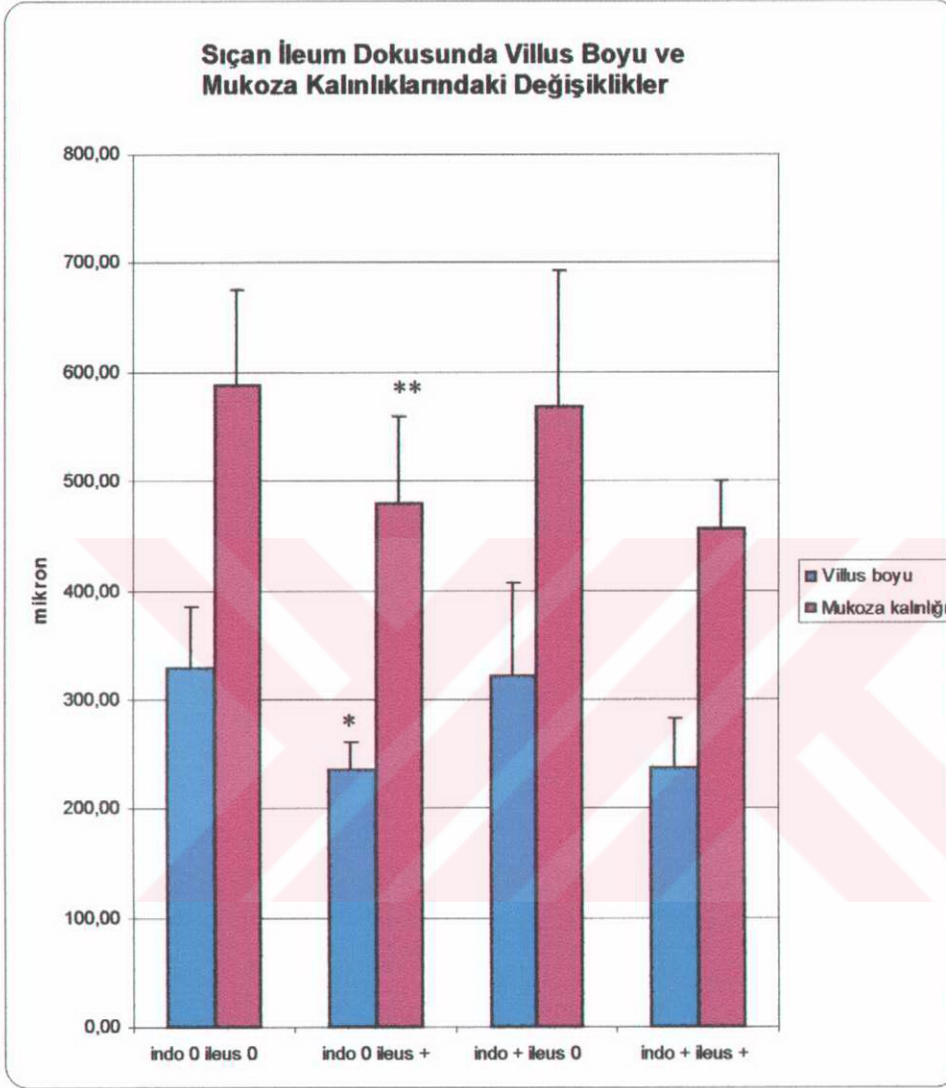
Villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişiklikler		
Deney grupları	Villus boyu	Mukoza kalınlığı
indo 0 ileus 0 (I)	328,7 ± 56,6 µm	588,1 ± 87,8µm
indo 0 ileus + (II)	236,6 ± 24,3 µm*	480,6 ± 78,6µm§
indo + ileus 0 (III)	322,3 ± 84,4 µm	569,3 ± 123,3µm
indo + ileus + (IV)	237,6 ± 44,8 µm†	456,1 ± 44,8µm‡

*(p=0,006) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
(p=0,02) III. grup ile karşılaştırıldığında.

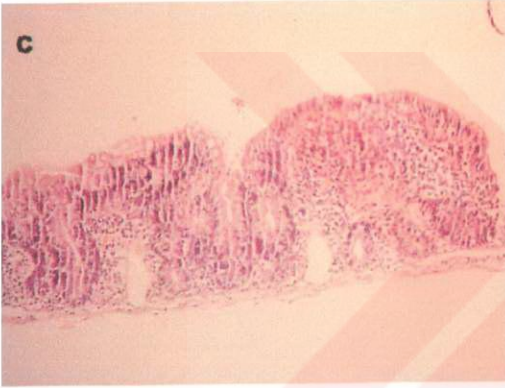
†(p=0,010) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.
(p=0,031) III. grup ile karşılaştırıldığında.

§(p=0,03) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

‡(p=0,016) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.



Şekil 8. Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişiklikler: II. grupta deneysel ileusun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ileal villus uzunlukları ve mukoza kalınlıklarının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görüldü (*) $(p=0,006)$ ve (**) $(p=0,03)$ IV. grupta 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olmadığı görüldü.



Resim 8.a. Kontrol grubunda normal villus ve mukoza görüntüsü.
(Grup I / HE X100)

Resim 8.b. Deneysel İleus etkisi ile meydana gelen ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu.
(Grup II / HE X200)

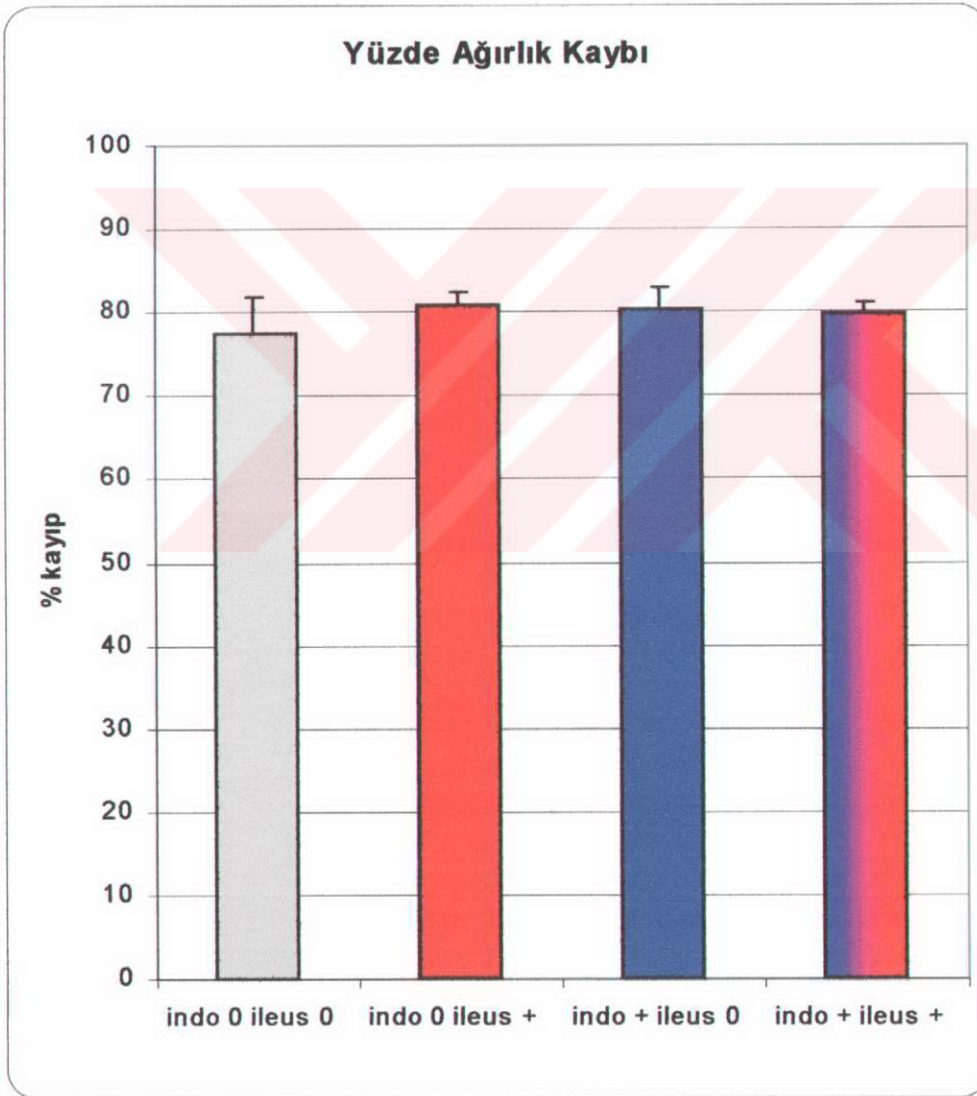
Resim 8.c. İleus etkisi ile meydana gelen villus boylarında kısalma ve genişleme.
(Grup II / HE X200)

YÜZDE AĞIRLIK KAYIPLARINA AİT BULGULAR:

İkinci laparotomi sonrasında deney hayvanlarından alınan ileal doku örneklerinin 100° C sıcaklıkta, 48 saatte ağırlık kayıpları yüzde olarak ölçüldü. Böylece yaş ve kuru ağırlıkları arasındaki fark değerlendirilmiş oldu (Tablo 10). Kontrol grubundaki hayvanlara ait ileal doku örneklerinin 48 saatte % 77,6±1,56 oranında ağırlık kaybına uğradıkları görüldü. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 9).

Tablo 10. Sıçan ileum dokularının yaş ve kuru tartımları arasındaki yüzde olarak ağırlık kaybı.

Yaş ve kuru tartımlar arasında yüzde olarak ağırlık kaybı	
Deney grupları	% ağırlık kaybı
indo 0 ileus 0 (I)	77,6± 4,4 (p>0,05)
indo 0 ileus + (II)	80,7± 1,5 (p>0,05)
indo + ileus 0 (III)	80,3± 2,4 (p>0,05)
indo + ileus + (IV)	79,7± 1,3 (p>0,05)



Şekil 9. Deneysel ileusda indometasin uygulamasının ileal dokular üzerinde yarattığı yaş ve kuru tartımlar arasındaki ağırlık farkı yüzde olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görülmektedir. (p>0.05)

TARTIŞMA

Özellikle 1930 lardan bu yana gelişen tedavi yöntemleri ile intestinal obstrüksiyonlarda mortalite oldukça azalmıştır. Günümüzde antibiotik uygulamaları dışında net olarak yararlı olduğu bilinen medikal (farmakolojik) tedavi yöntemleri şekillenmiş değildir (1), (7).

İntestinal obstrüksiyonlara genelde yaşlı hastalarda rastlanılmaktadır. Hastaneye başvuran hastalar en çok 71-80 yaş grubu arasındadırlar (4), (8). Bu nedenle bir çoğu medikal problemleri yüzünden cerrahi tedavi öncesi ayrıntılı incelemeler içeren bir hazırlık dönemine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu dönemde hastanın genel durumunu düzeltebilecek, komplikasyonları engelleyip, geciktirebilecek medikal tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır (1), (5).

Komplikasyon belirtisi gözlenmeyen hastaların erken cerrahi tedaviye başvurulmadan, konservatif olarak güvenle izlenebileceğini ve bu yaklaşımın mortaliteyi anlamlı olarak değiştirmedeğini gösteren çalışmalar vardır (3). Çalışmalar obstrüksiyonların çoğunlukla intraabdominal yapışıklıklar nedeni ile meydana geldiğini de ortaya koymuşlardır (3). Ateş, lökositoz, taşikardi, karında hassasiyet gibi bulguların varlığı ve birbirleri ile olan ilişkilerine dayanarak barsak hasarı olup olmadığına güvenli bir biçimde karar vermek mümkün değildir. Bu bulguları formüle ederek tedaviyi planlamaya yönelik çalışmalar başarıya ulaşamamışlardır (3). Hastaya uygulanacak cerrahi tedaviye karar verilmeden önce ne kadar zaman tanınması gerektiği halen en çok tartışılan konuların başında gelmektedir (1), (3).

İntestinal obstrüksiyonlarda hastalık tablosunu en çok etkileyen, meydana gelen sıvı kaybı ve ağır dehidratasyondur (13). Tıkalı barsak segmentinin proksimalinde meydana gelen inflamatuvar değişiklikler obstrüktif ileuslardaki sıvı kaybının ana nedenlerindedir. Ayrıca tıkalı segmentlerde bir süre sonra motilite, absorpsiyon ve sekresyon fonksiyonları da etkilenmeye başlamaktadır. Bir noktadan sonra barsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması ile,

bakteriyel translokasyon artmaktadır. Bu derece sıvı kaybına neden olan fizyopatolojik mekanizmalar üzerine çalışmaların yoğunlaşmış olmasına karşın halen açıklığa kavuşturulamayan noktalar da vardır.

İnflamasyon sırasında prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar da açığa çıkmaktadır (15), (16). Bu ajanların bir kısmının, intestinal sıvı sekresyonunu arttırıcı etkileri bilinmektedir (18), (19). Prostaglandinlerin postoperatif ileus fizyopatolojisinde de rolü olduğu bilinmektedir (40).

Normal şartlar altında intestinal mukoza lokal bir savunma duvarı olarak görev yapmakta, bakteri ve endotoksinlerin sistemik organ ve dokulara ulaşmasını engellemektedir. Bazı durumlarda intestinal permeabilite artmakta bakteriler savunma duvarını aşarak sistemik enfeksiyonlara yol açabilmektedir (41). Intestinal bakterilerin bu şekilde ekstraintestinal dokulara ulaşabilmesi *bakteriyel translokasyon* olarak adlandırılmaktadır (42), (43).

Yaptığımız çalışma deneysel ileus oluşturulan deney hayvanlarında 24 saat sonra intestinal permeabilitenin anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Bu bulgu ileus nedeni ile mukozal bariyerde meydana gelen hasarın göstergesidir. İndometasin uygulamasının kontrol grubuna göre anlamlı fark oluşturmaması seçilen 5 mg/kg lık dozda intestinal permeabilite açısından non-steroidal antiinflamatuar ilaçların doza bağımlı enteropatik etkileri ile tam olarak karşılaşmadığımızı göstermektedir. İndometasin uygulaması ileus varlığında intestinal permeabiliteyi kontrol düzeyine yakın biçimde korumaktadır.

Zarar görmüş olan intestinal bariyerin tamir olabilme hızı da son derece önemlidir. Glutaminden zengin diyetler ile beslenme, çeşitli büyüme faktörleri ve hormonlar bu konuda denenmektedir. Barsağın beslenme durumu da önem taşımakta olup, malnütrisyonunda intestinal permeabilite olumsuz olarak etkilenmektedir. (41), (42), (44).

Tartışmalar bakteriyel traslokasyonun fizyopatolojisinin temel olarak 3 mekanizma ile açıklanabileceği konusunda yoğunlaşmaktadır: (34), (42), (43)

1. Normal intestinal mikrofloranın ekolojik dengesinin bozulması
2. İmmün sistem bozuklukları
3. Barsak mukozal bariyerinin fiziksel olarak zarar görmesi.

Cerrahi hastalarda barsak savunma mekanizmalarının işleyişi oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılabilir değildir. Travmalar, yanıklar, enfeksiyonlar gibi ciddi inflamatuvar yanıtı neden olan durumlardan olumsuz olarak etkilenmektedirler.

İntestinal obstrüksiyonda; canlı barsak segmentlerinin sistemik enfeksiyonlar için bakteriyel bir rezervuar olduğu savunulmaktadır (34), (41), (45), (46), (47). Sadece barsak florasının kontrol altına alınmasının hayatta kalımı arttırmamaktadır. Bu hastalarda intestinal bariyer özelliklerini kaybetmiş ve immün sistem de zarar görmüştür. Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (41).

Gastro intestinal sistemden bakteriyel translokasyona sağlıklı insan ve hayvanlarda rastlanmamaktadır. Çalışmamızda kontrol gruplarında mezenter lenf nodu ve kan kültürlerinde üreme olmaması bize kontrol grubumuzun sağlıklı insan ve hayvanları başarı ile temsil ettiğini göstermektedir. Kontrol grubuna ait sonuçlarımız deney planlanırken ve gerçekleştirilirken yapılabilecek bazı hatalar ile bakteriyel kontaminasyonlara neden olmadığımızı da göstermektedir. Çeşitli hastalıklar ve tedavi yaklaşımları savunma mekanizmalarını bozarak bakteriyel translokasyona neden olmaktadır. İleus da bunlardan birisidir (34). Deneysel ileus oluşturulan deney grubunda anlamlı şekilde bakteriyel translokasyon gerçekleşmiş olması da bu nedenle literatür ile uyumludur.

Barsak segmentlerinde obstrüksiyon başladıktan sonra 4-6 saat içerisinde enterik bakterilerin sayısı yaklaşık 100 kat artmaktadır (22), (34), (48). Tıkalı barsak segmentlerinden bakteriyel translokasyon başlamakta ve 24-48 saat içerisinde enterik bakteriler kan akımı ve diğer karın içi organlara ulaşmaktadır. Steril şartlarda

çalışıldığında; bakteriyel translokasyon laparotomi ve barsak dokularına dokunulması gibi mekanik olaylardan etkilenmemektedir (34). Çalışmamızda bu verilere dayanarak kültürlerin alınması için 24. saat belirlenmiştir. Kontrol gruplarında bakteriyel translokasyona rastlanılmaması gerçekten manüplasyonların bakteriyel translokasyona neden olmadığını doğrulamıştır. Periton içerisinden sürüntü yolu ile alınan örneklerde hiç bir grupta üreme olmaması araştırmacılar tarafından kontaminasyon oluşturulmadığını göstermektedir. Deneysel ileus oluşturulan gruba ait kan ve mezenter lenf nodu kültürlerinde elde edilen üreme oranları, çalışmada elde edilen intestinal permeabilite değişikliklerine ait bulgular ile de uyumludur. Mukozal bariyer hasarı literatür ile de uyumlu olarak açıkça görülmektedir.

Kültürlerde üreyen bakteriler ağırlıklı olarak *Escherichia coli* olup intestinal flora ile uyumludur. Bu bulgu bize bakterilerin intestinal kaynaklı olduğunu göstermektedir. Sonuçlar literatürdeki bilgilerle de desteklenmektedir (34), (38), (49). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg subkutan indometasin uygulaması bakteriyel translokasyonu engellediği görülmektedir.

Bakteriyel translokasyonun meydana gelebilmesi için öncelikle bakterilerin intestinal mukozaya tutunmaları ve mukoza içerisine penetre olmaları gerekmektedir (34). Normal peristaltik hareketler staz oluşmasını engellemekte ve bakterilere intestinal mukozaya tutunabilmeleri için zaman tanımamaktadırlar. İntestinal obstrüksiyonlarda oluşan staz translokasyonu kolaylaştırmaktadır (34). Bu nedenle intestinal müküs salgısı ve peristaltik hareketler savunma mekanizmasının önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar (34). Bizim çalışmamızda da aynı mekanizmanın bakteriyel translokasyon üzerindeki etkileri görülmektedir. Çalışma intestinal obstrüksiyonda mukozal bariyerin hangi mekanizmalar ile zarar gördüğünü tamamen açıklamak için yeterli değildir.

Literatürde intestinal obstrüksiyonlarda bakteriyel translokasyon oluşumunu inceleyen çalışmalar hayvan deneylerinin klinik çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermektedir. (25), (34), (50), (51).

Savunma duvarı barsak ve barsak dışı faktörlerden etkilenmektedir. Hemodinamik değişiklikler, hipotansiyon ve intestinal perfüzyonu etkileyen vazoaaktif ajanlar bakteriyel translokasyonu tetikleyebilmektedir (41).

Tıkalı barsak segmentlerinde meydana gelen inflamatuvar değişiklikler çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (15). Evans mavisini albumin ekstretravazasyonu ile barsak duvarında meydana gelen inflamatuvar cevap değerlendirilmiş ve deneysel ileus oluşturulan sıçanlarda; Evans mavisini-albumin ekstretravazasyonunun daha fazla olduğunu göstermiştir (13),(30). Evans mavisini spectro-fotometrik olarak ölçülmüştür. Sonuçlar daha önceki klinik deneyimleri destekler nitelikte olup, sıvı birikiminin sadece barsak lümeni içerisinde olmadığını göstermiştir. Barsak duvarında meydana gelen ödem, serbest peritoneal sıvı birikimine de neden olmaktadır (52). Bu çalışmada peritoneal sıvı içeriği değerlendirilmiş ve inflamatuvar bir cevabı düşündürecek şekilde yüksek albumin konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamız deneysel ileusda barsak duvarında ödemin ve inflamatuvar cevabın anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. İndometasin uygulaması ile inflamatuvar cevap önemli şekilde gerilerken barsak dokusunda meydana gelen ödem aynı şekilde azalmamıştır. Daha önce gerçekleştirilen çalışmalar antiinflamatuvar tedavilerin ileusda sıvı sekresyonunu azalttığını göstermiştir. Ancak çalışmamızda intestinal sekresyonlar değerlendirilmemiştir.

İndometasinin deneysel ileusda intestinal sekresyonları azalttığı daha önceden yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (13), (35). Fakat bizim çalışmamızda dokudaki ödem üzerine benzer etkileri olduğu gösterilememiştir.

Buna karşın deneysel ileus oluşturulan hayvanların barsak lümeni içerisinde biriken sıvı değerlendirildiğinde çok az albumin içerdiği ve daha çok plazma benzeri bir elektrolit kompozisyonuna sahip olduğu görülmüştür. İntestinal lümende biriken sıvının daha çok aktif sıvı elektrolit transportu sonucunda biriktiği düşünülmektedir (13).

Sonuçlar inflamatuvar cevabın daha çok barsağın dış tabakalarında belirgin olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (13). Ayrıca serozal tabakanın intestinal epitel (mukoza) gibi belirgin bariyer özelliğine sahip olmaması üzerinde durulmuştur.

Deneysel ileusda intestinal sıvı sekresyonu ve inflamasyon arasındaki ilişki, indometasin ve hidrokortizonun etkileri ile değerlendirilmiş, antiinflamatuvar ajanların sıvı sekresyonunu absorpsiyon yönünde etkilediği görülmüştür (13). Bu bulgular obstrüktif ileus fizyopatolojisinde inflamasyonun önemli rolü olduğunu desteklemektedir (20).

İntestinal obstrüksiyonlarda meydana gelen sıvı sekresyonunu ile hayatta kalım arasında yakın ilişki olduğu çeşitli deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (14). İleuslarda meydana gelen sıvı-elektrolit sekresyonlarını açıklamaya yönelik çeşitli görüşler vardır (13). Bunlardan birisi sıvı kaybının fizyopatolojisini intestinal mikro-flora ile açıklamaya çalışmaktadır. Steril olarak doğarak, steril şartlarda yetiştirilen (germ-free) hayvanlarda sıvı kayıplarının daha az olduğu gösterilmiştir (53).

İntestinal ödemin derecesi değişen intravasküler kuvvetler ve kapiller permeabilite değişiklikleri ile de yakından ilgilidir. İnce barsak obstrüksiyonlarında artan lümen içi basıncın vasküler staz, ödem ve bunlara bağlı iskemik hasarlara yol açtığı bilinmektedir. İnce barsaklarda meydana gelen obstrüksiyonların proksimalinde gaz ve intestinal sıvı sekresyonları artmakta ve bu durum giderek artan distansiyona neden olmaktadır. Distansiyon ve intraluminal basınç giderek artmaya devam eder. Basınç artışı dokudan venöz sisteme yansımaya başlar ve venöz akım bir süre sonra durur. Venöz basınç artışı ile kapiller hidrostatik basıncın artışı ödeme neden olur. Sonuçta arteriyel kan akımı da etkilenmeye başlar (21), (55), (56), (57).

Günümüzde distansiyonun azaltılması tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (54). Lümen içi basınç artışının deney hayvanlarında hayatta kalımı etkilediği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (55), (58), (59).

Tıkanma oluştuktan sonra intestinal salgıların sekresyonu ve geri emilimi arasındaki denge bozulmaya başlar. Salgılamaya başlayan endojen ürünler vasküler permeabilitenin bozulmasına neden olurlar (57). İntestinal basınç artışının kan akımı üzerine olan etkileri çeşitli deney hayvanlarında gösterilmiştir. Intraluminal basınç artışı lenf akımını da hızlandırmaktadır (59), (60), (61). Basınç artışı morfolojik değişikliklere neden olmayan sürelerde bile seromusküler tabakada perfüze olan kan damarı sayısını azaltmaktadır (54), (55). Seromusküler tabakada nötrofil sayısı artmakta ve ödem oluşmaktadır.

Araştırmacılar kan akımını etkilemek için gereken intraluminal basıncın kullanılan deney metoduna göre değişiklikler gösterdiğini savunmaktadır (62). İzole ve denerve barsak segmentlerinde intestinal kan akımını etkileyebilmek için daha yüksek basınca ihtiyaç vardır. Canlı deney hayvanlarında ise intraabdominal basıncın da etkilenmesi ile mezenterik kan akımının engellenmesi için daha az bir intraluminal basınç yeterli olmaktadır (62), (63), (64).

Intraluminal basınç artışı, mezenterik akımında hızlı bir düşüşe neden olmaktadır, ancak akım zaman içerisinde yeniden artmaktadır. Kan akımında en büyük azalma ilk 15 dakika içerisinde görülmektedir. Akım normalin % 46 sına kadar azalmaktadır (54). Daha sonraki dakikalarda akım artmakta ve yaklaşık 120 dakika sonra normalin % 93 üne tekrar ulaşmaktadır. İntestinal obstrüksiyonda meydana gelen doku hasarının doku ödeminden çok, oluşan iskemi ve takip eden reperfüzyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (57).

Deneyisel ileuslarda barsaklarda morfolojik değişikliklerin belirgin olarak görülmemesi artan kompliansa da bağlanmıştır (59). Basınç sabit tutularak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, artan basınca uyum sağlamak için barsak duvarında meydana gelen relaksasyon bu adaptasyonu sağlamaktadır. Lümen içerisinde sıvı artışı sırasıyla basınç artışına, kan akımının azalmasına ve takip ederek relaksasyona neden olmaktadır. Bu şekilde intraluminal basıncın azalması sağlanmaktadır (63). Basıncın azalması sayesinde doku tekrar kanlanabilmektedir. İntestinal kan akımı, intrensek, ekstrensek ve

humoral faktörler ile düzenlenmektedir. Tam tıkanma oluşturulan köpek barsaklarında basıncın 8 cm H₂O su üzerine hiç çıkmadığı gösterilmiştir. Ayrıca sıçanlarda 48 saat süre ile 20 ml/g altında oluşturan basıncın intestinal kan akımını azaltmadığı, aksine artırdığı gösterilmiştir (65), (66), (67), (68).

Damarsal yapıların lokal resistansı da son derece önemlidir (65), (69). Myogenik kontrol ve vasküler resistans damarlardaki gerilimi algılayan reseptörler aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu nedenle artan venöz basınç vasküler resistansın artmasına ve perfüze olan damar sayısının azalmasına neden olmaktadır.

Bu mekanizmalar dışında intraluminal bakteriler ve onlara ait ürünlerin de fizyopatolojide rolü olduğu öne sürülmüştür (70). Bakteri ve ürünlerin mukozal hipersekresyonu artırıcı ve intestinal kan akımı üzerine olan etkileri, normal ve steril olarak doğarak, steril şartlarda yetiştirilen (germ-free) hayvanlarda yapılan deneyler ile ortaya konmak istenmiştir. Bu çalışmalar intestinal obstrüksiyonda, mukozal sekresyonların ve intestinal kan akımının germ-free hayvanlarda normal hayvanlara göre daha az etkilendiğini göstermiştir (34), (53), (68). İnce barsak obstrüksiyonlarında kan dolaşımında endotoksin ve prostaglandin seviyelerinde anlamlı yükselmeler olduğu deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (17). Bu çalışmalar fizyopatolojide endotoksinlerin ve prostaglandinlerin önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Lipopolisakkaritler nedeni ile meydana gelen vasküler permeabilite değişikliklerinin prostaglandinler aracılığı ile meydana gelebileceğini savunan deneysel çalışmalara literatürde rastlanmaktadır (71).

İntestinal obstrüksiyonlarda ince barsak dokusu histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; İltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemiyi anlamlı olarak artmaktadır. Villus boyları da kısalmakta ve yapıları bozulmaktadır (23). Çalışmamızda biz de kontrol grubu ve sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta literatür ile uyumlu bulgular elde ettik. İndometasin uygulaması iltihabi infiltrasyonu anlamlı biçimde azaltırken, ödem ve hiperemi üzerinde olumlu etkileri gözlenmedi.

Çalışmamız non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ileus tablosu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir. Fakat günümüzde bu grup ilaçların kullanımını en çok kısıtlayan da özellikle intestinal sisteme ait yan etkileridir (33), (72), (73). Özellikle yaşlılar ve bilinen peptik ülser şikayeti ve gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalar için NSAİ ilaçların kullanımı oldukça risklidir (72). Gerekli olan hastalarda profilaktik tedaviler ile birlikte kullanımı sıkça tartışılan bir konudur. Profilaktik tedavilerin maliyeti ise oldukça yüksektir. Asıl amaçlanan tedavi son derece pahalı bir hale gelmektedir. Bu nedenle çalışmalar özellikle gastrointestinal yan etkileri daha az olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların geliştirilmesine yönelmiştir (17), (32), (33), (72).

Çalışmamızda kullanılan dozda (5mg/kg) indometasin tek seferlik uygulamada intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler açısından istenmeyen yan etkilere yol açmamıştır. Takip eden çalışmalar ile farklı dozlar ve daha uzun kullanım sürelerine ait etkilerinin değerlendirilmesi yerinde olacaktır (29), (73).

Siklooksijenaz tip II (COX₂) inhibitörleri gibi daha az intestinal yan etkileri olan NSAİ ilaçların deneysel ileusda etkileri de takip eden çalışmalar ile değerlendirilebilir.

SONUÇ

Mekanik intestinal obstrüksiyonlarda özellikle 1930 lardan bu yana gelişen tedavi yöntemleri ile mortalite oldukça azalmıştır. Cerrahi tedavi öncesi hastanın genel durumunu düzeltebilecek, komplikasyonları engelleyip, geciktirebilecek medikal tedavi yöntemleri oldukça önemlidir. Ancak günümüzde antibiotik uygulamaları dışında net olarak yararlı olduğu bilinen medikal tedavi yöntemleri şekillenmiş değildir (1), (7).

Bu çalışmamızda intestinal obstrüksiyonlarda, non-steroidal antiinflamatuar ilaçların, bakteriyel translokasyon, intestinal permeabilite ve histopatoloji üzerindeki etkilerini değerlendirmeye çalıştık. Deneysel ileus oluşturulmasını takiben artan intestinal permeabiliteyi 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının anlamlı şekilde koruduğu görüldü. Bakteriyel translokasyonun deneysel ileus oluşturulmasını takiben anlamlı olarak arttığı, ancak indometasin uygulamasının translokasyonu engellediği görüldü. İndometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası sıçan ileum dokusunda meydana gelen iltihabi infiltrasyonu anlamlı şekilde azalttığı, ancak ileus sonrası artan ödem ve hiperemi üzerinde aynı etkileri olmadığı görüldü. Deneysel ileusun ileal dokuda villus uzunlukları ve mukoza kalınlıklarının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu, ancak indometasin uygulamasının bu değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olmadığı görüldü. Yaş ve kuru tartımlar arasındaki ağırlık farkı yüzde olarak hesaplandığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varamadığı gözlemlendi. Çalışmamızda kullanılan dozda (5mg/kg) indometasin bir defalık uygulamada intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler açısından istenmeyen yan etkilere yol açmamıştır.

Takip eden çalışmalar ile indometasinin farklı dozları ve daha uzun kullanım sürelerine ait etkilerinin değerlendirilmesinin yerinde olacağı görülmüştür.

ÖZET

Deneysel İleusda İndometasin Kullanımının İntestinal Permeabilite ve Bakteriyel Translokasyon Üzerine Etkileri

Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel ileusda, 5 mg/kg dozunda sc. indometasin uygulamasının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu görüldü. İndometasin uygulamasının deneysel ileus ile sıçan ileum dokusunda meydana gelen iltihabi infiltrasyonu anlamlı şekilde azaltırken, artan ödem ve hiperemi üzerinde aynı etkileri olmadığı görüldü. Deneysel ileus nedeni ile ileal dokuda villus uzunlukları ve mukoza kalınlıklarının azaldığı, ancak indometasin uygulamasının bu değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: İntestinal obstrüksiyon, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon, indometasin.

SUMMARY

The Effects of Indomethacine on Intestinal Permeability and Bacterial Translocation in Intestinal Obstruction

In this study, we have observed that administration of 5 mg/kg sc. indomethacine reduced intestinal permeability and bacterial translocation in rats after experimental intestinal obstruction. Indomethacine significantly reduced inflamational cell infiltration, but had no effects on tissue oedema and hyperaemia. Shortening of the villus structures and decrease in the thickness of mucosal layer were also observed in rat ileum after experimental intestinal obstruction, but indomethacine had no effects on this histopathological changes.

Key Words: Intestinal obstruction, intestinal permeability, bacterial translocation, indomethacine.

KAYNAKLAR

1. MOSLEY J.G, SHOAIB A. Operative versus conservative management of adhesional intestinal obstruction. Br J Surg 2000; Mar; 87: 362-373.
2. MILLER G, BOMAN J, SHRIER I, GORDON P. H. Readmission for small-bowel obstruction in the early postoperative period: Etiology and outcome. Can J Surg 2002; 45; 255-258.
3. SEROR D, FEIGIN E, SZOLD A, ALLWEIS T. M, CARMON M, NISSAN S, FREUND H. R.How Conservatively Can Postoperative Small Bowel Obstruction Be Treated? Am J Surg 1993; 165: 121-125.
4. ENTEE M.G, PENDER D, MULVIN D, CULLOUGH M.M, NAEEDER S, FARAH S. Current spectrum of intestinal obstruction. Br J Surg 1987; 74: 976-980.
5. DALY J. M, ADAMS J. T, FANTINI G. A, FISCHER J. E. *Principles of Surgery*. 7th ed. Edt. SCHWARTZ S. I. Mc Graw Hill, New York 1999: 1054-1061.
6. JONES R. S. *Textbook of Surgery*. 15th ed. Edt. SABISTON D. C. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1997: 909-923.
7. MULVIHILL S. J, PAPPAS T. N, FONKALSRUD E.W, DEBBAS H.T. Effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg 1988; 207: 169-173.
8. NELSON T. W, ELLIS H, The spesctrum of intestinal obstruction today. B J Clin Pract 1984; 38: 249-251.
9. ODAR İ. V. *Anatomi*. Taş Kitabevi, Ankara 1986: 4-95.
10. BUMİN O. *Sindirim Sistemi Cerrahisi*. İlk- San Matbaası, Ankara1986: 306-362.
11. MAGLİNTE D. D, KELVIN F. M, ROWE M. G, BENDER G. N, ROUCH D. M. Small-bowel obstruction: Optimizing radiologic investigation and nonsurgical management. Radiology 2001; 218: 39-46.

12. NICOLAS T. S, DONNA B. S, RICHARD L. S, ANTHONY J. B. Pathogenesis of Paralytic ileus. Intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg* 2002; 235: 31-40.
13. NELLGARD P, CASSUTO J. Inflammation as a major cause of fluid losses in small bowel obstruction. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1035-1041.
14. GITTES G. K, NELSON T. M, DEBAS H. I, MD, MULVIHTLL S. Improvement in survival of mice with proximal small bowel obstruction treated with octreotide. *Am J Surg* 1992; 163:231-233.
15. QUIOQUE T, GLIEK S.N. Inflammatory changes proximal to obstructing lesions in the small intestine. *Gsatrintst Radiol* 1985; 10: 157-160.
16. DIROSA M, GIROUND J .P, WILLOUGHBY D. A. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 1971; 104: 15-29.
17. ROSCHER R, OETTINGER W., BEGER H. G. Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. *Am J Surg* 1988; 155: 348-355.
18. BUKHAVE K, RASK M. J, Prostaglandin E2 in jejunal fluids and its diagnostic value for selecting patients with indomethacin sensitive diarrhoea. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 191-197.
19. BEUBLER E, KOLLAR G, SARIA A, BUKHAVE K, RASK M. J, Involvement of 5 hydroxytryptamine, prostaglandin E2 and cyclic adenosine monophosphate in cholera toxin induced fluid secretion in the small intestine of the rat in vivo. *Gastroenrerology* 1989; 96: 368-376.
20. NELLGARD P. JÖNSSON A, BOJÖ L, TARNOW P, CASSUTO J. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 287-292.
21. GRANGER D. N, BARROWMAN J. A. Microcirculation of the alimentary tract. *Gastroenterology* 1983; 84: 1035-1049.
22. SAGAR P. M, MACFIE J, SEDMAN P, MAY J, MANCEY J. B, JOHNSTONE B. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 640-644.

23. AKÇAY M. N, ÇAPAN M. Y. GÜNDOĞDU C, POLAT M, ÖREN D. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *J Int Med Res* 1996; 24: 17-26.
24. DOIG C. J, SUTHERLAND L. R, SANDHAM J. D, FICK G. H, VERHOEF M, MEDDINGS J. B. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 444-451.
25. DEITCH E. A. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124: 699-701.
26. KAYAALP S. O. *Tıbbi Farmakoloji*. 8. baskı. Taş Kitabevi, Ankara 1998; 1026-1049.
27. DONALD G. P, JOHN H. K. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 6. baskı. Edt. KATZUNG B. G. Barış Kitabevi. İstanbul 1995: 710-743.
28. SOMASUNDARAM S, SIGTHORSSON G, SIMPSON R. I, WATTS J, JACOB M, TAVARES I. A, RAFI S, ROSETH A, FOSTER R, PRICE A. B, WRIGGLESWORTH J. M, BJARNASON I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 639-650.
29. YAMADA D, DEITCH E, SPECIAN R. D, PERRY M. A, SARTOR R. B, GRISHAM M. B. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. *Inflammation* 1993; 17: 641-662.
30. WALLACE J.L, CIRINO G. The development of gastrointestinal sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 405-406.
31. SIGTHORSSON G, JACOB M, WRIGGLESWORTH J, SOMASUNDARAM S, TAVARES I, FOSTER R, ROSETH A, RAFI S, MAHMUD T, SIMPSON R, BJARNASON I. Comparison of indomethacin and nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on key pathophysiologic steps in the pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 728-735.

- 32. TIBBLE J. A, SIGTHORSSON G, FOSTER R, BJARNASON I.** Comparison of the Intestinal Toxicity of Celecoxib, a Selective COX-2 Inhibitor, and Indomethacin in the Experimental Rat. *Scand J Gasstroenterol* 2000; 35:802-807.
- 33. REUTER B. K, DAVIES N. M, WALLACE J. L.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: Role of permeability, bacteria and enterohepatic circulation. 1997; 112: 109-117.
- 34. EDWIN A. D, WILLIAM M. B. JING W.M, LI M, RODNEY D. B, ROBERT D.** Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *Am J Surg* 1990; 159: 394-401.
- 35. MAC GREGOR I. L, LAVIGNE M. E.** Inhibition by indomethacin of intestinal distension induced secretion in the rat. *J Surg Res* 1979; 26: 167-170.
- 36. MIZOGUCHI H, EASE S, TANAKA A, TAKEUCHI K.** Lack of small intestinal ulcerogenicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-530, in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 257-267.
- 37. BJARNASON I, MACPHERSON A, HOLLANDER D.** Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108: 1566-1581.
- 38. REIS E, KAMA N. A, COSKUN T, KORKUSUZ P, ÖRS U, AKSOY M, KULAÇOĞLU S.** Effects of octreotide and α -tocopherol on bacterial translocation in experimental intestinal obstruction: A microbiological, light and electronmicroscopical study.
- 39. CONOVER W.J.** *Practical Nonparametric Statistics*. 2nd ed. John Wiley & Sons. 1980: 229-232.
- 40. DE WINTER B.Y, BOECKXSTAENS G. E, DE MAN J.G, MOREELS T.G, HERMAN A. G, PELCKMANS P. A.** Differential effect of indomethacin and ketorolac on postoperative ileus in rats. *Eur J Pharmacol*, 1998; 344: 71-76.
- 41. EDWIN A. B.** The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125: 403-405.
- 42. DEITCH E. A** Does the gut protect or injures patients in the ICU? *Perspectives in Critical Care*. St Louis, Mo: Quality Medical Publishing Inc; 1988; 1: 15-32.

- 43. DEITCH E. A. Infection in the compromised host. Surg Clin North Am 1988; 68: 181-197.**
- 44. SALVALAGGIO P. R, NETO C. L, TOLAZZI A. R, GASPARETTO E. L, COELHO I. C, CAMPOS A. C. Oral glutamine does not prevent bacterial translocation in rats subjected to intestinal obstruction and Escherichia coli challenge but reduces systemic bacteria spread. Nutrition 2002; 18: 334-337.**
- 45. COHN I. JR. Strangulation obstruction: Antibiotic protection. Surgery 1956; 39: 630-641.**
- 46. DEITCH E. A, MAEJIMA K, BERG R. D. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. J Trauma 1987; 25: 385-392.**
- 47. DEITCH E. A, BERG R. D, SPECIAN R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. Arch Surg 1987; 122: 185-390.**
- 48. BISHOP R. F, ALLCOCK E. A. Bacterial flora of the small intestine in acute intestinal obstruction. Br Med J 1960; 1: 413-416.**
- 49. AKIN M. L, ULUUTKU H, ERENOĞLU C, ILICAK E, N, ELBUKEN E, ERDEMOĞLU A, ÇELENK T. Hyperbaric oxygen ameliorates bacterial translocation in rats with mechanical intestinal obstruction. Dis Colon Rectum. 2002; 45: 967-972.**
- 50. DEITCH E. A. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg 1989; 124: 699-701.**
- 51. SEDMAN P. C, MACFIT J, SAGAR P, MITCHELL C. J, MAY J, MANCEY J. B, JOHNSTONE D. The prevalence of gut translocation in humans. Gastroenterology 1994; 109: 643-439.**
- 52. CHAPPUIS C. W, COHN I. JR. Intestinal obstruction. In: FIELDING M. L, WELCH PJ, MOORE F. D. Editors. London: Churchill Livindstone. 1987: 32-40.**
- 53. HENEGHAN J. B, ROBINSON J. W. L, MENGE H, WINISTORDER B. Intestinal obstruction in germ-free dogs. Eur J Clin Invest 1981; 11: 285-290.**
- 54. DABAREINER R. M, WHITE N. A, DONALDSON L. L, Effects of intraluminal distention and decompression on microvascular permeability and hemodynamics of the equine jejunum Am J Vet Res 2001; 62: 225-236**

- 55. DABAREINER R. M, SULLINS K. E, SNYDER J. R.** Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1673-1682.
- 56. MOORE J. N, ALLEN D, CLARK S. E.** The pathophysiology of colic. In: GORDON B. J, ALLEN D, eds. *Colic management in the horse*. Lenexa, Kan: Veterinary Medicine Publishing Co 1988;101-119.
- 57. SYNDER J. R.** The pathophysiology of intestinal damage: Effects of luminal distention and ischemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1989; 5: 247-70.
- 58. LUNDIN C, SULLINS K. E, WHITE N. A.** Induction of peritoneal adhesions with small intestinal ischemia and distention in the foal. *Equine Vet J* 1989;21: 451-558.
- 59. ÖHMAN U.** Studies on small intestinal obstruction. I. Intraluminal pressure in experimental low small bowel obstruction in cat. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 413-416.
- 60. GRANGER H. J, SHEPHERD A. R** Dynamics and control of the microcirculation. *Adv Biomed Eng* 1979; 7: 1-61.
- 61. PARKS A. H, STICK J. A, ARDEN W. A.** Effects of distention and neostigmine on jejunal vascular resistance, oxygen uptake and intraluminal pressure changes in ponies. *Am J Vet Res* 1989; 50: 54-58.
- 62. SHIKATA J, SHIDA I, AMINO K.** Experimental studies on the hemodynamics of the small intestine following increased intraluminal pressure. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 155-160.
- 63. HANSON K. M.** Hemodynamic effects of distention of the dog small intestine. *Am J Physiol* 1973; 225: 456-460.
- 64. RUF W, SUEHIRO G.T, SUEHIRO A.** Intestinal blood flow at various intraluminal pressures in the piglet with closed abdomen. *Ann Surg* 1982; 191: 157-163.
- 65. GRANGER D. N, RICHARDSON P. D, KVIETYS P. R.** Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 1980; 78: 837-863.

66. BJARNASON I, FEHILLY B, SMETHURST P, MENZIES I. S, LEVI A. J. Importance of local *versus* systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability. *Gut* 1991; 32: 275-277.
67. MIRKOVITCH V, COBO F, ROBINSON J. W. L, MENGE H, GOMBA S. Morphology and function of the dog ileum after mechanical occlusion. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 123-130.
68. ENOCHSSON L, NYLANDER G, OHMAN U. Effects of intraluminal pressure on regional blood flow in obstructed and unobstructed small intestines in the rat. *Am J Surg* 1982; 144: 558-561.
69. SHEPHERD A. R, Myogenic responses of the intestinal resistance and exchange vessels. *Am J Physiol* 1977; 233: H547-H554.
70. ROSCHER R, OETTINGER W, BEGER H. G. Bacterial microflora, endogenous endotoxin and prostaglandins in small bowel obstruction. *Am J Surg* 1988; 155: 348-355.
71. FUJII E. IRIE K. OGAWA A. OHBA K. MURAKI T. Role of nitric oxide and prostaglandins in lipopolysaccharide-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Eur J Pharmacol* 1996; 297: 257-63.
72. CHAMPION D. G, FENG P. H, AZURNA T, CAUGHEY D.E, CHAN K.H, KASHIWAZAKI S, LIU H.C, NASUTION A.R, NOBUNAGA M, PRICHANOND S, TORRALBA T.P, UDOM V, UTIS D, WANG S.R, WONG W.S, YANG D, YOO M. C. NSAID induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention with an Evaluation of the role of misoprostol. *Drugs* 1997; 53: 6-19.
73. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. SIGTHORSSON G, TIBBLE J, HAYLLAR J, MENZIES I, MACPHERSON A, MOOTS R, SCOTT D, GUMPEL M. J, BJARNASON I. *Gut* 1998; 43: 506-511.