

Modül 12.1

Tehlikede Bağırsak

Stanislaw Klek
MD, PhD, Surgery
Department of General and Oncology Surgery
Stanley Dudrick's Memorial Hospital
15 Tyniecka Street, 32-050 Skawina, Poland

Peter Soeters
MD, PhD, Surgery
Emeritus Professor of Surgery
Department of Surgery
University of Maastricht
The Netherlands

Çeviri: Bülent Saka

Öğrenim hedefleri

- Gastrointestinal sistemin anatomisinin öğrenilmesi
- Gastrointestinal sistem fizyolojisinin özellikle beslenme fonksiyonu dikkate alınarak öğrenilmesi
- Kritik hastalıkların gastrointestinal sistem fonksiyonu üzerine olan etkilerinin öğrenilmesi
- İntestinal bakteri türleri ile bunların bağırsak fonksiyonu üzerindeki etkileri arasındaki dengeyi bozan sebeplerin öğrenilmesi
- Bağırsaklarda ortaya çıkan anatomik bozuklukların bağırsak bütünlüğü ve fonksiyonları üzerine etkilerinin öğrenilmesi
- İntestinal inflamasyon ve karaciğer hastalıkları arasındaki ilişkinin kavranması
- Bağırsak bütünlüğü ve fonksiyonu için faydalı olabilecek medikal, cerrahi ve nütrisyonel girişimlerin öneminin öğrenilmesi

İçerik

1. Gastrointestinal sistemin fizyolojisi
 - 1.1 Anatomi
 - 1.2 Sindirim ve emilim
 - 1.3 GİS motilitesi
2. Ciddi inflamatuvar hastalıklar
3. Bakteriyal aşırı gelişim
4. Bağırsaklar / karaciğer aksı
 - 4.1 İntestinal inflamasyon ve karaciğer hastalığı
 - 4.2 Patoloji ve bağırsaklar/karaciğer aksı
 - 4.2.1 Kısa bağırsak sendromu

- 4.2.2 Morbid obesiteye yönelik by-pass operasyonları; diğer kör looplar
- 4.2.3 Sepsis
- 4.2.4 Kolestatik karaciğer hastalığı
- 4.3 Parenteral nütrisyon ve karaciğer hastalıkları
- 5. Bağırsak bütünlüğünün sağlanmasına yönelik uygulamalar
 - 5.1 GİS bütünlüğünün restorasyonu ve destek tedavileri
 - 5.2 Spesifik enteral ve parenteral formüller
 - 5.2.1 Aminoasit ve yağ asidi kompozisyonları
 - 5.2.2 Pre- ve Probiyotikler
 - 5.3 İntestinal uyumu arttıran faktörler
- 6. Özet
- 7. Referanslar

Önemli Mesajlar

- Gastrointestinal sistemin metabolik ve sindirim işlevleri ön planda ince barsağın proksimal kısmında (duodenum ve jejunum) gerçekleşmektedir. Distal kısımda özellikle safra asitleri ve elektrolitler reabsorbe edilmektedir. Kolonda su ve elektrolit geri emilimi yanısıra solubl liflerin fermentasyonu sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin emilimi olmaktadır.
- Travma ve hastalıklar varlığında bağırsakların malfonksiyonu mevcut durumun ciddiyetine göre değişmektedir. Birçok anatomik ve fonksiyonel bozukluk (stenoz, kör loop, poşlar, konstipasyon, ciddi hastalık, radyasyon) inflamasyona sebep olmakta ve bunun sonucunda besin öğelerinin uygun miktarlardaki emilimini bozmaktadır. Bazen malabsorpsiyon, inflamasyon veya intestinal uzunluk kaybı olmadan yalancı obstrüksiyon veya skleroderma gibi şiddetli motilite bozukluklarında ortaya çıkar.
- Bakteriyal aşırı çoğalma, özellikle kronik intestinal psödoobstrüksiyonda olduğu gibi bağırsakların disfonksiyonunun önemli bir sebebidir.
- Bağırsak fonksiyon kaybının (kısa bağırsak ve/veya bakteri aşırı çoğalması) karaciğer üzerinde ciddi zararlı etkiler olabilir. Bu durum çoğunlukla yenidoğanlarda, nadiren yetişkinlerde ortaya çıkabilir.
- Parenteral nütrisyonun içeriği, ciddi bağırsak disfonksiyonu ile ilişkili hipertrigliseridemi, kolestatik ve steatohepatit yapabilir.
- Anatomik bozuklukların düzeltilmesi (stenoz, fonksiyonel olmayan ince bağırsak segmentleri, tıkalı veya dilate looplar) ve enteral nütrisyon ile bağırsak aktivitelerinin sağlanması bağırsak fonksiyonlarının düzeltir.

1. Gastrointestinal sistem fizyolojisi

Normal bağırsak fonksiyonu, altta yatan yapıdaki humoral, nöral ve lokal faktörler arasındaki etkileşimin sonucudur. Bu karmaşık ilişkilerdeki bozulmalar, yetersiz bağırsak aktivitesi sonucu vücut sağlığının korunabilmesi için organizmanın besin maddelerini yeterince abzorbe etme yeteneğini engellediği bağırsak yetmezliğine yol açabilir. Gastrointestinal sistemin anatomik ve fizyolojik yönleri bilinmesi, tehlikede bağırsağın anlaşılabilmesi için önemlidir.

1.1 Anatomi

Gİ sistemin uzunluğu, yaş, vücut ölçüleri ve ölçüm tekniğine (örn. in vivo veya otopsi sırasında, normal kas tonusunda veya gevşemiş durumda) göre değişir. Sonuç olarak, operasyon sırasında, gastrointestinal (Gİ) sistemin veya kalanının gerçek uzunluğu ve

büyüklüğü için sadece kaba bir tahmin verilebilir. Yukarıdakiler göz önüne alındığında, normal Gİ sisteminin kısımları aşağıdaki gibi ölçülür:

- a) Ağız girişi ile özofagus arası yaklaşık 15 cm'dir.
- b) Dişlerden 15 cm mesafede olup mide girişi ile (kardiya) sonlanan özofagus yaklaşık 25-30 cm'dir.
- c) Midenin tahmin edilen ortalama uzunluğu 25-50 cm arasındadır, fakat uzun ve kısa kurvatür üzerinden ölçümler ile değişebileceği unutulmamalıdır.
- d) İsmi orta çağlarda 12 parmak eninde uzunluktan alan duodenum kabaca 30 cm uzunluğundadır. Jejunum başlangıcında yer alan Treitz ligaman ile sonlanır.
- e) İnce bağırsak jejunum ve ileuma ayrılır. Belirlenmesi zor olsa da ikisi arasındaki sınır, net bir geçiş yerine bağırsak kalınlığında ılımlı bir incelmedir. Jejunum, ileuma göre cm^2 başına iki misli kalın ve iki kattan daha ağırdır. Bu da fonksiyonlarına karşılık gelmektedir. Jejunum ve ileum motilite açısından da farklıdır: ileal geçiş jejunuma göre üç kat yavaştır. Cerrahi sırasında ölçülen ince bağırsak uzunluğu 3-6 metre arasındadır.
- f) Kalın bağırsak (kolon), ileoçekal valvde başlar (Bauhin valv) ve yaklaşık 100-120 cm'dir. Kalın bağırsağın 15 cm uzunluğundaki son kısmı rekrumdur.

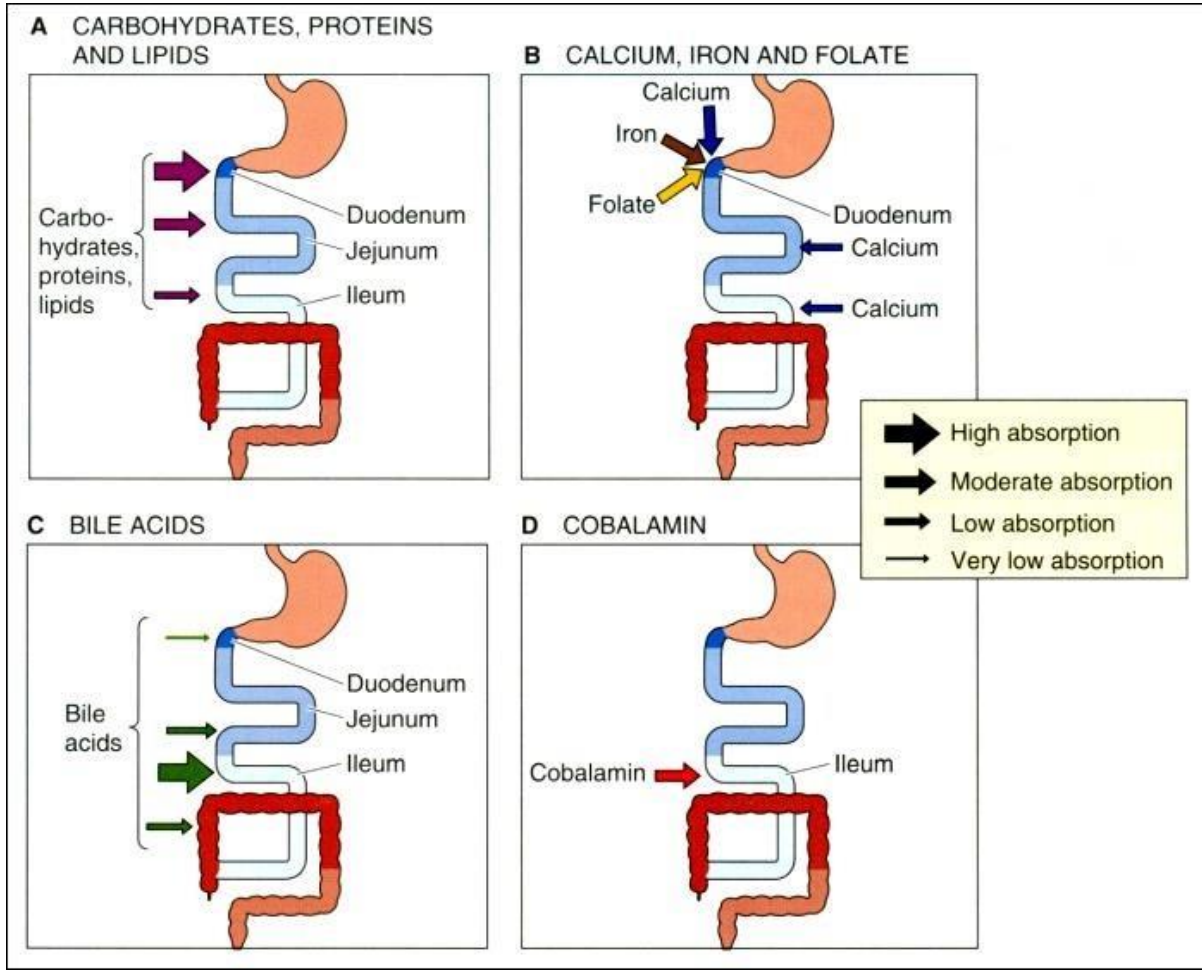
1.2 Sindirim ve emilim

Sindirim, ağız boşluğunda tükürükte bulunan amilazın hareketleriyle başlar. Yemek borusu sürece çok fazla katkıda bulunmaz. Hem ağız boşluğu hem de özofagus, çok katmanlı skuamöz epitelleri nedeniyle hipertonic gıdalara dirençlidir.

Gİ kanalının bir sonraki kısmı olan mide, "chief" hücrelerden gelen enzimleri sayesinde sindirim sürecine devam eder. Bu onun tek fonksiyonu değildir - bakterileri ortamdaki kaldıran bir ortam yaratır, Gİ kanalının diğer kısımlarını kontaminasyondan koruyan ve öğünlerin sindirilmesine yardımcı olan hidroklorik asidi salgılar. Aynı zamanda besin bileşenlerini sulandırarak seyreltir ve böylece içerik hipertonic yerine izotonik hale gelir. Önceden sindirilmiş gıdaları yavaş yavaş duodenum (gastrik boşalma) içine bırakarak dumping sendromuna sebep olabilecek bağırsaklara büyük bolus geçişine engel olur. Bu işlem sıvılar için hızlıdır, ancak katı yiyeceklerde miktar ve içerikteki besin türüne bağlı olarak düzenlenir ve daha yavaştır. Gastrik boşalma, ince bağırsağın distal kısmındaki bağırsak içeriğinin varlığıyla da yavaşlar (ileal fren), ancak ileal rezeksiyon ile hızlanır (1,2).

Gastrektomi sonrası hastalarda dumping sendromu görülebilir. Önemli derecede kilo kaybı, halsizlik, baş dönmesi ve hatta bilinç kaybıyla sonuçlanabilir. Yüksek miktarda ve hızlı bir şekilde yarı sindirilmiş besinin jejunuma geçmesi sonucu önemli miktarda ani hormon salınması (çoğunlukla insülin) ile ortaya çıkar.

Çoğu salgı ve emilim ince bağırsakta gerçekleşir. Burada bağırsak enzimleri ile birlikte pankreas ve safra salgıları kalan büyük gıda parçacıklarını parçalar. İnce bağırsakta oluşan sindirim süreci üç faza ayrılabilir: intralüminal (esas olarak hidroliz), membran fırçamsı kenar fazı (= muskozal faz - polisakkarit ve peptitlerin daha fazla bozunması + emilim) ve katılma fazı (portal ven ve lenfatik yollara taşınım) (Şekil 1).



Şekil 1. Bağırsakların farklı bölümlerinde makrobesinler, safra asitleri, Ca, Fe, Folik asit, vit B12'nin emilim yerleri (Boron/Boulpaep, Medical Physiology, Saunders 2003)

İnce bağırsağın proksimal kısmı, sadece ileumdan absorbe edilen safra tuzları ve B12 vitamini hariç, distal kısmına kıyasla daha hayati besinlerin emilmesini sağlar. Jejunum amino asitlerin, karbonhidratların ve lipidlerin daha yoğun metabolik işlemlerinin yeridir. Özellikle glutamin parçalanması ve glutamat, alanin, sitrülün ve amonyağa dönüşümü jejunumda yer alır. Emilim bölgesi, öğünün yapısına da bağlı olabilir (3). Düşük ozmotlariiteli bir yemekte sıvının çoğu jejunumda emilirken, yüksek ozmolariteli bir yemek çoğunlukla ileum'dan emilir. Su ve elektrolitler - değişen miktarlarda - lümeneye salınır ve hızlı bir şekilde tekrar geri emilir. Hipertonik çözeltiler su salgılamasıyla seyreltilir, hipotonik çözeltiler katyonların salgılamasıyla izotonik hale getirilir (özellikle Na⁺); Her iki tür çözelti daha sonra tekrar geri emilir. Yukarıda tarif edilen mekanizmalar nedeniyle, Gİ kanalında 24 saat içindeki sıvı akışı miktarı yaklaşık 8-10 litredir. Böylece, sağlıklı bağırsakta ağız yoluyla alınan sıvı miktarının net alımı ve dışkıda ihmal edilebilir miktarda sıvı kaybı ortaya çıkar. Su ve elektrolitler ince ve kalın bağırsağın bütün kısımlarında gerçekleşir; bu durum, ince ve kalın bağırsak bir kısmının çıkarılması ile su ve elektrolitlerin (Ca⁺⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Cl⁻) etkin emilememesi ile izah edilebilir (Bakınız Modül 12.2).

Böylesine büyük bir sıvı akışının varlığı, Gİ kanalı üzerinde mekanik tıkanma olması durumunda sıvının tutulmasına ve ekstravasküler ve intravasküler kompartmanların yanı sıra intrasküler ve ekstraselüler alanlar arasında güçlü su ve elektrolit yer değiştirmelerine sebep olur. Bu yer değiştirme, acil cerrahi hastalarda hipotansiyon veya hatta hipovolemik şokla

sonuçlanır. Ameliyattan önce mümkün olduğunca su ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi çok önemlidir. Su ve elektrolitlerin ince bağırsak tarafından emilmesine ek olarak, ileum, safra asitlerinin geri emilmesinde önemli bir rol oynar. Safra asitlerinin kaybı ve ardından safra asidi havuzunun azalması, duodenum ve jejunumda yağların emülsiyonunu azaltır, dışkıda ve yağda çözünen vitaminler ile Ca^{2+} ve Mg^{++} gibi yağ asitlerine bağlı katyonların da kaybına yol açar.

Vitaminler çoğunlukla proksimal olarak emilir; ileumda ağırlıklı olarak emilen tek vitamin B12 vitamindir, dolayısıyla bağırsakların bu bölümünün kaybı anemiye yol açar.

Kolonda, normal olarak ileumdan gelen 1000-1500 ml sıvı büyük ölçüde emilir ve 100-150 ml su içeren katı bir dışkı kalır. Bu nedenle kalın bağırsak, su emilimiyle ilgili olarak Gİ kanalının güçlü bir parçasıdır - kolonun su emilimindeki etkinliği, hücrelerarası sıkı bağlantılar sayesinde %90'a ulaşır. Su geri emilimi jejunumda %44 ve ileumda %70 iken, sodyum için benzer rakamlar sırasıyla %13 ve %72'dir (3). İnce ve kalın bağırsakta su ve elektrolitlerin net emilimi, büyük ölçüde Na^+-K^+ pompasının aktif iyon pompalaması ile yapılır. Bu pompa, amino asitler, glukoz ve safra asitleri dahil olmak üzere önemli lümen bileşenlerinin Na^+ bağlantılı birlikte taşınmasını sağlayan transmembran konsantrasyon farklılıklarını ve elektro-kimyasal gradyanları indükler. Bu işlem, enterositin hücre çeperi boyunca elektro-kimyasal gradyanın korunamadığı ve yardımcı taşıyıcıların ve değiştiricilerin hücre içine internalize olduğu ve ishale yol açan enfeksiyöz veya enflamatuvar durumlarda kolayca bozulur.

1.3 Gİ Sistemin Motilitesi

Bağırsak motilitesi, besin emiliminde önemli bir rol oynar. Hayvan çalışmaları, proksimal ince bağırsak rezeksiyonu sonrası yavaşlayan mide boşalması ve yavaş geçiş ile adaptif bir yanıt ortaya çıktığını göstermektedir (4). Migratuvar motor komplekslerinin (MMC) uzaması, MMC Faz II'de bir artış ve MMC Faz I sürelerinde ise azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca geride kalan bağırsak segmentinde MMC'nin post-prandiyal inhibisyonu da gösterildi. Distal rezeksiyon sadece küçük değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Üstelik insan çalışmaları, geride kalan bağırsak segmentlerinin majör rezeksiyondan sonra kısa süreli MMC döngüleri ile karakterize olduğunu göstermektedir (sadece <100 cm'lik bağırsak kaldığında). Yukarıdakilerin tümü, bağırsakların adaptif potansiyelini motor bakış açısıyla doğrulamaktadır.

2. Ciddi İnflamatuvar Hastalıklar

Ciddi inflamasyon veya infeksiyonun primer sebebin lokalizasyonundan bağımsız olarak organizma üzerinde belirli etkileri vardır. Son görüşler inflamatuvar aktivitenin akciğer, böbrek, karaciğer, bağırsak ve diğer organlardaki hücrelerarası sıkı bağlantıları (tight junction) bozduğunu, bu sebeple interstisyuma hücre, protein ve sıvı geçişi olduğunu desteklemektedir (7,8). Bu durum normal sindirimin yanı sıra sıvı, elektrolit, makro ve mikronütrient emilimini bozmakla kalmaz, safra asitleri gibi diğer ürünlerini de etkiler. Bu bozulmanın düzeyi hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir.

Bu tip emilim işlevleri bozukluğu yüksek oranda aktif ATP- bağımlı iyon transportuna dayalıdır. Sadece sistemik değişiklikler emilimini etkilemez; aynı zamanda appandisit, Crohn hastalığı veya divertikülit gibi batınla ilişkili inflamatuvar olaylar sırasındaki lokal iltihabi süreç nedeniyle de meydana gelebilir. İnfeksiyöz bir bölgeyi çevreleyen sağlam bağırsak bile,

aktif suya ve elektrolit taşınımına zarar veren paralel bir iltihaplanma gösterebilir. Bu mekanizma, düz batın grafilerinde inflamatuvar kitle çevresinde karşılaşılan intra-luminal sıvı seviyeleri ile diyare varlığını açıklar.

Sadece absorpsiyon bozulmaz. Yaygın inflamatuvar olaylarda veya karın içi lokal inflamatuvar odak varlığında sindirim ve motilite de bozulabilir. Bu olay artan sitokin salınımı ile ilişkilidir. Deney hayvanlarına verilen endotoksinin migratuvar motor komplekslerini ve peristaltizmi etkilediği görülmüştür (9). Tüm bunların sonucunda lokalize veya generalize ciddi inflamatuvar hastalığı olanlarda ishal ya da kabızlık görülebilir.

Buradan yola çıkılarak enteral nütrisyonun uygun olup olmadığı altta yatan mevcut inflamatuvar hastalığın ciddiyetine göre değişir. Çoklu organ sistem disfonksiyonu olanlarda enteral nütrisyon tedavisine dikkatli bir biçimde yeteri kadar sodyum içeren küçük miktarlarda izo-ozmolar ürünlerle başlamalıdır.

GİS hareket kusurları sıklıkla tüm mide-bağırsak kanalındaki yaygın hareket bozukluklarından kaynaklanır ve sadece mide veya kalın bağırsakla sınırlı değildir (10). Bununla birlikte, tıkalı duodenum ve nekrotizan pankreatit gibi lokal engeller durumunda, hareket kusuru proksimal sindirim sistemi ile sınırlı olabilir. Bu durumlarda, bağırsakta daha distal ve sağlam bir bölgeye yerleştirilmiş ince bir besleme tüpünün kullanılmasıyla enteral beslenme başlatılabilir. Enteral diyetler bolus formunda değil, bağırsağa sürekli olarak uygulanmalı ve genellikle izotonik olmalıdır. Jejunum mideye göre hipertonic veya hipotonik beslenmeye karşı daha az dirençli olduğundan su uygulanması önerilmez. Jejunal besleme sırasında emilimi arttırmak için tam protein formüller yerine peptit enteral diyetlerin kullanılması önemli olabilir.

Kritik hastalıklarda ve hipovolemik durumlarda bağırsak perfüzyonu bozulabilmekte ve bu durum enteral beslenme ile daha da agra ve olabilmekte ve hatta intestinal nekroz yapabilmektedir (11,12). Bu hastalarda günlük enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için bazen enteral ve parenteral nütrisyon birarada kullanılabilir.

Ciddi (infeksiyöz) hastalık varlığında metabolik olarak stabil hastalara kıyasla nütrisyon desteğinin içeriği daha fazla önem kazanmaktadır. Metabolik instabilite içinde insülin rezistansı ve glukoz intoleransı ve hipertrigliseridemi sayılabilir. Dolayısıyla bu hastalar yakından takip edilmelidir (Bakınız Topik 18: Yoğun Bakım Ünitesinde nütrisyonel destek tedavisi).

Ciddi hastalığı olanlarda beslenme desteğinin amacı bir taraftan kas yıkımının önüne geçilmesi iken diğer taraftan daha da önemlisi organizmanın klinik yanıtının desteklenmesidir. Bunun içinde immun yanıt (akut faz proteinleri, komplemanlar ve immunglobulinler sentezi ile beyaz küre ve makrofajların çoğalması) ve yara iyileşmesi yer almaktadır. İnflamatuvar aktivite sebat ettikçe katabolik süreç (protein sentezinden çok yıkımı) devam edecektir. Her durumda kronik hastalığı olan hastalarda sağ kalım için beslenme desteği gereklidir (Bakınız Topik 18: Yoğun Bakım Ünitesinde nütrisyonel destek tedavisi).

3. Bakteriyel aşırı çoğalma

Bakteriyel aşırı çoğalma, mukozal iltihabın uyarılması, bağırsak bariyerinin bozulması, bakteriyel translokasyon ve bakteriyemi / sepsis riski nedeniyle tüm organizma için bir tehdit

oluşturur. Belirtileri ishal, şişkinlik, şişkinlik, karın ağrısı, kilo kaybı, yorgunluk ve karaciğer fonksiyon bozukluğudur.

Bakteri aşırı çoğalmasının iki ana bileşeni vardır: Normal bağırsak mikrobiyomunu oluşturan bakteri suşlarının tutunma ve patojenitesinde artış, özellikle enterobacteriaceae (Klebsiella, E.Coli, Pseudomonas spp.) ve koruyucu bakteri suşlarında (Lactobacilli, Bifidobacteria spp gibi) azalma olması (13-16). Aşırı çoğalma, sIgA'nın azalmış bağırsak salgılanması ile ortaya çıkar ve bu durum bakteriyel suşların tutunması ve patojenitesinde artış yanısıra virülansın artması ile gösterilen bakteriyel fenotiplerdeki değişikliğe sebep olur.

Bakteriyel aşırı çoğalma sebepleri.

- a) protein malnütrisyonu
- b) bağırsak tıkanıklığı
- c) dismotilite
- d) bağırsak segmentlerinin çıkarılması
- e) poşitis

Protein malnütrisyonu, anaerob ve laktobasil popülasyonlarını azaltarak ve aerobik bakterilerin aşırı çoğalmasına yol açarak Gİ kanal mikroflorasını bozar. Konakçı savunması bozulur. Neyse ki, bu durum bakteriyel translokasyona yol açmamaktadır.

Bağırsak darlığına ve dismotiliteye neden olan nispeten nadir durumlar vardır. Önemli bir neden, Crohn Hastalığında uzun süredir devam eden inflamasyonun hem enine hem de boyuna yönde fibroz, skar ve kasılmaya neden olmasıdır. Diğer daha sık görülen nedenler ameliyat sonrası darlıklar, radyasyon enteriti ve malignitelerden kaynaklanan darlıklardır. Bu son kategori subakut seyirli ve ilerleyici karakterdedir. Oysa ilk grup yıllar içinde gelişebilir ve nadiren tam tıkanmaya yol açar. Bazen diyabet, bazı dismotilite sendromları ve skleroderma ve radyasyon enteritinde motilite bozuklukları ile karşılaşmaktadır. Bu koşulların tümü, kommensal bakterilerin virülans faktörlerinin arttığı ve bakteri çoğalmasına neden olan bir duruma yol açar.

Dışarı çıkarma enteriti, dışı alınmış kolorektal segmentlerde endoskopide saptanan klinik bir durumdur. Dışarı alınan bağırsak bölümleri makroskopik ve mikroskopik enflamatuvar belirtiler gösterir. Sadece dışarı alınan ince bağırsak segmentinde inflamasyon görülmesi değil, aynı zamanda bu iltihaplı sürecin uygunluğunu destekleyen kanıtlar, bu koşulların potansiyel olarak zararlı suşlara karşı verilen antibiyotiklerle tedaviye olumlu cevap vermesinden kaynaklanır (19). Yalnızca bağırsak bölümlerinin cerrahi olarak çıkarılması değil, aynı zamanda uzun süreli total parenteral beslenme faydalı olabilir (20,21).

Poşit (eksize edilen rektumun yerine ince bağırsaktan cerrahi olarak oluşturulan bir poşun iltihabı) ileal poşlu hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Belirtileri arasında dışkı sıklığında artış, karında rahatsızlık, ağrı ve kanama ve bazen de steatore bulunur. Clostridia spp ve Lactobacilli/Bifidobacteria arasındaki dengenin bozulması ve safra asitlerinin konsantrasyonunun artması ile karakterize bakteriyel aşırı çoğalma, patogeneizde önemli bir rol oynar (22,23,24). Poşit çoğunlukla metronidazol veya siprofloksasin gibi antibiyotiklere iyi yanıt verir. Poşitin diğer olası nedenleri arasında glutamin ve bütirat gibi besinlerin eksikliği ve kesenin kendisinin neden olduğu tıkanmalardır (25).

4. Bağırsak/ Karaciğer Aksı

4.1 İntestinal İnflamasyon ve Karaciğer Hastalığı

Bakteriyel translokasyonun multiorgan yetmezliği (MOF) oluşumu ile ilişki olduğuna dair veriler çok ikna edici olmamasına rağmen, bağırsak disfonksiyonunun karaciğer anormallikleri ile ilgili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (26,27,28). GİS disfonksiyonu o kadar ileri düzeyde olabilir ki cerrahlar böyle bir durumun tüm organizma üzerindeki etkisini vurgulamak için “abdominal catastrophe” benzeri terimler kullanırlar.

Bakteriler ve safra asitleri, intrahepatik kolestaz oluşumunda önemli bir rol oynayabilir, çünkü primer safra asitlerinin bakteriyel hidrosilasyonu, bazıları kolestatik veya doğrudan hepatotoksik olan sekonder safra asitlerini oluşturur (29,30). Kısa bağırsak sendromunda safra asidi metabolizması değişmiştir ve safra asidi malabsorpsiyonu olan hastalar diyare ve kolestaz geliştirmeye daha eğilimlidir. Tam mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak ikincil safra asitleri hem safra ağacı hem de kolon için sitotoksik olabilir. Hepatotoksiteyi önleyen mekanizmalar arasında dengeli safra asidi kompozisyonu, hepatosit nükleer reseptörlerle çalışan efektör sekretuar yolaklar, sitokinler, ileal peptitler ve yeterli fosfolipid sekresyonu gibi karmaşık mekanizmalar bulunur (31,32). Çeşitli yazılar, kolestazda safra asit havuzunu normalleştirmek suretiyle terapötik olarak kullanılan ursodeoksikolik asidin yararlı etkilerini göstermektedir (31,32,34).

Sekretuar IgA (sIgA), bağırsak-karaciğer ekseninin bozulmasına bağlı karaciğer yetmezliği mekanizmasında büyük önem taşır, çünkü bağırsak mukozasının bakteri invazyonuna karşı önemli bir savunma mekanizmasını oluşturur. Konsantrasyonunun azalması bakteriyel mukozal adhezyonu artırır ve enterobakterilerin çoğalmasının mukozal savunmayı bozduğu sıçanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28). Organizma parenteral olarak beslense bile bağırsak açlığı safrada sIgA'nın azalmasına neden olur (27).

Şekil 2'de sunulan hastanın klinik durumu, bağırsak yetmezliğinin karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini ve bu durumun tedavisinin hastanın iyileşmesine yardımcı olabileceğini açıkça göstermektedir.

Resimde görülen hastada ikili stoma şeklinde görülen bağırsak duvar rüptürü ve bu alana açılan jejunal fistül mevcuttur. Bu hastada fistülün proksimal çıkışından gelen mayii toplanmakta ve ince barsağın distalinden geri verilmektedir. Parenteral nütrisyon desteğine ihtiyaç duymakta, sonucunda aşık veya aralıklı kolestaz gelişmiş (artmış Alkelan Fosfataz, γ GT ve Bilirubin) ve buna bağlı hipertrigliseridemi ile yağlı karaciğer eşlik etmiştir. İnce barsağın distal defonksiyonalize kısmına re-infüzyon uygulandığında bu değerler normale gelmiştir (26). Barsağın fonksiyonlarını geri kazanması karaciğer hasarını ortadan kaldırmıştır.



Şekil 2. Batın orta hattında yerleşik proksimal jejunal fistül. Vakum dreni kahverengiye çalan sarı renkte, infüzyon dreni beyaz renktedir.

4.2 Patolojik durumlar ve bağırsak-karaciğer aksı

4.2.1 Kısa Bağırsak Sendromu (KBS)

Büyük bir ileal rezeksiyondan sonra, enterohepatik safra tuzları döngüsünde kesinti olur. Bağırsak-karaciğer ekseninin bu bozukluğu, fibroz, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen ciddi karaciğer steatozu ve kolestaz ile sonuçlanabilir. Bunun en iyi örneği, prematür doğan nekrotizan enterokolitli bebeklerde geniş rezeksiyon sonrası total parenteral nütrisyon (TPN) gerektiren KBS'udur. Hastalar hızlı bir şekilde karaciğer yetmezliğine girer ve bu da bağırsak-karaciğer ekseninin önemli bir kanıtıdır (33,35,36). Diğer taraftan, karaciğer fonksiyonları, vücut kitlesi kaybı, glutamin eksikliği, bakteri aşırı çoğalması ve parenteral beslenme rejiminin kendisi tarafından da kötüleşebilir (37).

4.2.2 Morbid Obezite ve Kör Looplarda Kullanılan By-pass Operasyonları

Aktif bir bağırsak-karaciğer aksının varlığı, morbid obezite nedeni ile by-pass cerrahisine başvuran hastalarda görülebilen ciddi karaciğer yetersizliği ile de desteklenmektedir. Son dekatta literatürde yeralan bazı yazılarda bu gibi durumlarda karaciğer transplantasyonunun gerekliliğinden bahsetmektedir (38,39). Bu patolojik durum, iatrojenik kısa bağırsak sendromu varlığında karaciğer hasarının gelişmesi için mutlaka parenteral nütrisyon tedavisinin gerekli olmadığını ispatlamaktadır. Fonksiyonel kısa bağırsak durumu ve kör loop varlığı karaciğer hasarı için önemli sebeplerdir. Son görüşü destekleyen kanıt, bu hastalardaki yağlı karaciğerin metronidazol ile geriletebilmesidir (19). Benzer biçimde köpeklerde kör loop un çıkarılmasının yarar sağladığı gösterilmiştir (40).

4.2.3 Sepsis

Sepsis, özellikle tekrarlayan durumlarda, karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedeni olabilir. Çoğu septik hasta, GGPT, alkalın fosfataz ve en önemlisi hiperbilirubinemi gibi karaciğer enzimlerinde artış gösterir. Bununla birlikte sepsis belirtileri, yetersiz beslenme durumu

ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle çoğunlukla gizli kalır (9,11,13,41-45). Beslenme destek ekiplerinin takibi altındaki hastalar, ateş ve serum C-reaktif proteininde (CRP) artış gibi tipik infeksiyon belirtisi gösterememesi nedeniyle ciddi risk altındadır. Bununla birlikte, kontrolsüz sepsisin klinik bulguları; taşikardi, yorgunluk, ensefalopati, sıvı tutulumu, ödem, ve nihayetinde yeni veya kötüleşen organ yetmezliğinin belirtilerini içerebilir (41-44).

Bu nedenle sepsisin nedenlerini belirlemek ve tedavi etmek zorunludur. Nutrisyon desteği alan birçok hasta post-op dönemde ve abdominal sepsis riski yüksek olan kişilerdir; bu hastalar en küçük olasılıkta abdominal abse açısından detaylı araştırılmalı ve tespit edildiğinde perkütan veya cerrahi drenaj uygulanmalıdır. Batın dışı sepsis kaynakları da dikkate alınmalıdır. Pnömoni en sık sebeptir (41-44). Santral venöz kateter her zaman olası bir enfeksiyon kaynağı olarak düşünülmelidir (43,44), ancak bu tanı, destekleyici kanıtlar olmadığında veya diğer olası odakların dışlanamadığı durumlarda geri planda tutulmalıdır. Sadece septisemik şokta, enfeksiyon kaynağı olasılığından dolayı kateterin çıkarılması uygundur.

4.2.4 Kolestaz ve kolestatik karaciğer hastalığı

Normal safra asit havuzu ile normal safra kompozisyonu ve sIgA içeriği bağırsak ve karaciğerin bakteriyal kaynaklı durumlara direncini artırır. Ekstrahepatik kolestaz sırasında normal safra ve sIgA'nın olmayışı ekstrahepatik kolestaza intrahepatik komponent katarak fasid bir daire oluşmasına neden olur. Klinik pratikte, safra asidlerinin drene edilebilmesinin mümkün olduğu ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonda, safranin enteral olarak geri verilmesi önerilir.

Primer sklerozan kolanjit (PSK)

PSK, inflamatuvar bağırsak hastalığına (İBH) sıklıkla eşlik eden karmaşık bir hastalıktır. Son zamanlarda, kişisel (epidemiyolojik) kanıtlar, PSK'lı hastaların kontrol hastalarına göre daha geçirgen bağırsaklara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Hepatik inflamatuvar sürecin sonucu mu yoksa azalmış mukozal bariyer fonksiyonunun nedeni mi olduğu tartışmalıdır. Daha güçlü kanıt, kötü kontrollü çölyak hastalığı olanlarda (benzer şekilde geçirgenliği artmış ancak PSK ile diğer açılardan benzer karakterde olmayan) karaciğer sirozu oluşturma riskinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Karaciğerdeki inflamatuvar belirtiler, glutensiz bir diyetle sıkı sıkıya bağlı kalınması ve bağırsak morfolojisi ve fonksiyonunun birlikte iyileştirilmesi ile hafifletilir. Safra kanallarının neden İBH'da özellikle etkilendiğine dair önemli bir soru vardır, oysa çölyak hastalığında durum böyle değildir.

Primer biliyer kolanjit (PBK)

İBH, primer biliyer kolanjit (PBK) (önceden primer biliyer siroz olarak adlandırılır) ile çakışabilir. Bu aynı zamanda İBH'nın hususi olarak PSK ile ilişkili olmadığını da gösterir (26). Yine kanıtlar, karaciğerdeki inflamatuvar sürecin bir belirleyicisi olarak bağırsaktaki inflamatuvar sürecin şiddeti arasındaki bir bağlantıya işaret eder. Ayrıca sitokin kaskadının pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkilerinde genetik bir heterojenite olabilir.

4.3 Parenteral nutrisyon ve karaciğer hastalığı

Geçmiş dekatlar boyunca, uzun süreli parenteral beslenmenin karaciğer yetmezliğinin nedeni olabileceği düşünülmekteydi. Bu duruma parenteral nutrisyon ile ilişkili karaciğer hastalığı (PNALD) adı verildi ve potansiyel olarak siroz ve son dönem karaciğer hastalığına neden olan kötü bir prognoza sahip olduğu kabul edildi. Bununla birlikte, yeni veriler ve patofizyolojinin

daha iyi anlaşılması, ESPEN ve diğer bazı yazarların bu terimi tamamen terk etmelerine neden olmuştur.

Şimdilerde, bağırsak yetmezliği olan hastalarda görülen kronik karaciğer hastalığının, yalnızca PN'nin doğrudan bir komplikasyonu değil, bağırsak yetmezliğinin çok yönlü bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu durum, PN'nin etyolojideki katkısını gözardı etmez, ancak diğer tüm faktörlere doğrudan dikkat gösterilmesine yarayacaktır.

IF (intestinal yetersizlik) ile ilişkili karaciğer hastalığı (IFALD) olarak adlandırılan durumun ciddi formları, fibroz, siroz ve ölümden sorumlu olabilir. Şiddetli IFALD ensefalopati, asit, portal hipertansiyon, Gİ kanaması ve koagülopatiyle karakterizedir.

IFALD aşağıdaki şekilde tanımlanabilir (30,32,41-44):

- a) Hastayla ilgili faktörler: İleum olmadan KBS varlığı veya ileum varlığında KBS <150 cm, kolonun çıkarılması, sepsis, bakteriyel translokasyon ve özellikle çok kısa bağırsak varlığı.
- b) Beslenmeyle ilgili faktörler: Aşırı enerji tüketimi (>40 kcal/kg/gün), fazla glukoz uygulaması (>7 g/kg/gün), fazla miktarda intravenöz lipit (>1.0 g/kg/gün), esansiyel yağ asitleri ve kolin eksikliği, sürekli PN rejimi, ardı sıralı çoklu şişeli sistem (hepsi bir arada mikst katkıları yerine), LCT lipid emülsiyonlarının ve özellikle de tamamen soya yağına dayalı olanların kullanılması. Çoğu kez, birden çok sebep mevcuttur.

Tedavinin multimodal olması gerekir ve PN rejimindeki değişikliği (izokalorik besleme ve MCT/LCT, omega-3-YA, zeytinyağı bazlı emülsiyonlar veya SMOF veya Lipoplus gibi karışımlar kullanılarak saf soya LCT'den uzaklaşmayı içerir), Gİ yolunun yeniden yapılandırılmasını, antibiyotikleri, intralüminal SCFA'ların ve taurin uygulamasını, siklik besleme ve ursodeoksikolik asit kullanımını içerir. Bu tedaviler için kesin kanıtlar şu an için yeterli olmasa da, soya bazlı lipit emülsiyonlarına olan bağımlılığın azaltılması gerekliliği için kanıtlar artmaktadır.

5. Bağırsak Yapısını Güçlendirecek Nütrisyonel Yaklaşımlar

Birçok çalışma, mukozal yüzey alanındaki reaktif artışlara bağlı olarak geniş rezeksiyonlardan sonra bile besin ve sıvıların bağırsak alımında artış olduğunu doğrulamıştır (adaptasyon). Enterositlerin adaptif tepkisi, sodyum/glukoz taşıyıcı durumunda veya sindirim enzimlerinin aktivitesinde olduğu gibi rezeksiyondan birkaç saat sonra başlar. Çoğu durumda, bu pozitif mekanizmalar uygun emilim sağlamak için yetersizdir ve bazı terapötik önlemler yardımcı olabilir.

5.1 GİS Devamlılığının Sağlanması ve Destekleyici Tedavi

Normal gıda geçişinin ve safra asitlerinin enterohepatik döngüsünün restorasyonu, tedavinin ana amaçlarından biri olmalıdır (bkz. 4.1). Diğer cerrahi hedefler arasında kör loopların işlevleştirilmesi, bağırsak distansiyonunun ve bakteriyel büyümenin üstesinden gelmeye yardımcı olabilecek stenotik bölümlerin genişletilmesi yer alır. Potansiyel olarak patojenik mikrobiyotayı ortadan kaldırmak için antibiyotikler çoğunlukla gerekli olmaktadır. Safra asitleriyle (ursodeoksikolik asit) takviye, safra asit havuzunun büyüklüğünü ve kompozisyonunu normalleştirmeye yardımcı olur (34,42-44). Bağırsak adaptasyonunu maksimize etmek için strateji: sürekliliğin restorasyonu, optimal diyet bileşenlerinin sağlanması, büyüme faktörlerinin artırılması ve aynı zamanda inhibe edici faktörlerin baskılanmasıdır.

5.2 Spesifik Enteral ve Parenteral Formüller

Enteral beslenme rejimlerinin, bağırsak mikrobiyotası ve dolayısıyla bağırsak iltihabı üzerinde yararlı etkileri olabilir. Genel olarak doğru olsa da, özel durumlarda modifiye beslenme çözümlerine ihtiyaç vardır. Bu modifikasyonlar, özellikle amino asit kompozisyonunu, yağ içeriğini ve enteral beslenmenin pre/probiyotik bileşimine aittir.

5.2.1 Aminoasit ve Yağ Asidi Kompozisyonu

Arginin, omega-3 yağ asitleri ve RNA içeren bir formül, özellikle elektif cerrahi hastalarında, intestinal fonksiyon üzerinde olumlu etki göstermiştir (22,23,46). Uyarlanmış formülün çok karakterli özelliği, faydadan sorumlu spesifik bileşenin tanımlanmasını önlemiştir. Fayda mekanizmasını tanımlamak mümkün olmamakla birlikte, omega-3 yağ asitlerinin pro- ve anti-inflamatuar mediatörlerin miktarını değiştirerek katkıda bulunması mümkündür.

Parenteral beslenme rejimlerine (yetişkinlerde/günde yaklaşık 20 g) glutamin ilavesinin, cerrahi hastalarda, enteral nütrisyon alamayanlarda ve kritik hastada, mukoza bariyer fonksiyonunu iyileştirdiğine dair iddia edilen etkisi meta-analiz sonuçlarında net değildir (46,57). Kritik olmayan hasta popülasyonunda etik nedenlerden dolayı özel olarak çalışılmamıştır. Enteral glutamin, travmada ve yanık hastalarında yararlı etkiler göstermektedir (46).

5.2.2 Pre- ve Probiyotikler

Enteral nütrisyon rejimine pre- ve probiyotiklerin katılması hem klinik nütrisyon ve hem de irritabl bağırsak sendromu (İBS) ile konstipasyonda oldukça dikkat çekmiştir. Yararlı olduğuna dair bir trend oluşmuş olsa da birbirinden farklı çok sayıda pre- ve probiyotik kombinasyonu oluşu çok faydalı özel bir karışımın geliştirilmesinin önüne geçmektedir. Diğer taraftan oligofruktozlar ve inulinin (probiyotikler ile kombine edildiğinde) İBS ve poşitte spesifik etkileri olduğu gösterilmiştir. (47-55) Bu solubl lifler normalde gıdaların içinde yer alırlar ve toksik değildir, bu nedenle bakteriyal aşırı çoğalma varlığında ılımlı miktarlarda reçete edilebilir.

Poşitte inulin, sekonder safra asit miktarını azaltmakta ve potansiyel patojenik enterobakterler ile faydalı bifidobakterler/laktobasil türleri arasındaki dengeyi güçlendirmektedir (54). Probiyotiklerle ilgili benzer genel öneriler verilebilir. Bununla birlikte, potansiyel olarak etkin olan birçok farklı potansiyel suşun (örneğin, Lactobacillus spurius, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum 299V, Lactobacillus GG, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus lactis, Streptococcus thermophiles) farklı etkileri, uygunluk ve yeterlilik açısından sonuca varmayı imkansız kılmaktadır. Refrakter poşitlerin önlenmesi ve tedavisinde probiyotik bir karışımla (8 farklı suş) umut verici sonuçlar elde edilmiştir (55). Kritik hastalarda probiyotik kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, lif içeren enteral beslenme ürünü almakta olan şiddetli pankreatitli hastalara günde iki kez verilen (10¹⁰ bakteri içeren) probiyotik tedavisinin, vakaların önemli kısmında tıkayıcı olmayan ince bağırsak nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir (56). Şu anda kritik hastalarda probiyotik kullanılması önerilmemektedir. Enteran bir gelişme de, Lactobacillus lactis suşlarının IL 10 üreten insan genleriyle, genetik modifikasyon oluşturduklarının tespit edilmesidir (54,55). Halen, bu konudaki araştırmaların odağı, Crohn hastalığıdır. Burada pro-inflamatuar sitokinler (örneğin, TNF-alfa, IL 1) ve anti-inflamatuar sitokinler (örneğin IL 10)

arasında sürekli bir dengesizliğin devam eden inflamasyonun nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu modülde açıklanan diğer bazı hastalık durumlarının da uygulama alanı içinde olabileceği düşünülebilir.

Probiyotikler için de benzer endikasyonlar verilebilir. Çok sayıda faydalı tiplerin mevcut olması henüz net bir sonuca ulaşılmasına engel olmaktadır.

Örnekler arasında *Lactobacillus spurius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* 299V, *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus lactis*, *Streptococcus thermophilus* ve diğer birçokları sayılabilir. Pratikte, poşitte ve diğer klinik durumlarda probiyotikli yoğurtların önerilmesi ile değişken düzeylerde fayda sağlanabilir. Refrakter poşitin tedavisi ve önlenmesinde probiyotik karışımlarının (8 farklı grup) kullanılması ile umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir (50). Kritik hastalarda probiyotik kullanımı konusunda dikkatli olunması vurgulanmalıdır. Son dönemde, ağır pankreatit tanısıyla lifli enteral formül alan hastalara günde iki kez probiyotik (1010 bakteri/gün) verilmesinin bu hastaların çoğunda tıkaçıcı olmayan tipte ince bağırsak nekrozuna sebep olabildiği gösterilmiştir (51). Sonuçta günümüzde ağır kritik hastalarda probiyotik kullanımı önerilmez.

Enteresan bir gelişme ise *Lactobacillus lactis* türünün IL-10 üreten insan genleri ile genetik modifikasyonudur (52,53). Günümüzde bu araştırmanın odağında Crohn hastalığı yeralmaktadır. Bu hastalıkta proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1) ile anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10) arasındaki dengesizlik süregelen inflamasyondan sorumludur. Bu modülde yeralan diğer bazı hastalıklardaki uygulamalar da ele alınabilir.

5.3 Bağırsak Adaptasyonunu Arttıran Faktörler

Genel olarak, intestinal adaptasyonu destekleyen faktörler, aşağıdakiler gibi gruplandırılabilir:

- a) Lumen içeriği
 - lümen besinleri
 - lümen salgıları
- b) Gastrointestinal düzenleyici peptitler
- c) Sistemik faktörler
 - büyüme faktörleri
 - hormonlar
 - sitokinler
- d) Kan akışındaki değişikliklerden kaynaklananlar

Lumen içindeki besinlerin rolü özellikle proksimal rezeksiyondan sonra önem kazanmaktadır. Besinler intravenöz olarak uygulanırsa ve oral yoldan uygulanmıyorsa, intestinal cevap (adaptasyon) körelir. Stimülasyonun yeri besin türüne göre değişir: glikoz ve diğer şekerler esas olarak proksimal bağırsakta etkilidir, oysa yağlar daha distal olarak etki eder (jejunoileal). LCT'lerin yarattığı adaptasyon MCT'lerden daha fazladır ve disakaritler monosakaritlerden daha etkilidir. Ayrıca çinko veya A vitamini gibi eksikliklerden kaçınmak da önemlidir (58).

Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2), gastrin, gastrik inhibitör polipeptid (GIP), peptid YY, nörotensin ve nöropeptid Y gibi bazı gastrointestinal düzenleyici peptitler, adsorpsiyonu etkiler ve adaptasyonu uyarır. Bunlardan, GLP-2 şu anda en iyi çalışılmış (58) ve şimdi SBS hastaları için bir tedavi olarak temin edilebilir (yüksek maliyetli) (bakınız LLL 12.2).

İnsan büyüme hormonu gibi geniş etkiye sahip olan hormonların faydalı olduğu, ancak eşlik eden ciddi yan etkileri, diğer taraftan somatostatin ve vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) gibi diğer hormonların adaptasyonu aktif olarak önüyor olduğu gösterilmiştir (4).

6. Özet

Makronütrientlerin sindirim ve emiliminin çoğu proksimal ince bağırsaktan olmakta (oral kaviteden jejunuma kadar olan bölgede), elektrolit ve sıvı ise tüm bağırsak segmentlerinden emilmektedir. Distal ileumdan safra asitleri ve vitamin B12 emilir. Kolonda solubl lifler fermente olmakta, kısa zincirli yağ asitleri oluşmakta ve emilmektedir. Cerrahi prosedür veya anatomik anomali (stenoz, kör loop, by-pass lar, motilite bozuklukları, poşlar) sonucu gelişmiş birçok bozukluk bakteri aşırı çoğalmasına, bağırsak duvarı inflamasyonuna ve makronütrientlerin malabsorpsiyonuna neden olmaktadır. Bağırsak fonksiyonunun her evresi (motilite, sindirim ve emilim) kritik hastalık sırasında bağırsakta ortaya çıkan (aynı zamanda vücutta diğer doku ve organlarda da başlar) inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak bozulur. Artan geçirgenliğin -bağırsak iltihabının sık görülen bir özelliği- bakterilerin translokasyonunda ve çoklu organ disfonksiyon sendromunun ortaya çıkmasındaki rolü net değildir, ancak bağırsakta kolestaz, steatoz ve muhtemelen steatohepatit ile inflamatuvar aktivite arasında belirgin bir patojenik bağlantı vardır. Parenteral nütrisyonadaki yağ bu bozuklukları agra ve edebilir. Nütrisyonel ve barsağa ait faktörlerin kombinasyonu özellikle yenidoğanda karaciğer yetersizliğine sebep olabilir.

Bağırsak fonksiyon bozukluğunun tedavisinde normal bağırsak pasaj ve fonksiyonunun cerrahi ve/veya medikal yolla düzeltilmesi, primer infeksiyon veya inflamasyonun tedavisi yer alır. Tedaviye nütrisyonel rejim eklenmesinin (immünönütrisyon) yararları vardır.

7. Kaynaklar

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease N Engl J Med 1991; 325:928-35.
2. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease Nature 2001; 411 :59-603.
3. Persson PG, Alhbo A, Hellers G. Crohn's disease and ulcerative colitis. A review of dietary studies with emphasis on methodologic aspects. Scand J Gastroenterology 1987; 22:385-9.
4. Latifi R, Dudrick SJ. The Biology and Practive of Curent Nutritional Support 2nd Edition Landes Bioscience, 2003.
5. Deitch EA, Winterton J Berg R. Effect of starvation, malnutrition, and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation. Arch Surg 1987; 122(9): 1019-24.
6. Field M. T cell activation altersintestinal structure and function. 2006:2580-2.
7. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2003 Apr;9(2):143-51.
8. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. Crit Care Clin. 2005 Apr;21(2):177-96.

9. Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS, Hemann LL, Hinkhouse MM. The effect of endotoxin on canine jejunal motility and transit. *J Surg Res.* 1997;67(1):54-7.
10. Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(2):190-200.
11. Rokyta R, Jr., Matejovic M, Krouzecky A, Novak I. Enteral nutrition and hepatosplanchnic region in critically ill patients - friends or foes? *Physiol Res.* 2003;52(1):31-7.
12. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1447-53.
13. Spitz J, Hecht G, Taveras M, Aoyo E, Alverdy J. The effect of dexamethasone administration on rat intestinal permeability: the role of bacterial adherence. *Gastroenterology.* 1994;106(1):35-41.
14. Spitz J, Yuhan R, Koutsouris A, Blatt C, Alverdy J, Hecht G. Enteropathogenic *Escherichia coli* adherence to intestinal epithelial monolayers diminishes barrier function. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 1):G374-9.
15. Spitz JC, Ghandi S, Taveras M, Aoyo E, Alverdy JC. Characteristics of the intestinal epithelial barrier during dietary manipulation and glucocorticoid stress. *Crit Care Med.* 1996;24(4):635-41.
16. Garcia-Lafuente A, Antolin M, Guarner F, Crespo E, Malagelada JR. Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. *Gut.* 2001 Apr;48(4):503-7.
17. Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, Shen L, Kohler JE, et al. Recognition of host immune activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science.* 2005 Jul 29;309(5735):774-7.
18. Alverdy J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Mar;8(2):205-9.
19. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass--prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology.* 1982;82(3):535-48.
20. Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Braillon A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet.* 1983;1(8322):446-7.
21. Mortensen PB, Clausen MR. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;216:132-48.
22. Ruseler-van Embden JG, Schouten WR, van Lieshout LM. Pouchitis: result of microbial imbalance? *Gut.* 1994 May;35(5):658-64.
23. Shepherd NA, Hulten L, Tytgat GN, Nicholls RJ, Nasmyth DG, Hill MJ, et al. Pouchitis. *Int J Colorectal Dis.* 1989 Dec;4(4):205-29.
24. Natori H, Utsunomiya J, Yamamura T, Benno Y, Uchida K. Fecal and stomal bile acid composition after ileostomy or ileoanal anastomosis in patients with chronic ulcerative colitis and adenomatosis coli. *Gastroenterology.* 1992 Apr;102(4 Pt 1):1278-88.

25. Wischmeyer P, Pemberton JH, Phillips SF. Chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: responses to butyrate and glutamine suppositories in a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1993 Oct;68(10):978-81.
26. Rinsema W, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Reinfusion of secretions from high-output proximal stomas or fistulas. *Surg Gynecol Obstet.* 1988;167(5):372-6.
27. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg.* 1985;202(6):681-4.
28. Kiyama T, Witte MB, Thornton FJ, Barbul A. The route of nutrition support affects the early phase of wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22(5):276-9.
29. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med.* 1999 Dec 13-27;159(22):2647-58.
30. Hofmann AF. Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 2004 Oct;36(3-4):703-22.
31. Hofmann AF. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann Hepatol.* 2007 Jan-Mar;6(1):15-27.
32. Geuken E, Visser D, Kuipers F, Blokzijl H, Leuvenink HG, de Jong KP, et al. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol.* 2004 Dec;41(6):1017-25.
33. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant.* 2002 Feb;6(1):37-42.
34. Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med.* 2000 Apr 15;108(6):481-6.
35. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S70-7.
36. Vanderhoof JA. New and emerging therapies for short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Jun;39 Suppl 3:S769-71.
37. Javid PJ, Collier S, Richardson D, Iglesias J, Gura K, Lo C, et al. The role of enteral nutrition in the reversal of parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infants. *J Pediatr Surg.* 2005 Jun;40(6):1015-8.
38. Burke GW, 3rd, Cirocco R, Hensley G, Ranjan D, Reddy R, Jeffers L, et al. Liver transplantation for cirrhosis following jejunio-ileal bypass-- regional cytokine differences associated with pathological changes in the transplant liver. *Transplantation.* 1992;54(2):374-7.
39. Lowell JA, Shenoy S, Ghalib R, Caldwell C, White FV, Peters M, et al. Liver transplantation after jejunioileal bypass for morbid obesity. *J Am Coll Surg.* 1997;185(2):123-7.
40. Bondar GF, Pisesky W. Complications of small intestinal short-circuiting for obesity. *Arch Surg.* 1967;94(5):707-16.
41. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):792-800.
42. Doherty JF, Adam EJ, Griffin GE, Golden MH. Ultrasonographic assessment of the

- extent of hepatic steatosis in severe malnutrition. *Arch Dis Child*. 1992 Nov;67(11):1348-52.
43. Brooks SE, Goldon MH, Taylor E. Hepatic ultrastructure in children with protein-energy malnutrition. *West Indian Med J*. 1992 Dec;41(4):139-45.
 44. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Feb 15;21(4):401-5.
 45. Van Aerde JE, Duerksen DR, Gramlich L, Meddings JB, Chan G, Thomson AB, et al. Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition- induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res*. 1999;45(2):202-8.
 46. Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2008;32:445–53.
 47. Gardiner KR. Management of acute intestinal failure. *Proceedings of the Nutrition Society* 2011; 70: 321–28.
 48. Visschers RG, van Gemert WG, Winkens B, Soeters PB, Olde Damink SW. Guided treatment improves outcome of patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2012;36:2341-8.
 49. Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun Ø, Olde Damink S, Panisic-Sekeljic M, Burgos Pelaez R, Pironi L, Reintam Blaser A, Højgaard Rasmussen H, Schneider SM, Thibault R, Visschers RGJ, Shaffer J. Management of Acute Intestinal Failure: a position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr*. 2016 Apr 19. pii: S0261-5614(16)30026-7. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.009.
 50. ESCP Intestinal Failure Group; Carolynne J Vaizey, Yasuko Maeda, Eva Barbosa, Federico Bozzetti, Jorge Calvo, Øivind Irtun, Palle Bekker Jeppesen, Stanislaw Klek, Marina Panisic-Sekeljic, Ioannis Papaconstantinou, Andreas Pascher, Yves Panis, William D. Wallace, Gordon Carlson, Marja Boermeester. ESCP consensus on the surgical management of intestinal failure in adults. *Colorectal Disease* 2016 Mar 6. doi: 10.1111/codi.13321.
 51. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2022-9.
 52. Park J, Floch MH. Prebiotics, Probiotics, and Dietary Fiber in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2007;36(1):47-63.
 53. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1202-9.
 54. Shen B, Brzezinski A, Fazio VW, Remzi FH, Achkar JP, Bennett AE, et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. 2005:721-8. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis*

Colon Rectum. 2002 May;45(5):621-7.

55. Welters CF, Heineman E, Thunissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002 May;45(5):621-7.
56. Welters C HE, Thunissen F et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon rectum*. 2002;May 2002:?
57. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. 2004:108-14.
58. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):651-9.
59. Frossard CP, Steidler L, Eigenmann PA. Oral administration of an IL-10-secreting *Lactococcus lactis* strain prevents food-induced IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb 19.
60. Steidler L, Neiryneck S, Huyghebaert N, Snoeck V, Vermeire A, Goddeeris B, et al. Biological containment of genetically modified *Lactococcus lactis* for intestinal delivery of human interleukin 10. *Nature biotechnology*. 2003 Jul;21(7):785-9.
61. Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med*. 2005 Oct 17;202(8):1023-9.
62. Garcia-de-Lorenzo A, Zarazaga A, Garcia-Luna PP, Gonzalez-Huix F, Lopez-Martinez J, Mijan A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition*. 2003 Sep;19(9):805-11.
63. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010; 29: 151-3.
64. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011; 60(7):902-914.