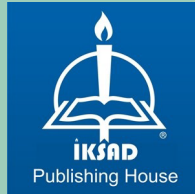


GASTROİNTESTİNAL SİSTEME TEMEL VE KLİNİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR



EDİTÖR
DOÇ. DR. PINAR NAİLE ÖĞÜTEN

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME TEMEL VE KLİNİK GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR

Doç. Dr. Pınar Naile ÖĞÜTEN¹

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Prof. Dr. Havva ERDEM

Prof. Dr. Mustafa ULAŞ

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Doç. Dr. Ali ASLAN

Doç. Dr. Elif ÇİL

Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK

Doç. Dr. Mahcube ÇUBUKÇU

Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK

Doç. Dr. Nur ŞİMŞEK YURT

Doç. Dr. Pınar Naile ÖĞÜTEN

Doç. Dr. Sercan ERGÜN

Doç. Dr. Yasemin KAYA

Dr. Öğr. Üyesi Gürsel AK GÜVEN

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ

Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA KORKMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR

Dr. Ayşegül SARIAYDIN

Dr. Feyza KUĞU

Dr. İbrahim Erkut GÜNEY

Dyt. Zeynep BAYRAM



¹ Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Samsun, Türkiye. pinar.oguten@samsun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4154-4675

Copyright © 2024 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed
or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial
uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and
Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2024©

ISBN: 978-625-367-786-2
Cover Design: Enes KÜÇÜK
August / 2024
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1

BÖLÜM 1

SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİNDE GÜNCEL BULGULAR

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ.....3

BÖLÜM 2

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN.....13

BÖLÜM 3

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN NÖRONAL KONTROLÜ

Dr. Ayşegül SARIAYDIN

Dr. Feyza KUĞU

Doç. Dr. Ali ASLAN.....39

BÖLÜM 4

GASTROİNTESTİNAL İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ

Doç. Dr. Pınar Naile ÖĞÜTEN.....55

BÖLÜM 5

KARACİĞER HACİM DEĞİŞİMLERİNİN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Gürsel AK GÜVEN.....73

BÖLÜM 6

METALLOTİYONİN'LERİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ DAĞILIM VE GÖREVLERİ

Prof. Dr. Mustafa ULAŞ.....85

BÖLÜM 7

GASTROİNTESTİNAL HORMONLAR VE OBEZİTE

Prof. Dr. Tülin BAYRAK

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK

Dyt. Zeynep BAYRAM.....97

BÖLÜM 8

EPİGENETİK MEKANİZMALARIN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

Doç. Dr. Sercan ERGÜN.....121

BÖLÜM 9

YAŞLANMA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Doç. Dr. Mahcube ÇUBUKÇU

Doç. Dr. Nur ŞİMŞEK YURT.....131

BÖLÜM 10

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONUNDAKİ GÜNCEL EĞİLİMLER VE ZORLUKLAR: GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI İÇİN İŞE YARAYAN KOLAY BİR YÖNTEM Mİ?

Doç. Dr. Elif ÇİL

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN.....143

BÖLÜM 11

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

Doç. Dr. Yasemin KAYA

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR.....163

BÖLÜM 12

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK.....197

BÖLÜM 13

İMMÜN YETMEZLİKTE ÖNEMİ ARTAN BAĞIRSAK PROTOZOONLARI

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN

Doç. Dr. Elif ÇİL.....209

BÖLÜM 14

BAĞIRSAK TREMATODLARI

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR.....229

BÖLÜM 15

NEONATAL KOLESTAZ

Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK.....243

BÖLÜM 16

GASTRİK POLİPLERDE GÜNCEL DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM

Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA KORKMAZ

Dr. İbrahim Erkut GÜNEY.....263

BÖLÜM 17

KOLOREKTAL KANSERLERDEKİ MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM

Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA KORKMAZ

Dr. İbrahim Erkut GÜNEY.....277

ÖNSÖZ

“İnsan yediklerinden ibarettir.” Bu söz, her geçen gün eklenen yeni veriler ışığı altında, insan beslenme alışkanlıklarının etkisiyle sindirim sistemi fonksiyonlarının diğer sistemlerle bağlantılı olarak bütüncül bir yaklaşımla insan sağlığı açısından ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Diğer sistemlerle bir bütün halinde işlev gören gastrointestinal sistem, sağlık halinin sürdürülmesi, olası pek çok hastalığın önlenmesi ve de tedavisinde son derece önemlidir.

Kitap, gastrointestinal sistem ile ilgili temel ve klinik bilimler alanlarında güncel konulara ait zengin içerikli bilgiler sunmaktadır.

Eserin hazırlanmasında ve yayımlanmasında emeği geçen yazarlara, katkı bulunan herkese teşekkürler.

“Gastrointestinal Sisteme Temel ve Klinik Güncel Yaklaşımlar” kitabının okuyuculara faydalı bir kaynak olması ve yeni bilimsel çalışmalara ışık tutması dileğiyle...

Doç. Dr. Pınar Naile ÖĞÜTEN,
Ağustos / 2024

BÖLÜM 1

SİNDİRİM SİSTEMİ ANATOMİSİNDE GÜNCEL BULGULAR

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet DEĞERMENCİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177526>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
mdegermenci@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-4751-6202

GİRİŞ

Karmaşık sistemler ve yapılar ağıyla dolu olan insan vücudu, bilim insanlarını ve tıp uzmanlarını uzun zamandır büyülemiştir. Yüzyıllar boyunca, insan anatomisinin detaylı bir şekilde incelenmesi, vücudumuzun nasıl işlediğine dair derin bilgiler sağlamıştır. Günümüzde de, gelişmiş tıbbi teknoloji imkanları ile beraber yeni keşifler ortaya çıkarılmaktadır. Örneğin, sinir sisteminin yapısını ve organizasyonunu inceleyen nöroanatomi, anatomi biliminin en karmaşık ve en az anlaşılmış alanlarından biridir. Yüzyıllardır süren araştırmalara ve önemli teknolojik gelişmelere rağmen, beyin ve sinir sisteminin karmaşıklığı bilim insanlarını zorlamakta ve meraklandırmaktadır. Araştırmacılar nöroanatominin derinliklerine indikçe, insan bilişini, davranışını ve nörolojik bozukluklarını anlamak için derin etkileri olan yeni iç görüleri ortaya çıkarmaktadırlar.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) dahil olmak üzere fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, özellikle nöroanatomi alanında fonksiyonel anatomi anlayışımızda devrim yaratmıştır. Bu teknikler, araştırmacıların insan beyninin ve sinir sisteminin işlevsel bağlantısını haritalandırmasını sağlayarak bilişsel işlevlerin, duyuşal işlemenin ve motor kontrolün altında yatan karmaşık ağları aydınlatıyor. Araştırmacılar, çeşitli beyin işlevlerinde yer alan sinir devrelerini deşifre ederek nörolojik bozukluklara ışık tutabilir ve beyin aktivitesini modüle etmek için yeni müdahaleler tasarlayabilir.

Sinir sistemindeki bu yeni bulgularla birlikte insan vücudundaki birçok sistem organları da araştırılmaya devam etmektedir. Son araştırmalar, insan sindirim sistemindeki yeni anatomik yapıları ortaya çıkarmıştır. Mide ve bağırsaklar gibi sindirim kanalı organları ve karaciğer ve pankreas gibi sindirim organlarının anatomik yapıları ve fonksiyonları araştırılmaya devam etmektedir. Önemli keşiflerden biri, yeni keşfedilen işlevlerini ve bağımsız organ statüsünü vurgulayan beyin-bağırsak-karaciğer ekseninde çok önemli bir rol oynadığı tespit edilen mesenterium ile ilgilidir (Zildzic, 2024). Bu durum, beyin-bağırsak-karaciğer eksenindeki karmaşık etkileşimi vurgulamakta ve mesenterium'un genel fizyolojik dengenin korunmasındaki işlevlerini anlamının önemini altını çizmektedir. Ayrıca, anatomik tanımlamalarda netliği ve kesinliği artırmak için sindirim sistemi de dahil olmak üzere organ sistemleriyle ilgili terminolojinin genişletilmesi için anatomik isimlendirmedeki gelişmeler önerilmiştir (Musil ve ark., 2019). Bu girişim,

özellikle sindirim, solunum, üriner ve genital sistemler gibi sistemlere odaklanarak, insan vücudundaki anatomik yapıların daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırmak için kapsamlı bir teknik terimler koleksiyonu sağlamayı amaçlamaktadır.

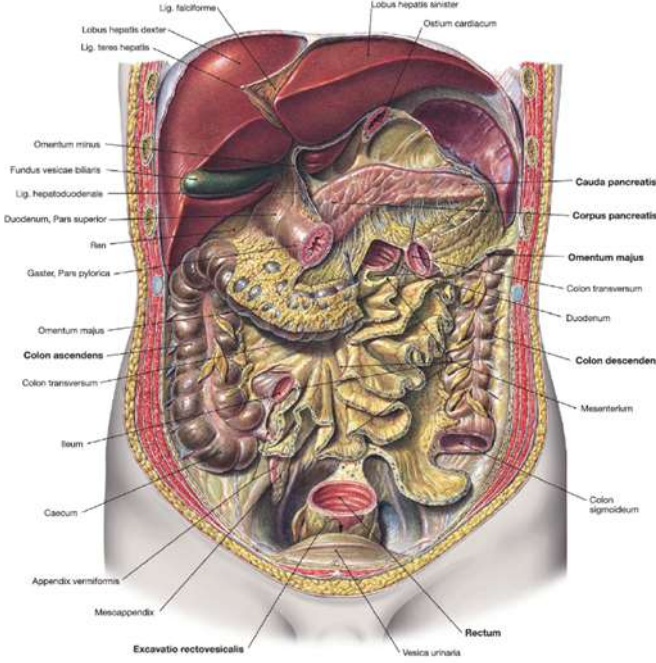
1. MESENTERIUM “YENİ İÇ ORGAN”

Mesenterium, binlerce yıldır bilinmektedir ancak mesenterium'un tek bir organ mı yoksa birkaç mesenterium yapısından mı oluştuğu belirsizdi (Engelking, 2017). Mesocolon'un klasik anatomik tanımının 1885 yılında Frederick Treves tarafından yapıldığı bilinir (Treves, 1885) ancak zarın tek bir yapı olarak tanımı Leonardo da Vinci'ye kadar uzanır (Miller, 2017). Treves, 1888 yılında İngiltere'de ilk apendektomiye gerçekleştirmesiyle tanınan önemli bir İngiliz cerrahdır (Mirilas, 2003). 100 kadavrada, insan mesenterium'unu ve periton kıvrımlarını incelemiş ve sağ ve sol mezokolonları yetişkin insanda körelmiş veya yok olarak tanımlamıştır. Buna göre, mesenterium, mesocolon transversum ve mesocolon sigmoideum'un hepsi karın arka duvarına girdikleri yerde sonlanıyor ya da bağlanıyordu (Treves, 1885; Mirilas, 2003). Bu iddialar bir yüzyıldan fazla bir süre boyunca cerrahi, anatomik, embriyolojik ve radyolojik literatürde yer almıştır.

Mesenterium (Meso; “orta” + enteron; “bağırsak” + ium; “suffixus”), ince bağırsağın jejunum ve ileum parçalarını karın arka duvarına asan yelpaze şeklindeki iki katlı peritoneal bir yapıdır. Peritoneum, karın iç duvarını ve karın içi organlarını saran vücudun en büyük seröz zarıdır. Karın iç duvarını saran kısmına parietal periton denirken karın içi organlarını saran kısmına ise visceral periton denir. *Meso*, iki katlı peritoneal yapıya denir ve intraperitoneal organları karın arka duvarına asar. Uzunluğu ve genişliği organdan organa değişir. Meso ne kadar uzunsa organın hareket kabiliyeti o kadar fazladır (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2016).

Karın arka duvarını saran parietal periton, jejunum ve ileum'u sardıktan sonra tekrar karın arka duvarında parietal periton olarak devam eder. Jejunum ve ileum'u çepeçevre saran bu periton parçası visceral peritondur. Bu şekilde iki katlı mesenterium oluşur. Bu yapının kök kısmına radix mesenterii denir ve ikinci lumbal vertebra hizasında duodenum'un jejunum ile birleştiği flexura duodenojejunalis'ten başlar. Yaklaşık 15 cm olan kök kısmı, sağ alt kadrana doğru oblik olarak uzanır. Sağ alt kadranda sağ sakroiliak eklem hizasında

sonlanır. Bu seviyeden sonra ince bağırsak (ileum) kalın bağırsak olarak devam eder (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2016).



Şekil 1. Mesenterium ve etraf yapıları (Sobotta, 2017)

Mesenterium'un serbest kenarı boyunca ince bağırsakların jejunum ve ileum kısımları uzanır. Serbest kenarı ileum ve jejunum'un uzunluğuna bağlı olarak 6 m kadardır. Radix mesenterii ile serbest kenar arasındaki mesafe üstte daha az iken aşağılarda ise 20 cm'ye kadar uzanır. Bu kısımların vücuda tek bağlantısı mesenterium ile olur. Bu nedenle mesenterium içerisinde ileum ve jejunum'a giden arterler, venler, sinirler ve lenf damarları geçer (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2016).

Mesenterium, ileum'dan sonra kalın bağırsaklardaki meso olarak devam eder. Buradan itibaren kalın bağırsağın bölümlerine uygun şekilde adlandırılır. Appendix vermiformis'i asan yaprağına mesoappendix, transvers kolonu asan yaprağına mesocolon transversum, sigmoid kolonu asan yaprağına mesocolon sigmoideum denir.

Bu peritoneal yapıların eskiden birbirinden ayrı ve parçalı bir yapı olarak ve karın arka duvarına ayrı ayrı yapıştıkları bilinirdi. Ancak, ışık ve elektron mikroskoplarıyla yapılan çalışmalar, bu yapının duodenumun bitiminden rektuma kadar uzanan tek, kesintisiz bir bütün olduğunu ortaya koymuştur. Bu bütünlüğünden dolayı mesenterium'a yeni bir iç organ isimlendirilmesi yapılmıştır (Culligan, 2012).

Culligan ve arkadaşları, 109 total abdominal kolektomi hasta üzerinde anatomik gözlemlerini operasyon sırasındaki ve postoperatif numuneler üzerinde yapmışlardır. Çalışmalarında mesocolon'un ileoçekal bileşkeden rektosigmoid seviyeye kadar devamlı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada ayrıca ileoçekal ve rektosigmoid birleşim yerlerinin yanı sıra hepatic (flexura coli dextra) ve splenic fleksuralarda (flexura coli sinistra) mezenterik bir birleşme meydana geldiği ve her bir birleşmenin peritoneal ve omental bağlantılar içerdiği gösterilmiştir (Culligan, 2012).

Mezenterik anatominin açıklığa kavuşturulması, malrotasyon ve Crohn hastalığı (CH) gibi mesenterium'u ilgilendiren hastalıkların daha net anlaşılmasını da kolaylaştırmıştır. CH'de, mesenterium sıklıkla kalınlaşır ve hemostaz zorlaşır. Buna ek olarak, yağ sarma mezenterik yağın bitişik gastrointestinal kanalın çevresine yayılmasını içerir ve bu durum mezotelyal plastisitenin arttığını gösterebilir. CH'de mezenterik bozukluklar ve mukozal belirtiler arasındaki ilişki, patobiyolojik bir örtüşmeye işaret etmektedir (Sahebally, 2013).

Geleneksel tanımlamalara göre, arka orta hatta merkezi olarak bağlı birden fazla mesenterium vardır. Son gelişmeler ilk olarak flexura duodenojejunalis'in distalinde mesenterium'un sürekli bir doku topluluğu olduğunu göstermiştir. Bu gözlem, ince ve kalın bağırsakların merkezi olarak nasıl bağlandığını ve ilişkili peritoneal manzaranın anatomisini açıklamıştır. Bu da mesenterium'un bir organ olarak yeniden sınıflandırılmasına yol açmıştır. Mezenterik devamlılığın tanınması, tüm abdominal abdomino-pelvik organların ya mezenterik ya da mezenterik olmayan bir alanda organize edildiği abdominal anatominin mezenterik modelini tanımlamıştır (Coffen, 2020; Argikar, 2018).

Bu model, tüm abdominal sindirim organlarının konumsal anatomisini ve ilişkili damarsal durumunu açıklamaktadır. Ayrıca, peritoneal durumu

açıklar ve peritonun mesenterium'dan ayırt edilmesini sağlar. Mesenterium üzerine artan bilimsel odaklanmada, çok sayıda hayati veya özelleşmiş işlev tanımlamıştır. Bunlar zamana ve anatomik konuma göre değişmektedir (Coffen, 2020; Argıkar, 2018).

2. PHARYNGEAL (TUBARIAL) TÜKÜRÜK BEZLERİ

İnsan vücudunda küçük ve büyük tükürük bezleri bulunur. Büyük tükürük bezleri, parotis bezi (glandula parotidea), submandibular bez (glandula submandibulare) ve sublingual bez (glandula sublingualis)'dir. Küçük tükürük bezleri ise damak (glandulae palatinae) ve yanak (glandulae buccae) içerisinde bulunurlar. Tükürük bezleri, salgılarını ağız boşluğuna akıtırlar. Parotis bezi kulak deliğinin önünde yer alır ve en büyük tükürük bezidir. Salgısını dişler ile dudakların arasındaki dar boşluğa (vestibulum oris) drene eder. Submandibular ve sublingual bezler ise salgısını dişlerin arkasında dilin bulunduğu büyük ağız boşluğuna (cavitas oris propria) akıtır (Arıncı ve Elhan, 2020; Arifoğlu, 2016).

Bilim insanları, prostat kanseri üzerine araştırma yaparken rastlantısal olarak insan boğazında potansiyel yeni bir organ keşfettiler. Araştırmacılar boğazın üst kısmının derinliklerinde bir dizi tükürük bezi tespit etti ve bunlara "tubarial tükürük bezleri" adını verdi. Yayınlanan bir çalışmaya göre, araştırmacılar en az 100 hastayı inceledikten sonra bezlerin varlığını doğruladı. Bu keşif kanser tedavisi için önemli olabilir. Şimdiye kadar, burnun arkasındaki mikroskobik ve dağınık bu nasopharynx bölgesinin, tükürük bezlerinden başka bir şeye ev sahipliği yapmadığı düşünülüyordu (Valstar, 2021).

Yeni keşfedilen bezler ortalama 1,5 inç (3,9 santimetre) uzunluğunda ve torus tubarius adı verilen bir kıkırdak parçası üzerinde yer alıyor. Torus tubarius, nasopharynx'te östaki borusunun (tuba auditiva) sonlanma yerinde bulunan bir şişkinliktir. Bu şişkinliği ise buranın altında yer alan ve tonsilla tubaria adı verilen lenf follikülleri oluşturur. Araştırmacılara göre, bezler muhtemelen burun ve ağız arkasındaki üst boğazı kayganlaştırıyor ve nemlendiriyor (Valstar, 2021). Ancak bu bulgudan sonra, bilim insanları, bezleri yeniden araştırmak ve doğrulamak için insan kadavralarını inceledi. Amilaz enzimi gibi tükürüğe özgü belirteçler ile tükürük bezleri ve solunum yollarında dokuya özgü belirteçler aradılar. Ayrıca amilazı tespit etmek için gönüllü canlı insanlardan alınan nazofarengeal sürüntü örneklerini de incelediler. Bazı araştırmacıların da dahil olduğu ekip, herhangi bir amilaz izine

rastlamadı. Bezlerin konumu da, mukoza içeriklerinin ağız boşluğuna ulaşım tükürüğe katkıda bulunma ihtimalini de çok düşük kılmaktadır (Kumari, 2023).

3. MUSCULUS MASSETER'İN YENİ KATMANI (PARS CORONOIDEA)

Musculus masseter, dörtgen şeklinde bir çiğneme kasıdır. Yüzeyel (pars superficialis) ve derin kısımları (pars profunda) bulunur. Yüzeyel parçası, proc. zygomaticus maxillae'den ve arcus zygomaticus'dan başlar ve mandibula'daki tuberositas masseterica'da sonlanır. Derin parçası ise arcus zygomaticus'dan başlar ve processus coronoideus'ta sonlanır.

2023 yılında araştırmacılar, insan çene kasında, özellikle de çiğneme için çok önemli olan masseter kasında daha önce bilinmeyen bir katman tespit ettiler. Yeni keşfedilen bu kas tabakası, masseter kasının derinliklerinde yer alıyor ve çene kası anatomisinin anlaşılmasına katkıda bulunuyordu. Gelişmiş görüntüleme teknikleri sayesinde mümkün olan bu bulgu; diş, cerrahi ve anatomik araştırmalar için etkin olabileceği düşünülmüştür (Mezey, 2022; Chrysikos, 2023).

Yeni keşfedilen bu katmanın, derin parçanın da altında yer aldığı ve diğer tabakalardan belirgin şekilde ayrı olarak görüldüğü belirtilmektedir. Bilimsel dergide yayınlanan çalışmada, yeni bulunan tabakanın "pars coronoidea" olarak adlandırılmasını önerilmektedir, çünkü yeni tabaka alt çenenin processus coronoideus adı verilen küçük bir üçgen bölümüne bağlı olarak bulunmaktadır. Araştırmacılar, bu tabakanın kas liflerinin düzenlenmesi nedeniyle alt çeneyi stabilize etmek için kullanıldığına ve alt çeneyi geriye doğru çekmek için çalıştığına inanmaktadırlar (Mezey, 2022; Chrysikos, 2023).

KAYNAKÇA

- Argikar, A.A. & Argikar, U.A. (2018). The mesentery: An ADME perspective on a 'new' organ. *Drug Metabolism Reviews*. 50(3), 398–405. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1484756>
- Arıncı, K. & Elhan, A. (2020). *Anatomi*. Cilt 1. 7. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi.
- Arifoğlu, Y. (2016). *Her yönüyle anatomi*. 3. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Beth, Mole. (2017). The human body may have a new organ—The mesentery. <https://arstechnica.com/science/2017/01/a-ruffled-intestinal-support-called-the-mesentery-may-be-our-79th-organ/>
- Chrysikos, D., Solia, E., Karamouzis, K., Tsakotos, G., Samolis, A., Karampelias, V. & Troupis, T. (2023). The coronoid anatomical variation of the masseter muscle: A case report. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 33(4), 67–69. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.2022044811>
- Coffey, C.J., Walsh, D., Byrnes, K.G., Hohenberger, W. & Heald, R.J. (2020). Mesentery — a 'New' organ. *Emerging Topics Life Science*. 4 (2), 191–206. <https://doi.org/10.1042/ETLS20200006>
- Culligan, K., Coffey, J.C., Kiran, R.P., Kalady, M., Lavery, I.C. & Remzi, F.H. (2012). The mesocolon: A prospective observational study. *ColorectalDisease*. 14 (4),421. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02935.x>
- Engelking, C. (2017). "We got the mesentery news all wrong" archived 2019-11-20 at the wayback machine. *Discover Magazine*. January 7,
- Kumari, C., Gupta, R., Sharma, M., Jacob, J., Narayan, R.K., Sahni, D. & Kumar, A. (2023). Morpho-functional characterization of the submucosal glands at the nasopharyngeal end of the auditory tube in humans. *Journal of Anatomy*. 242(5), 771–780. <https://doi.org/10.1111/joa.13816>.
- Mezey, S.E., Müller-Gerbl, M., Toranelli, M. & Türp, J.C. (2022). The human masseter muscle revisited: First description of its coronoid part. *Annals of Anatomy*. 240, 151879. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151879>.
- Miller, S.G. (2017). "Gut Decision: Scientists Identify New Organ in Humans"
- Mirilas, P. & Skandalakis, J.E. (2003). "Not just an appendix: Sir Frederick Treves". *Archives of Disease in Childhood*. 88 (6), 549–552. <https://doi.org/10.1136/adc.88.6.549>
- Musil, V., Blanková, A., Dvořáková, V., Turyna, R. & Báča, V. (2019). A plea for an extension of the anatomical nomenclature: Organ systems.

- Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 19(1), 1–13.
<https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3195>
- Paulsen, F. & Waschke, J. (2017). Sobotta atlas of anatomy. Inner Anatomy, Elsevier- Urban & Fischer Eds., 17. Edition, *Medipres*.
- Sahebally, S.M., Burke, J.P., Chang, K.H., Kiernan, M.G., O'Connell, P.R. & Coffey, J.C. (2013). Circulating fibrocytes and Crohn's disease". *The British Journal of Surgery.* 100(12), 1549–1556.
<https://doi.org/10.1002/bjs.9302>
- Treves F. 1885; "Lectures on the anatomy of the intestinal canal and peritoneum in man". *British Medical Journal.* 1(1264), 580–583.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.1264.580>
- Valstar, M.H., de Bakker, B.S., Steenbakkers, R.J.H.M, de Jong, K.H., Smit, L.A., Klein Nulent, T.J.W., van Es, R.J.J., Hofland, I., de Keizer, B., Jasperse, B., Balm, A.J.M., van der Schaaf, A., Langendijk, J.A., Smeele, L.E. & Vogel, W.V. (2021). The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 154, 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.034>
- Zildzic, M., Salihefendic, N. & Masic, I. (2024). The mesentery's pivotal role in the brain-gut-liver axis. *Medical Archives.* 78(1), 4.
<https://doi.org/10.5455/medarh.2024.78.4-8>

BÖLÜM 2

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Semih TAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177542>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. semihtan@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-5609-9594

GİRİŞ

Gastrointestinal (GI) sistem, sindirim, besin Emilimi ve atık eliminasyonu gibi işlevler için gerekli olan omurgalı fizyolojisinin hayati bir bileşenidir. GI sistemin gelişimi, özofagus, mide, bağırsaklar, karaciğer ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organları şekillendiren, sıkı bir şekilde düzenlenmiş moleküler ve hücresele olayları içeren karmaşık bir süreçtir (Kong ve ark., 2021). Fareler, zebra balığı ve civcivler gibi model organizmalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, GI sistem gelişimine rehberlik eden korunmuş ve farklı mekanizmaların ortaya çıkarılmasında etkili olmuştur (Kreider ve ark., 2021). Bu çalışmalar, türe özgü farklılıklar olsa da, birçok temel sürecin ve sinyal yollarının yüksek oranda korunduğunu ortaya koymuştur.

Moleküler mekanizmalar, GI organların oluşumunu, farklılaşmasını ve şekillenmesini yönlendirmede merkezi bir rol oynamaktadır. Wnt, Hedgehog (Hh) ve Kemik Morfogenetik Proteinleri (BMP'ler) gibi sinyal molekülleri, Sox2, Cdx2 ve Hox genleri gibi transkripsiyon faktörleriyle birlikte, gen ekspresyonunu zamansal olarak düzenleyerek GI sistem gelişimini düzenlerler (Nguyen, 2023). GI sistem gelişimine ilişkin literatür araştırması, temel embriyolojik tanımlamalardan, gelişim için çok önemli olan belirli genleri ve yolları tanımlamaya kadar gelişmiştir. Wnt sinyal yolunun ve Cdx2 gibi kritik transkripsiyon faktörlerinin katılımı gibi keşifler, alanı önemli ölçüde ilerletmiştir (Rao ve ark., 2020).

Mevcut araştırma eğilimleri, embriyogenezden, organogeneze ve farklılaşmaya kadar her gelişim aşamasında ayrıntılı moleküler mekanizmaları aydınlatmaya odaklanmaktadır. Araştırmacılar, bu süreçlerdeki aksaklıkların konjenital anomalilere ve hastalıklara nasıl yol açabileceğini anlamayı amaçlamaktadır. Sinyal ağlarının karmaşıklığı ile genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim, insan GI sistem gelişimini incelemek için gelişmiş modeller gerektirmektedir. GI sistem gelişimine ilişkin bilgiler, Hirschsprung hastalığı ve bağırsak atrezisi gibi konjenital bozuklukların tanı ve tedavisini iyileştirerek kliniğe katkılar sunmaktadır (Garud ve Rappa, 1994).

İleriye bakıldığında, tek hücre RNA dizi analizi ve CRISPR/Cas9 genom düzenleme gibi teknolojilerin entegrasyonu, GI sistem gelişim çalışmalarında devrim yaratmayı vaat etmektedir. Bu araçlar, ilgili karmaşık süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Disiplinler arası işbirliği çabaları, kalan soruları ele almak ve araştırma bulgularını klinik uygulamalara dönüştürmek için çok önemli olacak ve sonuçta insan sağlığını ve hastalık yönetimini geliştirecektir.

1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN EMBRİYOGENEZİ

Gastrointestinal (GI) sistemin embriyonik gelişimi, gebeliğin erken dönemlerinde başlayan ve üç germ tabakasının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) farklılaşmasını içeren oldukça koordineli bir süreçtir. Bu katmanlar, GI yolu da dahil olmak üzere vücudun çeşitli doku ve organlarını meydana getirir (Reich ve Weinstein, 2019). Omurgalı gelişimi sırasında kritik bir adım olan gastrulasyon, bu germ katmanlarının oluşumuna yol açar ve endoderm özellikle GI kanalın gelişimine katkıda bulunur (Wijesena ve ark., 2017).

Embriyonik dördüncü hafta civarında embriyonun dönüşümü, sefalokaudal ve lateral katlanma süreçlerini içerir ve endodermden ilkel bağırsak tüpünün oluşumuyla sonuçlanır. Başlangıçta basit bir yapı olan bu tüp, belirli bölgelere ayrılır: Ön bağırsak, orta bağırsak ve arka (son) bağırsak (Krawetz ve ark., 2011). Bukkofaringeal membrandan karaciğer tomurcuğuna kadar uzanan ön bağırsak; farinks, özofagus, mide ve duodenumun bir kısmı gibi yapıları içerir. Mezenterler, gelişmekte olan bu organların konumlandırılmasında ve sabitlenmesinde önemli rol oynar (Houston ve Wylie, 2003).

Karaciğer tomurcuğundan transvers kolona uzanan orta bağırsak, vitellin kanalı aracılığıyla vitellus kesesine bağlı kalır ve karın boşluğundaki uzamsal kısıtlamalar nedeniyle göbek kordonuna doğru fitikleşir (Dupont ve ark., 2005). Enine kolondan kloakal membrana kadar olan arka bağırsak, inen kolon, rektum, anal kanalın bazı kısımları ile mesane ve üretra gibi yapılara katkıda bulunur (Grapin-Botton ve Constam, 2007).

1.1. Germ Tabakalarının Oluşumu

Gebeliğin üçüncü haftasında embriyo, üç ana germ tabakasının oluşumuyla sonuçlanan çok önemli bir süreç olan gastrulasyona uğrar. En dıştaki katman olan ektoderm, deri epidermisi ve ekleri ile merkezi sinir sistemine dönüşecektir. Ortada yer alan mezoderm; bağ dokuları, kaslar, kemikler ve ürogenital ve dolaşım sistemleri gibi sistemleri şekillendirecektir. En içteki katman olan endoderm, solunum ve gastrointestinal sistem gibi yapılara dönüşmek üzere hazırlanır (Berge ve ark., 2008). Bu katmanların farklılaşması embriyogenezde temel bir süreçtir ve vücuttaki çeşitli doku ve organların gelişimi için zemin hazırlar.

Germ tabakalarının farklılaşmasının altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, embriyonik gelişim ve organogenezin anlaşılması

için esastır. Çalışmalar, Wnt gibi sinyal yollarının gelişim sırasında endodermin belirlenmesinde ve şekillenmesinde kritik rol oynadığını göstermiştir (Sherwood ve ark., 2011). Ayrıca, transkripsiyon faktörlerinin ve büyüme faktörlerinin hücre kaderi kararlarını ve farklılaşma süreçlerini düzenlemedeki rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Zhang ve ark., 2008).

1.2. İlkel Bağırsak Tüpünün Gelişimi

Gebeliğin dördüncü haftası civarında, sefalokaudal ve lateral katlanma süreçleri yoluyla embriyoda endodermden ilkel bağırsak tüpünün oluşumuna yol açan önemli bir dönüşüm meydana gelir. Başlangıçta embriyonun uzunluğu boyunca uzanan basit, düz bir tüp olan bu tüp kısa süre içinde belirli bölgelere farklılaşır: ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak (Kiefer, 2003). İlkel bağırsak tüpünün şekillenmesi, karaciğer, pankreas, tiroid, akciğerler, özofagus, mide ve bağırsaklar dahil olmak üzere endoderm türevi organların sonraki gelişimi için çok önemlidir (Moore-Scott ve ark., 2007).

Çalışmalar ilkel bağırsak tüpünün embriyonik 8.5. günde sol ve sağ tarafların birleşmesiyle oluştuğunu göstermiştir (Dessimoz ve ark., 2006). İlkel bağırsak tüpünün doğru şekillenmesi, ön-arka eksen boyunca ilişkili organların sonraki gelişimi için gereklidir (Kurpios ve ark., 2008). Bağırsak tüpü birbirine doğru uzar ve embriyonun dönmesi tüplerin vitellus sapında birleşmesini sağlayarak bitişik bir ilkel bağırsak tüpü oluşturur.

İlkel bağırsak tüpünün oluşumu ve şekillenmesinin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, embriyonik gelişim ve organogenezin anlaşılması için çok önemlidir. Ön-arka eksen boyunca bağırsak tüpü alanlarının oluşturulmasında FGF gibi sinyal yollarının rolü vurgulanmıştır. Ek olarak, bağırsak döngüsünün yönü, ilkel bağırsak tüpünün morfogenezini etkileyen hücre dışı matris ve hücre-hücre adezyonundaki değişikliklerle belirlenir. İlkel bağırsak tüpü, ilişkili organların farklılaşmasını tetiklemede ve sindirim sisteminin gelişiminde önemli bir rol oynar (Kurpios ve ark., 2008).

1.2.1. Ön Bağırsak

Ön bağırsak, bukkofaringeal membrandan karaciğer tomurcuğuna kadar uzanır ve farinks, özofagus, mide ve duodenumun ilk kısmı gibi yapıları kapsar. Erken gelişim sırasında ön bağırsak, dorsal ve ventral vücut duvarlarına mezenterlerle bağlanır ve bu mezenterler daha sonra gelişmekte olan organların konumlandırılması ve sabitlenmesinde önemli rol oynar (Domyan ve ark., 2011). Ön bağırsak; özofagus, mide, trakea, akciğerler, karaciğer ve pankreas

dahil olmak üzere çeşitli hayati yapıların kökeni olarak hizmet eder ve erken embriyonik gelişimdeki önemini vurgular (Han ve ark., 2020).

Ön bağırsağın oluşumu ve farklılaşması, solunum ve sindirim sistemlerinin gelişimi için zemin hazırlayan kritik süreçlerdir. Çalışmalar, BMP reseptörleri gibi sinyal yollarının Sox2 ekspresyonunu baskılayarak ön bağırsakta solunum sistemine farklılaşmasını teşvik etmede rol oynadığını göstermiştir (Podvyaznaya, 2010). Buna ek olarak, ön bağırsak basit bir ektodermal invazyondan yavaş bir gelişim geçirerek uygun fizyolojik işlev için gerekli olan karmaşık yapıları kademeli olarak ortaya çıkarır (Casasnovas ve Meyrand, 1995).

Araştırmalar, bir sinyal ağının ön bağırsak organogenezinde endoderm ve mezoderm çeşitlenmesini koordine ettiğini göstererek erken embriyonik gelişimde yer alan karmaşık düzenleyici süreçleri vurgulamıştır (Kawashima ve ark., 2016). Ön bağırsağın özofagus ve trakeobronşiyal ağaç gibi yapılara farklılaşması, farklı hücre soyları arasındaki indükleyici etkileşimleri içeren oldukça düzenli bir süreçtir (Wolfe ve Felgenhauer, 1991).

Ön bağırsağın organogenezdeki rolü ve hayati yapıların gelişimine katkısı, erken embriyonik aşamaların şekillendirilmesindeki önemini altını çizmektedir. Ön bağırsak gelişimini yöneten sinyal yollarını, transkripsiyon faktörlerini ve hücre etkileşimleri anlamak, embriyogenezin karmaşıklığı hakkında değerli bilgiler sağlar ve gelişim biyolojisi ve rejeneratif tıpta daha ileri araştırmalar için temel oluşturur (Cournil ve ark., 1995).

1.2.2. Orta Bağırsak

Gebeliğin dördüncü haftası civarında, orta bağırsak karaciğer tomurcuğundan transvers kolonun proksimal üçte ikisi ile distal üçte birinin birleştiği yere kadar uzanır. Vitellin kanalı aracılığıyla geçici olarak yolk kesesine bağlı kalır. Embriyo büyüdükçe, orta bağırsak hızlı bir uzamaya uğrar ve karın boşluğunda yer kalmaması nedeniyle gebeliğin altıncı haftası civarında göbük kordonuna fıtıklaşır (Ginzl ve ark., 2021). Bu süreç, sindirim sistemi ve ilişkili yapıların oluşumunda önemli bir rol oynayan orta bağırsağın düzgün gelişimi ve konumlanması için çok önemlidir (Oelhafen ve ark., 2012).

Çalışmalar, fare gelişimi sırasında orta bağırsak uzaması için Ror2'nin gerekli olduğunu ve bu süreçte spesifik sinyal yollarının önemini göstermiştir (Jain ve ark., 2022). Ek olarak, insan bağırsağının ve mezenterinin büyüme modeli, orta bağırsak gelişiminin dinamiklerini ve anatomik ilişkilerini

aydınlatmak için incelenmiştir (Raheja ve ark., 2017). Ror2 ve RYK, orta bağırsak uzamasında önemli oyuncular olarak tanımlanmıştır ve Ror2 epitelyal yakınsak uzama mekanizmalarına dahil olmuştur (Yamada ve ark., 2010). WNT5A-RYK ligand-reseptör çifti, sürekli hücre döngüsü yoluyla orta bağırsak uzaması için gerekli olan filopodiyal yol bulmaya rehberlik eder (Wang ve ark., 2020). Ek olarak, Wnt5a'nın özellikle orta bağırsak bölgesinden ince bağırsakta bağırsak uzaması için gerekli olduğu gösterilmiştir (Cervantes ve ark., 2009). WNT5A tarafından yönlendirilen post-mitotik filopodial yol bulma gibi hücre dinamikler, orta bağırsak tüpü uzamasında kritik bir rol oynamaktadır (Wang ve ark., 2018). Ayrıca, GATA4 orta bağırsakta epitel hücre proliferasyonunu düzenleyen, bağırsak büyümesini ve gelişimini etkileyen bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır (Kohlhofer ve ark., 2016). Steroid hormonu 20-hidroksiekdizon, protein fosfataz 6'nın yukarı regülasyonu yoluyla böcek orta bağırsağında programlanmış hücre ölümüyle ilişkilendirilmiştir (Wang ve ark., 2011) .

Orta bağırsak gelişimi fizyolojik fıtıklaşmayı, bağırsak rotasyonunu ve bağırsak segmentlerinin karın boşluğuna geri dönmesini içerir (Ginzel ve ark., 2021). Konjenital bir durum olan orta bağırsak malrotasyonu, fizyolojik bağırsak herniasyonundan sonra normal bağırsak rotasyonunun tamamlanmamasından kaynaklanabilir (Chandler ve Fisher, 2018). Orta bağırsağın herniasyon ve rotasyon ile karakterize büyüme modeli, gelişimi için çok önemlidir (Soffers ve ark., 2015).

1.2.3. Arka Bağırsak

Arka bağırsağın gelişimi, onun uzantısını ve oluşumunu düzenleyen moleküler mekanizmaların karmaşık bir etkileşimini içerir. Wnt sinyalleme arka bağırsak gelişiminde kritik bir yol olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmalar, Wnt3a/ β -katenin sinyal gradyanlarının arka bağırsak genişlemesini ve kolon oluşumunu kontrol ettiğini, Wnt3a'nın arka bağırsak genişlemesini teşvik etmek için bir mitojen görevi gördüğünü göstermiştir (Garriock ve ark., 2020). Yüksek düzeyde Wnt aktivitesi, ön bağırsak gelişimini baskılayarak ve ön-arka eksen boyunca bir Wnt sinyal gradyanının oluşumu yoluyla arka bağırsak gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Wnt/ β -katenin sinyal yolu tarafından düzenlenen Sox17'nin ifadesi, visseral endoderm farklılaşmasında ve arka bağırsak gelişiminde önemli bir rol oynar (Engert ve ark., 2013). Ayrıca arka bağırsak morfogenezi, çeşitli sinyal molekülleri ve transkripsiyon faktörlerinden etkilenir. Endoderm içindeki fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8) sinyalinin arka bağırsak oluşumu için çok önemli olduğu tespit

edilmiştir (Nerurkar ve ark., 2019). Ek olarak Drumstick geni ve Wnt yolu ile ilişkili gen hatları, arka bağırsaktaki gelişiminin düzenlenmesinde rol oynar (Uddin ve ark., 2011).

Hücrel etkileşimler ve sınır oluşumu da arka bağırsak gelişimine katkıda bulunur. Notch ve engrailed genleri, *Drosophila* arka bağırsağında hücre kaderi seçimi ve sınır oluşumunda rol oynamıştır (Takashima ve ark., 2002). Fasciclin III'ün (FasIII) ekspresyonu, doku morfolojisi ve arka bağırsak gelişimi için çok önemli olan hücreler arası adezyona aracılık eder (Wells ve ark., 2013).

1.3. İlkel Bağırsak Tüpüne Kan Temini

Gelişmekte olan bağırsak tüpü, kan kaynağını aorttan çıkan üç ana arterden alır: Çölyak arter, superior mezenterik arter ve alt mezenterik arter. Bu arterler sırasıyla ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsakta gelişen dokulara gerekli besinleri ve oksijeni sağlamada çok önemli bir rol oynar (Alakkam ve ark., 2015; Kitamura ve ark., 1987; Schröder ve ark., 2002).

Çölyak arter, mide ve duodenumun proksimal kısmı da dahil olmak üzere ön bağırsağı besleyerek bu bölgelere yeterli kan akışını sağlar (Uhl ve ark., 2002; Miyauchi ve ark., 2018). Superior mezenterik arter, ince bağırsağı ve kolonun proksimal kısmını içeren orta bağırsağa kan sağlamaktan ve büyüme ve gelişmelerini desteklemekten sorumludur (Kitamura ve ark., 1987; Davidson ve ark., 1998). Öte yandan alt mezenterik arter, kolonun ve rektumun distal kısmını içeren arka bağırsağı besleyerek bu yapılara uygun kan dolaşımını sağlar (Schröder ve ark. 2002).

Bu ana arterlerden kaynaklanan karmaşık kan damarları ağı, embriyonik gelişim sırasında bağırsak tüpünün yeterli perfüzyonunu sağlar. Bağırsak tüpünün yaşayabilirliği ve büyümesi için uygun kan akışı esastır ve gelişmekte olan dokuları desteklemek için oksijen ve besin maddelerinin dağıtımını kolaylaştırır (Lautt, 1977).

2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN EMBRİYONİK GELİŞİMİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Gastrointestinal (GI) sistemin embriyonik gelişimi; WNT, FGF, BMP ve Hedgehog gibi anahtar sinyal yollarından oluşan bir ağ tarafından yönlendirilen, oldukça düzenlenmiş bir süreçtir. Bu yollar, bağırsak gelişiminin mekansal ve zamansal yönlerini yönetmek için karmaşık bir şekilde etkileşime girer (Faro ve ark., 2009). Bu yollar arasında Wnt/ β -katenin yolu, embriyonik gelişim, organogenez ve yetişkin doku homeostazisi sırasında hücre kaderinin belirlenmesinde merkezi bir rol oynar (Faro ve ark., 2009). Ek olarak, kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), çeşitli gelişimsel süreçleri etkileyen hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozun önemli düzenleyicileridir (Nohe ve ark., 2002).

Wnt sinyal yolu, memeli bağırsağının embriyonik gelişimi boyunca gereklidir ve bağırsak epitel hücre çoğalması ve farklılaşması gibi süreçleri etkiler (MacDonald, 2010). Öte yandan BMP'ler, mide-bağırsak kanalı gelişimi sırasında, epitel hücre soylarının ve mide endokrin hücrelerinin spesifikasyonu da dahil olmak üzere birçok rolde yer almaktadır (Maloum ve ark., 2011). Ayrıca BMP sinyalleme, bağırsak morfogenezinin kritik bir yönü olan bağırsağın döngüsel morfogenezini modüle etmek için bükülme kuvvetlerini kontrol eder (Nerurkar ve ark., 2017).

Bu sinyal yollarının ardındaki moleküler mekanizmaları anlamak, yalnızca normal embriyonik gelişime ışık tutmakla kalmaz, aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve gastrointestinal kanserler gibi hastalıklar için de çıkarımlar sağlar. Örneğin, BMP-7'nin hayvan modellerinde kolon dokusu hasarının şiddetini azalttığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığının iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (Marić ve ark., 2003). Dahası, kanonik Wnt sinyalinin düzensizliği, kolorektal kanser ilerlemesiyle bağlantılı olup, bu yolların hastalık patogenezindeki önemini vurgulamaktadır (Vincan ve ark., 2007).

2.1. Anahtar Sinyal Yolları

WNT, FGF, BMP ve Hedgehog dahil olmak üzere çeşitli anahtar sinyal yolları GI kanalın gelişimi için temeldir. Bu yollar, bağırsak gelişiminin mekansal ve zamansal yönlerini düzenlemek için etkileşime girer.

2.1.1. WNT Sinyal Yolu

Posterior Modellemedeki Rolü: WNT sinyali, erken endodermin posteriorizasyonu, orta bağırsak ve arka bağırsak bölgelerinin gelişimini teşvik etmek için gereklidir. Bağırsak farklılaşması için çok önemli olan transkripsiyon faktörü Cdx2'yi aktive eder (Rubarth ve van Woudenberg, 2016).

Bağırsak Tüpü Oluşumunun Düzenlenmesi: Yeni oluşan ön bağırsakta, özofagus ve mide de dahil olmak üzere ön bağırsak gelişiminin uygun şekilde sağlanması için WNT sinyalinin engellenmesi gerekir. Bu denge, BMP ve FGF gibi diğer sinyal yolları ile etkileşimler yoluyla elde edilir (Rubarth ve van Woudenberg, 2016).

2.1.2. FGF Sinyal Yolu

Karaciğer ve Pankreas İndüksiyonu: Kardiyak mezoderm ve septum transversum mezenkiminden gelen FGF sinyalleri, ön bağırsak endoderminden karaciğer ve pankreasın indüksiyonu ve büyümesi için çok önemlidir. Özellikle FGF2 ve FGF10, hepatik ve pankreas tomurcuk oluşumunda rol oynar (Ishizuya-Oka, 2015).

Hücre Proliferasyonu ve Farklılaşması: FGF'ler ayrıca bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli bir rol oynayarak GI kanalının genel büyümesine ve morfogenezine katkıda bulunur (Ishizuya-Oka, 2015).

2.1.3. BMP Sinyal Yolu

Mezoderm Farklılaşması: BMP sinyali, mezodermal dokuların farklılaşmasını düzenleyerek bağırsaktaki düz kas ve bağ dokusu bileşenlerinin oluşumuna katkıda bulunur (Rubarth ve van Woudenberg, 2016).

Ön Bağırsak ve Orta Bağırsak Gelişimi: Ön bağırsakta, özofagus ve midenin gelişmesine izin vermek için BMP sinyallemesinin engellenmesi gerekir. Orta bağırsak ve arka bağırsakta BMP sinyali bu bölgelerin farklılaşmasını ve morfogenezini destekler (Rubarth ve van Woudenberg, 2016).

2.1.4. Hedgehog Sinyal Yolu

Epitelyal-Mezenkimal Etkileşimler: Sonic Hedgehog (Shh) ve Indian Hedgehog (Ihh) gibi Hedgehog proteinleri endoderimde eksprese edilir ve

bitişik mezoderme sinyal verir. Bu sinyaller bağırsak tüpünün şekillenmesi ve büyümesi için çok önemlidir (Ishizuya-Oka, 2015).

Bağırsak Tüpü Gelişimi: Sonic Hedgehog (Shh), bağırsak mezenşiminin gelişimi ve çeşitli bağırsak yapılarının farklılaşması için özellikle önemlidir. Endodermdeki Shh ekspresyonu, çevredeki mezodermal hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler (Ishizuya-Oka, 2015).

3. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE BÖLGESEL FARKLILAŞMA VE ORGANOGENEZ

Embriyonik gastrointestinal (GI) sistem, basit bir tüpten karmaşık bir özel organ sistemine doğru dikkate değer bir dönüşüme uğrar. Bölgesel farklılaşma ve organogenez olarak bilinen bu süreç, bir dizi karmaşık moleküler ve hücrel olay tarafından yönetilmektedir.

3.1. İlkel Bağırsak Tüpünün Oluşumu

Embriyonik gelişim sırasında ilkel bağırsak tüpünün oluşumu, gastrointestinal sistemin morfogenezini düzenleyen bir dizi karmaşık moleküler mekanizmayı içerir. Başlangıçta, ilkel bağırsak tüpü, endodermden, epitel hücrelerinin yeni oluşan apekslerinde bağlantı komplekslerinin oluşumu yoluyla oluşturulur (Makky ve ark., 2007). Bu süreç omurgalılarda döllenen 32 ila 40 saat sonra meydana gelir ve bağırsak tüpü gelişiminin başlangıcını işaret eder.

Rho/ROCK/miyozin II aracılı endoderm yeniden düzenlemeleri, ilkel bağırsak tüpünün morfogenezinde çok önemli bir rol oynayarak, uzamasına ve tek bir epitel tabakasıyla kaplı bir lümen oluşumuna katkıda bulunur (Reed ve ark., 2009). Ek olarak, karmaşık morfogenetik olaylar, endodermal hücrelerin orta hatta birleşmesine ve embriyogenez sırasında ilkel bağırsak tüpünü ve ilgili organları oluşturmasına yol açar (Ober ve ark., 2004).

Karşılıklı epitelyal-mezenkimal etkileşimler, ilkel bağırsak tüpünü ayrıca dil, farinks, özofagus, mide, duodenum, ince bağırsak, çekum, kalın bağırsak, kolon, anüs, pankreas ve karaciğer dahil olmak üzere farklı fonksiyonel bölgelere ayırır (Lv ve ark., 2019). Bu süreç, sindirim sisteminin çeşitli fonksiyonel bölgelerini oluşturmak için bağırsaktaki doku farklılaşmasının koordinasyonunu içerir.

Dahası, ilkel bağırsak tüpü, omurilik bölgesinin farklılaşan nöral krest hücrelerinin oluşturduğu periferik nöronlarla entegrasyonu ve bağlantısı için bir

merkez görevi görür ve sinir sisteminin gelişimini gastrointestinal sistemle koordine etmedeki rolünü vurgular (Olmsted ve Paluh, 2020).

Genel olarak, ilkel bağırsak tüpünün oluşumunun altında yatan moleküler mekanizmalar, sinyal yollarının, hücre yeniden düzenlemelerinin ve doku farklılaşma süreçlerinin karmaşık bir etkileşimini içerir. Bu mekanizmalar embriyonik gelişim sırasında gastrointestinal sistemin yapısal ve fonksiyonel temelini oluşturmak için gereklidir.

3.2. Özofagus Gelişimi

Özofagusun gelişimi, organogenez ve doku farklılaşmasını yönlendiren karmaşık moleküler mekanizmaları içerir. Embriyonik gelişim sırasında özofagus, ön bağırsak endoderminden ortaya çıkar ve yapısını ve işlevini oluşturmak için bir dizi morfogenetik değişime uğrar.

Özofagus gelişiminde çeşitli sinyal yolları önemli rol oynar. WNT, BMP, TGF- β , FGF, EGF ve PDGF gibi sinyal yollarının aracılık ettiği fibroblast-epitelyal etkileşimler, gastroözofageal kavşak gelişimi sırasında uzaysal-zamansal transkripsiyonel dinamikler ve karşılıklı etkileşim için gereklidir (Kumar, 2024). TGF β , Hedgehog ve Wnt gibi sinyal yollarıyla ilgili genler, özofagus spesifikasyonu sırasında yukarı doğru düzenlenir, bu da bu genlerin özofagus gelişimine dahil olduklarını gösterir (Chen ve ark., 2012).

Özofagusun oluşumu, aktivin kaynaklı nihai endoderm oluşumunu, FGF/Wnt kaynaklı posterior endoderm şekillenmesini ve arka bağırsak spesifikasyonunu içerir; bu, özofagus morfogenezinde FGF ve Wnt sinyallemesinin önemini vurgular (Spence ve ark., 2010). Ek olarak, gelişmekte olan özofagusta tek katlı epitelden çok katlı epitele geçiş, Noggin (Nog) sinyallemesi tarafından düzenlenir (Rodriguez ve ark., 2010). Ayrıca, Wnt sinyalinin Barx1 tarafından inhibisyonu, olağan trakeo-özofageal septasyon ve gelişmekte olan ön bağırsakta epitelyal farklılaşma için gereklidir (Woo ve ark., 2011).

Genel olarak, özofagus gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar, embriyogenez sırasında özofagusun olağan oluşumu ve işlevi için gerekli olan sinyal yollarının, gen ekspresyon modellerinin ve doku etkileşimlerinin karmaşık bir etkileşimini içerir.

3.3. Mide Gelişimi

Mide gelişimi, organogenezi ve doku farklılaşmasını düzenleyen moleküler mekanizmalar ağı tarafından yönetilen karmaşık bir süreçtir. Birkaç

anahtar sinyal yolu ve transkripsiyonel düzenleyiciler, midenin gelişiminde kritik rol oynarlar.

FGF10 sinyallemesi, mide progenitör varlığının sürdürülmesinde, morfogenez ve hücresele farklılaşmanın kontrolünde anahtar bir oyuncu olarak tanımlanmıştır (Nyeng ve ark., 2007). Bu sinyal yolu, embriyogenez sırasında midenin gelişimini düzenlemek için gereklidir. Ek olarak, Hedgehog (Hh) sinyalinin mide gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir; Shh, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sırasında yaralanmaya ve gastrit gelişimine yanıt olarak epitelyumun yenilenmesine katkıda bulunur (Konstantinou ve ark., 2016).

Mezenkimal transkripsiyon faktörü Barx1'in, geçici Wnt sinyalinin inhibisyonu yoluyla mideye özgü epitel kimliğini kontrol ettiği, dolayısıyla komşu endoderimde mideye özgü epitelini belirlediği gösterilmiştir (Kim ve ark., 2005). Barx1, Sfrp1 ve Sfrp2 sinyallemesi aracılığıyla mideye özgü epitel farklılaşmasını düzenler (Chen ve ark., 2019).

Ayrıca COUP-TFII'nin midenin radyal ve ön-arka paterni için gerekli olduğu tanımlanmış olup, bu da onun mide gelişimindeki rolünü göstermektedir (Takamoto ve ark., 2005). COUP-TFII'nin Shh sinyalinin aşağı yönlü bir hedefi olması muhtemeldir ve gastrik organogenezde Shh'ye duyulan gereksinim, COUP-TFII'nin mide gelişiminde rol oynayabileceği sonucunu çıkarmamıza yol açmaktadır.

3.4. Bağırsak Gelişimi

Orta bağırsak, gelişim sırasında uzama, fıtıklaşma ve dönme dahil olmak üzere dramatik değişikliklere uğrar. Bu süreçler bağırsakların doğru konumlandırılması ve işlevi için kritik öneme sahiptir.

3.4.1. Orta Bağırsak Uzaması ve Fıtıklaşması (Herniasyonu)

Fizyolojik Herniasyon: Gebeliğin altıncı haftasında orta bağırsağın hızla uzaması, karın boşluğundaki alanın kısıtlı olması nedeniyle göbek kordonuna doğru fıtıklaşmasına neden olur. Bu fıtıklaşma gelişimin normal bir parçasıdır ve bağırsakların büyümeye devam etmesine izin verir (Roberts, 2000).

Rotasyon ve Geriye Dönme: Onuncu ve onikinci haftalar arasında orta bağırsak, saat yönünün tersine 270 derecelik bir dönüş yaparak karın boşluğuna geri döner. Bu rotasyon bağırsakları nihai anatomik düzeninde konumlandırır. Orta bağırsağın proksimal kısmı ince bağırsağı oluştururken distal kısmı çekum, apendiks ve kolonun bir kısmını oluşturur (Kostouros ve ark., 2020).

3.4.2. Moleküler Düzenleme

Cdx2 ve Bağırsak Farklılaşması: Transkripsiyon faktörü Cdx2, bağırsak epitelinin farklılaşmasında önemli bir rol oynar. WNT sinyaliyle etkinleştirilerek ince ve kalın bağırsakların gelişimi için gerekli genlerin ifadesini yönlendirir (McCracken ve ark., 2017)

Mezodermal Sinyaller: Endoderm ve mezoderm arasındaki etkileşimler bağırsak gelişimi için çok önemlidir. Çevredeki mezenşimden gelenler de dahil olmak üzere mezodermal sinyaller, bağırsak epitelinin düzenlenmesine yardımcı olur ve villus ve kriptalar gibi yapıların oluşumunu teşvik eder (Roberts, 2000)

3.5. Karaciğer ve Pankreas Spesifikasyonu

Karaciğer ve pankreas, kardiyak mezoderm ve septum transversum mezenkiminden gelen indüktif sinyallerden etkilenen ventral ön bağırsak endoderminden kaynaklanır.

3.5.1. Karaciğer Gelişimi

Endüktif Sinyaller: Kardiyak mezoderm ve septum transversumdan gelen FGF ve BMP sinyalleri, karaciğer indüksiyonu için gereklidir. Bu sinyaller, hepatik tomurcuğun oluşumunu yönlendiren Hhex, Prox1 ve Foxa2 gibi karaciğere özgü transkripsiyon faktörlerinin ifadesini aktive eder (Roberts, 2000).

Morfogenez: Karaciğer tomurcuğu, çevredeki septum transversum mezenkimine doğru büyüyerek hepatik kordları, safra kanallarını ve vasküler yapıları oluşturur. Karaciğer hızla genişler ve fetal gelişim sırasında önemli bir hematopoez bölgesi haline gelir (Roberts, 2000).

3.5.2. Pankreas Gelişimi

Transkripsiyon Faktörleri: Pankreas, ön bağırsak endoderminden kaynaklanan dorsal ve ventral tomurcuklarından oluşur. Transkripsiyon faktörü Pdx1, pankreas gelişimi için çok önemlidir. Başlangıçta ön bağırsakta belirgin bir şekilde ifade edilir ancak daha sonra pankreas tomurcuğuyla sınırlı hale gelir (McCracken ve ark., 2017).

Tomurcuk Füzyonu ve Farklılaşması: Dorsal ve ventral pankreas tomurcukları sonunda birleşerek nihai pankreası oluşturur. Dorsal tomurcuk gövde ve kuyruk da dahil olmak üzere pankreas dokusunun çoğunu oluştururken, ventral tomurcuk pankreasın başını oluşturur. Pankreas

tomurcuklarındaki farklılaşma, endokrin hücrelerin (Langerhans adacıkları) ve ekzokrin hücrelerin (asiner hücreler) oluşumuna yol açar (Roberts, 2000).

3.6. Enterik Sinir Sistemi Gelişimi

Enterik sinir sistemi (ENS), bağırsağa göç eden nöral krest hücrelerinden türetilir. ENS, bağırsak hareketliliğini ve fonksiyonunu düzenlemek için gereklidir.

3.6.1. Nöral Krest Göçü

Yolaklar ve Rehberlik: Nöral krest hücreleri bağırsak tüpünün uzunluğu boyunca göç ederek miyenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) pleksusları oluşturan nöronlara ve glial hücrelere farklılaşır. Bu göçler, GDNF (Glial hücre soyundan Türetilmiş Nörotrofik Faktör) ve endotelin-3 gibi sinyal molekülleri tarafından yönlendirilir (Rao ve Gershon, 2019).

Pleksus Oluşumu: İlk önce bağırsak duvarının uzunlamasına ve dairesel kas katmanları arasında yer alan miyenterik pleksus oluşur, ardından submukozada, submukozal pleksus oluşur. Bu pleksuslar bağırsak hareketliliğinin, salgısının ve kan akışının çeşitli yönlerini kontrol eder (Rao ve Gershon, 2019).

3.6.2. Fonksiyonel Olgunlaşma

Sinaptik Bağlantı: ENS olgunlaştıkça, pleksuslardaki nöronlar arasında ve nöronlar ile düz kas hücreleri arasında sinaptik bağlantılar kurularak koordineli kasılmalara ve peristaltizme izin verilir (Rao ve Gershon, 2019).

Nörotransmitter İfadesi: Enterik nöronlar, GI fonksiyonunun farklı yönlerini düzenleyen asetilkolin, serotonin ve nitrik oksit gibi nörotransmitterleri eksprese etmeye başlar. Bu nörotransmitter sistemlerinin olgunlaşması, ENS'nin düzgün çalışması için kritik öneme sahiptir (Rao ve Gershon, 2019).

4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM GELİŞİMİNİN KLİNİK ETKİLERİ

Gastrointestinal sistemin gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak, çeşitli konjenital ve edinsel bozuklukların teşhisi, yönetimi ve tedavisi için çok önemlidir. Bu gelişimsel süreçlerdeki aksamalar, önemli klinik etkileri olan çok çeşitli malformasyonlara ve fonksiyonel anormalliklere yol açabilir. Bu bölüm, konjenital malformasyonlara, teşhis

yaklaşımlarına ve potansiyel tedavi stratejilerine odaklanarak gastrointestinal kanal gelişiminin klinik önemini araştırmaktadır.

4.1 Konjenital Malformasyonlar

4.1.1 Özofagus Atrezisi ve Trakeoözofageal Fistüller

Patofizyoloji: Özofagus atrezisi (EA) ve trakeoözofageal fistüller (TEF), özofagus ve trakeanın düzgün şekilde ayrılmadığı ön bağırsağın anormal gelişiminden kaynaklanır. Bu, özofagusun süreksiz olmasına (atrezi) ve özofagus ile trakea arasında anormal bağlantılara (fistüller) yol açabilir (Rosekrans ve ark., 2015).

Klinik: EA/TEF'li bebekler tipik olarak doğumdan kısa bir süre sonra beslenme güçlükleri, aşırı tükürük salgısı, öksürük, boğulma ve solunum sıkıntısı ile seyrederek. Tanı, kontrast özofagografi gibi görüntüleme çalışmaları ile doğrulanır (Rosekrans ve ark., 2015).

Tedavi: Bu anomalilerin düzeltilmesi için cerrahi onarım gereklidir. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, sonuçları iyileştirmiştir ancak gastroözofageal reflü ve darlıklar gibi uzun vadeli komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Rosekrans ve ark., 2015).

4.1.2 Bağırsak Atrezileri ve Stenozları

Patofizyoloji: Bağırsak atrezileri ve darlıkları, orta bağırsağın normal uzaması, rotasyonu ve rekanalizasyonundaki bozulmalardan kaynaklanır. Bu koşullar bağırsak lümeninde tıkanmalara (atreziler) veya daralmaya (stenozlara) yol açar (Kostouros ve ark., 2020).

Klinik: Semptomlar safıralı kusma, karın şişliği ve mekonyumun geçmemesini içerir. Doğum öncesi ultrasonografi, genişlemiş bağırsak anslarını ve polihidroamniyozu ortaya çıkarabilir (Kostouros ve ark., 2020).

Tedavi: Tıkanan bölümün çıkarılması ve bağırsak devamlılığının yeniden sağlanması için cerrahi müdahale gerekir. Ameliyat sonrası bakım, beslenme desteğini ve kısa bağırsak sendromu gibi potansiyel komplikasyonların yönetimini içerir (Kostouros ve ark., 2020).

4.1.3 Hirschsprung Hastalığı

Patofizyoloji: Hirschsprung hastalığı (HD), nöral krest hücrelerinin düzgün şekilde göç edememesinden kaynaklanan, distal kolonda enterik ganglion hücrelerinin yokluğuyla karakterize konjenital bir hastalıktır. Bu,

bozulmuş peristalsis nedeniyle fonksiyonel bir tıkanmaya yol açar (Kostouros ve ark., 2020).

Klinik: HD'li bebeklerde mekonyum geçişinin gecikmesi, kronik kabızlık, karın şişliği ve enterokolit görülür. Tanı, ganglion hücrelerinin olmadığını gösteren rektal biyopsi ile doğrulanır (Kostouros ve ark., 2020).

Tedavi: Aganglionik segmentin cerrahi rezeksiyonu birincil tedavidir. Enterokolit ve bağırsak delinmesi gibi komplikasyonları önlemek için erken tanı ve müdahale çok önemlidir (Kostouros ve ark., 2020).

4.1.4 Malrotasyon ve Volvulus

Patofizyoloji: Bağırsak malrotasyonu, orta bağırsağın normal rotasyonu ve fiksasyonu bozulduğunda ortaya çıkar ve bağırsakların anormal konumlandırılmasına yol açar. Bu, bireyleri, bağırsakların kendi etrafında döndüğü, tıkanmaya ve iskemiye neden olduğu bir durum olan volvulusa yatkın hale getirebilir (Kostouros ve ark., 2020).

Klinik: Semptomlar safralı kusma, karın ağrısı, şişkinlik ve bağırsak tıkanıklığı belirtilerini içerir. Volvulus, bağırsak nekrozunu önlemek için acil müdahale gerektiren cerrahi bir acil durumdur (Kostouros ve ark., 2020).

Tedavi: Malrotasyonun cerrahi olarak düzeltilmesini ve volvulusun önlenmesini içeren Ladd prosedürü standart tedavidir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve cerrahi müdahale şarttır (Kostouros ve ark., 2020).

Gastrointestinal kanalın gelişimi, çoklu sinyal yollarını ve embriyonik dokular arasındaki etkileşimleri içeren, kompleks bir süreçtir. Moleküler biyolojideki ilerlemeler bu karmaşık mekanizmalara ışık tutmuş, konjenital anomalileri ve gastrointestinal hastalıklar için potansiyel tedavi hedeflerini anlamak için bir çerçeve sağlamıştır.

KAYNAKÇA

- Alakkam, A., Hill, R. & Saggio, G. (2015). Superior mesenteric origin of the proper hepatic artery: embryological and clinical implications. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 38(6), 747–750. <https://doi.org/10.1007/s00276-015-1599-0>
- Berge, D., Koole, W., Fuerer, C., Fish, M., Eroğlu, E. & Nusse, R. (2008). Wnt signaling mediates self-organization and axis formation in embryoid bodies. *Cell Stem Cell*. 3(5), 508–518. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.09.013>
- Casasnovas, B. and Meyrand, P. (1995). Functional differentiation of adult neural circuits from a single embryonic network. *Journal of Neuroscience*. 15(8), 5703–5718. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-08-05703.1995>
- Cervantes, S., Yamaguchi, T. & Hebrok, M. (2009). Wnt5a is essential for intestinal elongation in mice. *Developmental Biology*. 326(2), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2008.11.020>
- Chandler, C. and Fisher, K. (2018). Sonographic findings of midgut malrotation with volvulus: A case of upper intestinal obstruction in a neonate. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 34(5), 385–389. <https://doi.org/10.1177/8756479317754054>
- Chen, H., Li, J., Li, H., Hu, Y., Tevebaugh, W., Yamamoto, M., Que, J. & Chen, X. (2012). Correction: Transcript profiling identifies dynamic gene expression patterns and an important role for nrf2/keap1 pathway in the developing mouse esophagus. *Plos One*. 7(5). <https://doi.org/10.1371/annotation/b2554ac2-5eec-4fc1-b625-c79f0cc064ed>
- Chen, J., Lau, B., Andor, N., Grimes, S., Handy, C., Wood-Bouwens, C. & Ji, H. (2019). Single-cell transcriptome analysis identifies distinct cell types and niche signaling in a primary gastric organoid model. *Scientific Reports*. 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40809-x>
- Cournil, I., Casasnovas, B., Helluy, S. & Beltz, B. (1995). Dopamine in the lobster homarus gammarus: II. dopamine-immunoreactive neurons and development of the nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*. 362(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/cne.903620102>
- Davidson, G., Wilkens, J. & Lovell, P. (1998). Neural control of the lateral abdominal arterial valves in the lobster homarus americanus. *Biological Bulletin*. 194(1), 72–82. <https://doi.org/10.2307/1542515>

- Dessimoz, J., Opoka, R., Kordich, J., Grapin-Botton, A. & Wells, J. (2006). Fgf signaling is necessary for establishing gut tube domains along the anterior–posterior axis *in vivo*. *Mechanisms of Development*. 123(1), 42–55. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2005.10.001>
- Domyan, E., Ferretti, E., Throckmorton, K., Mishina, Y., Nicolis, S., & Sun, X. (2011). Signaling through bmp receptors promotes respiratory identity in the foregut via repression of *sox2*. *Development*. 138(5), 971–981. <https://doi.org/10.1242/dev.053694>
- Dupont, S., Zacchigna, L., Cordenonsi, M., Soligo, S., Adorno, M., Rugge, M. & Piccolo, S. (2005). Germ-layer specification and control of cell growth by *ectoderm*, a *smad4* ubiquitin ligase. *Cell*. 121(1), 87–99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.033>
- Engert, S., Burtscher, I., Liao, W., Dulev, S., Schotta, G. & Lickert, H. (2013). Wnt/ β -catenin signalling regulates *sox17* expression and is essential for organizer and endoderm formation in the mouse. *Development*. 140(15), 3128–3138. <https://doi.org/10.1242/dev.088765>
- Faro, A., Boj, S., Ambrósio, R., Broek, O., Korving, J. & Clevers, H. (2009). T-cell factor 4 (*tcf712*) is the main effector of wnt signaling during zebrafish intestine organogenesis. *Zebrafish*. 6(1), 59–68. <https://doi.org/10.1089/zeb.2009.0580>
- Garriock, R., Chalamalasetty, R., Zhu, J., Kennedy, M., Kumar, A., Mackem, S. & Yamaguchi, T. (2020). A dorsal-ventral gradient of *wnt3a*/ β -catenin signals controls mouse hindgut extension and colon formation. *Development*. 147(8). <https://doi.org/10.1242/dev.185108>
- Garud, R. & Rappa, M. (1994). A socio-cognitive model of technology evolution: the case of cochlear implants. *Organization Science*. 5(3), 344-362. <https://doi.org/10.1287/orsc.5.3.344>
- Gershon, M.D. & Margolis, K.G. (2020). The enteric nervous system: A second brain. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 17(12), 753–764.
- Ginzl, M., Martynov, I., Haak, R., Lacher, M. & Kluth, D. (2021). Midgut development in rat embryos using microcomputed tomography. *Communications Biology*. 4(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01702-4>
- Grapin-Botton, A. & Constam, D. (2007). Evolution of the mechanisms and molecular control of endoderm formation. *Mechanisms of Development*. 124(4), 253–278. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2007.01.001>

- Han, L., Chaturvedi, P., Kishimoto, K., Koike, H., Nasr, T., Iwasawa, K., & Zorn, A. (2020). Single cell transcriptomics identifies a signaling network coordinating endoderm and mesoderm diversification during foregut organogenesis. *Nature Communications*. 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17968-x>
- Houston, D. & Wylie, C. (2003). The xenopuslim-homeodomain protein xlim5 regulates the differential adhesion properties of early ectoderm cells. *Development*. 130(12), 2695–2704. <https://doi.org/10.1242/dev.00509>
- Ishizuya-Oka, A. (2015). Molecular mechanisms underlying the evolution and development of the digestive system. *Nihon Ika Daigaku Igakkai Zasshi*. 11(3), 155–160.
- Jain, N., Awal, S., Biswas, S. & Ghosh, T. (2022). Prenatal diagnosis of fetal midgut volvulus: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03720-0>
- Kawashima, S., Segawa, O., Kimura, S., Tsuchiya, M., Henmi, N., Hasegawa, H. & Naritaka, Y. (2016). A case of cervical esophageal duplication cyst in a newborn infant. *Surgical Case Reports*. 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40792-016-0157-2>
- Kiefer, J. (2003). Molecular mechanisms of early gut organogenesis: A primer on development of the digestive tract. *Developmental Dynamics*. 228(2), 287–291. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10382>
- Kim, B., Buchner, G., Milétič, I., Sharpe, P. & Shivdasani, R. (2005). The stomach mesenchymal transcription factor *barx1* specifies gastric epithelial identity through inhibition of transient wnt signaling. *Developmental Cell*. 8(4), 611–622. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.01.015>
- Kitamura, S., Nishiguchi, T., Sakai, A. & Kumamoto, K. (1987). Rare case of the inferior mesenteric artery arising from the superior mesenteric artery. *The Anatomical Record*. 217(1), 99–102. <https://doi.org/10.1002/ar.1092170113>
- Kohlhofer, B., Thompson, C., Walker, E. & Battle, M. (2016). Gata4 regulates epithelial cell proliferation to control intestinal growth and development in mice. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2(2), 189–209. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.11.010>
- Kong, X., Li, X., Tian, Y., Ye, Q., Xu, X., Liu, Y., Yang, Q., Zhang, L.N., Mei, Y.X., Wen, J.H., Xiao, Q., Li, J.S., Ding, K.F. & Li, J. (2021). The clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing adenocarcinoma of the gastrointestinal tract—A single-center

- retrospective study. *Frontiers in Oncology*. 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.635537>
- Konstantinou, D., Bertaux-Skeirik, N. & Zavros, Y. (2016). Hedgehog signaling in the stomach. *Current Opinion in Pharmacology*. 31, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.09.003>
- Koustouros, A., Koliarakis, I., Natsis, K., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A. & Tsiaoussis, J. (2020). Large intestine embryogenesis: Molecular pathways and related disorders (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 46(1), 27–57. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4583>
- Krawetz, R., Taiani, J., Greene, A., Kelly, G. & Rancourt, D. (2011). Inhibition of rho kinase regulates specification of early differentiation events in p19 embryonal carcinoma stem cells. *Plos One*. 6(11), e26484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026484>
- Kreider, C., Mburu, S., Dizdarevic, S., Garvan, G. & Elder, J. (2021). Exploration of relationships among clinical gastrointestinal indicators and social and sensory symptom severity in children with autism spectrum disorder. *Pediatric Reports*. 13(4), 594–604. <https://doi.org/10.3390/pediatric13040071>
- Kumar, N. (2024). Decoding spatiotemporal transcriptional dynamics and epithelial fibroblast crosstalk during gastroesophageal junction development through single cell analysis. *Nature Communications*. 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47173-z>
- Kurpios, N., Ibañes, M., Davis, N., Lui, W., Katz, T., Martin, J., ... & Tabin, C. (2008). The direction of gut looping is established by changes in the extracellular matrix and in cell:cell adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(25), 8499–8506. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803578105>
- Lautt, W. (1977). Control of hepatic and intestinal blood flow: effect of isovolaemic haemodilution on blood flow and oxygen uptake in the intact liver and intestines. *The Journal of Physiology*. 265(2), 313–326. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1977.sp011718>
- Lv, Y., Wu, J., Li, X., Zhang, J. & Bellusci, S. (2019). Role of fgf10/fgfr2b signaling in mouse digestive tract development, repair and regeneration following injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 7. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00326>

- MacDonald, T. (2010). Cytokine regulation of intestinal epithelial cell proliferation. *Expert Review of Clinical Immunology*. 6(4), 531–535. <https://doi.org/10.1586/eci.10.42>
- Makky, K., Tekiela, J. & Mayer, A. (2007). Target of rapamycin (tor) signaling controls epithelial morphogenesis in the vertebrate intestine. *Developmental Biology*. 303(2), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.11.030>
- Maloum, F., Allaire, J., Gagné-Sansfaçon, J., Roy, E., Belleville, K., Sarret, P., Sarret, P., Morisset, J., Carrier, J.C., Mishina, Y., Kaestner, K.H. & Perreault, N. (2011). Epithelial bmp signaling is required for proper specification of epithelial cell lineages and gastric endocrine cells. *Ajp Gastrointestinal and Liver Physiology*. 300(6), G1065–G1079. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00176.2010>
- Marić, I., Poljak, L., Zoričić, S., Bobinac, D., Dattatreymurthy, B., Sampath, K. & Vukičević, S. (2003). Bone morphogenetic protein-7 reduces the severity of colon tissue damage and accelerates the healing of inflammatory bowel disease in rats. *Journal of Cellular Physiology*. 196(2), 258–264. <https://doi.org/10.1002/jcp.10275>
- McCracken, K.W., Catá, E.M., Crawford, C.M., Sinagoga, K.L., Schumacher, M., Rockich, B.E., Tsai, Y.H., Mayhew, C.N., Spence, J.R., Zavros, Y. & Wells, J.M. (2017). Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. *Nature*. 545(7652), 56–61. doi:10.1038/nature09691
- Miyauchi, W., Shishido, Y., Kono, Y., Murakami, Y., Kuroda, H., Osaki, T., Sakamoto, T., Honjo, S., Ashida K., Saito, H. & Fujiwara, Y. (2018). Less invasive surgery for remnant stomach cancer after esophago-proximal gastrectomy with icg-guided blood flow evaluation: A case report. *Yonago Acta Medica*. 61(3), 187–191. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.09.007>
- Moore-Scott, B., Opoka, R., Lin, S., Kordich, J. & Wells, J. (2007). Identification of molecular markers that are expressed in discrete anterior–posterior domains of the endoderm from the gastrula stage to mid-gestation. *Developmental Dynamics*. 236(7), 1997–2003. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21204>
- Nerurkar, N., Lee, C., Mahadevan, L. & Tabin, C. (2019). Molecular control of macroscopic forces drives formation of the vertebrate hindgut. *Nature*. 565(7740), 480–484. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0865-9>

- Nerurkar, N., Mahadevan, L. & Tabin, C. (2017). Bmp signaling controls buckling forces to modulate looping morphogenesis of the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 114(9), 2277–2282. <https://doi.org/10.1073/pnas.1700307114>
- Nguyen, L. (2023). The gut-brain connection and episodic migraine: An update. *Current Pain and Headache Reports*. 27(11), 765–774. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01175-6>
- Nohe, A., Haßel, S., Ehrlich, M., Neubauer, F., Sebald, W., Henis, Y. & Knaus, P. (2002). The mode of bone morphogenetic protein (bmp) receptor oligomerization determines different bmp-2 signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 277(7), 5330–5338. <https://doi.org/10.1074/jbc.m102750200>
- Nyeng, P., Norgaard, G., Kobberup, S. & Jensen, J. (2007). Fgf10 signaling controls stomach morphogenesis. *Developmental Biology*. 303(1), 295–310. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.11.017>
- Ober, E., Olofsson, B., Mäkinen, T., Jin, S., Watanabe, S., Koh, G. & Stainier, D. (2004). Vegfc is required for vascular development and endoderm morphogenesis in zebrafish. *Embo Reports*. 5(1), 78–84. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400047>
- Oelhafen, K., Shayota, B., Muhleman, M., Klaassen, Z., Shoja, M., Tubbs, R. & Loukas, M. (2012). Peritoneal bands: a review of anatomical distribution and clinical implications. *The American Surgeon*. 78(4), 377–384. <https://doi.org/10.1177/000313481207800424>
- Olmsted, Z.T. & Paluh, J.L. (2020). Integrating central and peripheral neurons in elongating multi-lineage-organized gastruloids. <https://doi.org/10.1101/2020.12.29.424774>
- Podvyaznaya, I. (2010). An ultrastructural study of alimentary tract development in the cercariae of *Proserhynchoides borealis* (Digenea, Bucephalidae). *Acta Zoologica*. 92(2), 170–178. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6395.2010.00486.x>
- Raheja, K., Aggarwal, R., Prakash, A., Kumar, A., Sharma, H. & Gupta, P. (2017). Patent vitellointestinal duct with inverted ileal loop prolapse with strangulation at birth in preterm (34 weeks): A rare presentation. *Jurnalul De Chirurgie*. 13(3). <https://doi.org/10.7438/1584-9341-13-3-4>
- Rao, M., & Gershon, M. D. (2019). The development of the enteric nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 152–163.

- Rao, R., Sharma, S., Sivakumar, N. & Jayakumar, K. (2020). Genomic islands and the evolution of livestock-associated staphylococcus aureus genomes. *Bioscience Reports*. 40(11). <https://doi.org/10.1042/bsr20202287>
- Reed, R.A., Womble, M.A., Dush, M.K, Tull, R.R., Bloom, S.K., Morckel, A.R, Devlin, E.W. & Nascone-Yoder, N.M. (2009). Morphogenesis of the primitive gut tube is generated by rho/rock/myosin ii-mediated endoderm rearrangements. *Developmental Dynamics*. 238(12), 3111–3125. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22157>
- Reich, S. & Weinstein, D. (2019). Repression of inappropriate gene expression in the vertebrate embryonic ectoderm. *Genes*. 10(11), 895. <https://doi.org/10.3390/genes10110895>
- Roberts, D.J. (2000). Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Developmental Dynamics*. 219(2), 109–120. [https://doi.org/10.1002/1097-0177\(2000\)9999:9999%3C::aid-dvdy1047%3E3.3.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0177(2000)9999:9999%3C::aid-dvdy1047%3E3.3.co;2-y)
- Rodriguez, P., Silva, S., Oxburgh, L., Wang, F., Hogan, B. & Que, J. (2010). Bmp signaling in the development of the mouse esophagus and forestomach. *Development* 137(24), 4171–4176. <https://doi.org/10.1242/dev.056077>
- Rosekrans, S.L., van den Brink, G.R. & Bleys, R.L. (2015). Esophageal development and epithelial homeostasis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 309(3), G216–G228. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00088.2015>
- Rossi, J.M., Dunn, N.R., Hogan, B.L. & Zaret, K.S. (2001). Distinct mesodermal signals, including BMPs from the septum transversum mesenchyme, are required in combination for hepatogenesis from the endoderm. *Genes & Development*. 15, 1998–2009. <https://doi.org/10.1101/gad.904601>.
- Rubarth, L.B. & van Woudenberg, C.D. (2016). Development of the gastrointestinal system: An embryonic and fetal review. *Neonatal Network*. 35(3), 156–168. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.35.3.156>
- Schröder, W., Zähringer, M., Stippel, D., Gutschow, C., Beckurts, K., Lackner, K. & Hölscher, A. (2002). Does celiac trunk stenosis correlate with anastomotic leakage of esophagogastronomy after esophagectomy?. *Diseases of the Esophagus*. 15(3), 232–236. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2002.00252.x>
- Sherwood, R., Maehr, R., Mazzoni, E. & Melton, D. (2011). Wnt signaling specifies and patterns intestinal endoderm. *Mechanisms of Development*. 128(7–10), 387–400. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2011.07.005>

- Soffers, J., Hikspoors, J., Mekonen, H., Koehler, S. & Lamers, W. (2015). The growth pattern of the human intestine and its mesentery. *BMC Developmental Biolog.* 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12861-015-0081-x>
- Spence, J.R., Mayhew, C.N., Rankin, S.A., Kuhar, M.F., Vallance, J.E., Tolle, K., Hoskins, E.E., Kalinichenko, V.V., Wells, S.I., Zorn, A.M., Shroyer, N.F. & Wells, J.M. (2011). Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue *in vitro*. *Nature.* 470, 105–109. <https://doi.org/10.1038/nature09691>
- Takamoto, N., You, L., Moses, K., Chiang, C., Zimmer, W., Schwartz, R., deMayo, F.J., Tsai, M.J. & Tsai, S. (2005). COUP-TFII is essential for radial and anteroposterior patterning of the stomach. *Development.* 132(9), 2179–2189. <https://doi.org/10.1242/dev.01808>
- Takashima, S., Yoshimori, H., Yamasaki, N., Matsuno, K. & Murakami, R. (2002). Cell-fate choice and boundary formation by combined action of notch and engrailed in the drosophila hindgut. *Development Genes and Evolution.* 212(11), 534–541. <https://doi.org/10.1007/s00427-002-0262-z>
- Uddin, S., Yano, M. & Murakami, R. (2011). The drumstick gene acts cell-non-autonomously and triggers specification of the small intestine in the drosophila hindgut. *The International Journal of Developmental Biology.* 55(10-11-12), 945–952. <https://doi.org/10.1387/ijdb.113343su>
- Uhl, W., Strobel, O., Friess, H., Schilling, M. & Büchler, M. (2002). Fundus rotation gastropasty: rationale, technique and results*. *Diseases of the Esophagus.* 15(2), 101–105. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2002.00181.x>
- Vincan, E., Swain, R., Brabletz, T. & Steinbeisser, H. (2007). Frizzled7 dictates embryonic morphogenesis: implications for colorectal cancer progression. *Frontiers in Bioscience-Scholar.* 12(8–12), 4558. <https://doi.org/10.2741/2410>
- Wang, C., Zheng, W., Liu, P., Wang, J. & Zhao, X. (2011). The steroid hormone 20-hydroxyecdysone upregulated the protein phosphatase 6 for the programmed cell death in the insect midgut. *Amino Acids.* 43(2), 963–971. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1159-9>
- Wang, S., Cebrián, C., Schnell, S. & Gumucio, D. (2018). Radial wnt5a-guided post-mitotic filopodial pathfinding is critical for midgut tube elongation. *Developmental Cell.* 46(2), 173–188.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.011>

- Wang, S., Roy, J., Tomlinson, A., Wang, E., Tsai, Y., Cameron, L., Underwood, J., Spence, J.R., Walton, K.D., Stacker, S.A., Gumucio, D.L. & Lechler, T. (2020). Ryk-mediated filopodial pathfinding facilitates midgut elongation. *Development*. 147(20), dev195388. <https://doi.org/10.1242/dev.195388>
- Wells, R., Barry, J., Warrington, S., Simon, C., Evans, P., Huber, W., Strutt D. & Zeidler, M. (2013). Control of tissue morphology by fasciclin iii-mediated intercellular adhesion. *Development*. 140(18), 3858–3868. <https://doi.org/10.1242/dev.096214>
- Wijesena, N., Simmons, D. & Martindale, M. (2017). Antagonistic bmp–cwnt signaling in the cnidarian *Nematostella vectensis* reveals insight into the evolution of mesoderm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 114(28). <https://doi.org/10.1073/pnas.1701607114>
- Wolfe, S. & Felgenhauer, B. (1991). Mouthpart and foregut ontogeny in larval, postlarval, and juvenile spiny lobster, *panulirus argus latreille* (decapoda, palinuridae). *Zoologica Scripta*. 20(1), 57–75. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6409.1991.tb00274.x>
- Woo, J., Milétich, I., Kim, B., Sharpe, P. & Shivdasani, R. (2011). Barx1-mediated inhibition of wnt signaling in the mouse thoracic foregut controls tracheo-esophageal septation and epithelial differentiation. *Plos One*. 6(7), e22493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022493>
- Yamada, M., Udagawa, J., Matsumoto, A., Hashimoto, R., Hatta, T., Nishita, M. & Otani, H. (2010). Ror2 is required for midgut elongation during mouse development. *Developmental Dynamics*. 239(3), 941–953. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22212>
- Zhang, P., Li, J., Tan, Z., Wang, C., Liu, T., Chen, L., Yong, J., Jiang, W., Sun, X., Du, L., Ding, M. & Deng, H. (2008). Short-term bmp-4 treatment initiates mesoderm induction in human embryonic stem cells. *Blood*. 111(4), 1933–1941. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-074120>
- Zhang, X., Chen, Y., Ye, Y., Wang, J., Wang, H., Yuan, G. Lin, Z., Zhang, Y. & Lin, X. (2017). Wnt signaling promotes hindgut fate commitment through regulating multi-lineage genes during *hesc* differentiation. *Cellular Signalling*. 29, 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.09.009>

BÖLÜM 3

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN NÖRONAL KONTROLÜ

Dr. Ayşegül SARIAYDIN¹

Dr. Feyza KUĞU²

Doç. Dr. Ali ASLAN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177576>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
dr.aysegulsariaydin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7231-2519

²Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
drfeyzadogan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9495-0418

³Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
draslan@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-9674-5618

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS), vücudun enerji ihtiyacının karşılanması ve yaşamsal önem taşıyan maddelerin vücuda kazanımı için sindirim, emilim ve atılım işlevlerinden sorumlu bir organ sistemidir. Bu sistem işlevlerini yerine getirirken ağız, özofagus, mide, ince ve kalın bağırsaklar, rektum, karaciğer, safra yolları, pankreas ve sindirim kanalında yer alan diğer bezler dahil olmak üzere çok sayıda organı kullanır (Tobias ve Sadiq, 2019).

Sindirim sistemi otonom sinir sisteminin sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemi (ESS) bölümleri tarafından innerve edilmektedir (Rhoades ve Bell, 2017). ESS; GİS'teki sindirim, besin emilimi, boşaltım ve kan akımının düzenlenmesi gibi işlevleri merkezi sinir sisteminden (MSS) bağımsız olarak yerine getirebilen intrinsek bir sinir sistemi ağıdır. MSS ise GİS'te gerçekleşen bu fonksiyonları modüle eden ekstrinsek sinir ağıdır (Blackshaw ve ark., 2007)

1. ENTERİK SİNİR SİSTEMİNİN YAPISI VE İŞLEVLERİ

Gastrointestinal sistemin (GİS) sindirim ve bağışıklık işlevlerinin düzenlenmesini sağlayan enterik sinir sistemi (ESS), otonom sinir sisteminin (OSS) gastrointestinal kanal duvarına yerleşmiş bir alt yapısıdır ve OSS'den bağımsız çalışabilen bir sinir ağıdır. ESS, miyenterik sinir pleksusu (Auerbach pleksusu) ve submukozal sinir pleksusu (Meissner pleksusu) adı verilen iki ana pleksustan ve bunları birbirine bağlayan çok sayıda ganglion, nöron ve gliadan oluşur (Furness, 2008).

Miyenterik pleksus, longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında bulunur ve GİS motilitesini düzenler (Keating ve Spencer, 2010). Submukoza tabakasında bulunan submukozal pleksus ise GİS'deki salgı fonksiyonlarını, kan akımını ve emilimi düzenler (Okamoto ve ark., 2012). ESS, sahip olduğu aktive edici (eksitatör) ve inhibe edici (inhibitör) nöronlar aracılığıyla GİS kanalındaki düz kas hücrelerinin aktivitelerini düzenlemektedir (Bülbring ve Tomita, 1967).

1.1. Enterik Sinir Sistemi Hücreleri ve Fonksiyonları

1.1.1. Enterik Nöron Hücreleri

ESS, çok sayıda enterik nörona sahiptir. Farelerde yapılan deneysel bir çalışmada, ESS'deki gangliyon ve nöronların yaklaşık yarısının kaybı durumunda bile bağırsaklarda motilite bozukluğu ve fonksiyon kaybı

gelişmediği ve hayvanların normal yaşam süresinin değişmediği gözlendi (Ro ve ark., 2006). Enterik nöronlardan tamamen yoksun olan farelerde yapılan başka bir deneysel çalışmada ise hayvanların bağırsaklarında motilite kaybı ve fonksiyon bozukluğu geliştiği ve hayvanların doğumdan kısa bir süre sonra öldüğü gözlendi (Wood, 1973). Doğum sonrası, farelerin kolonuna nakledilen enterik nöral progenitör kök hücrelerin, bağırsakta fonksiyonel enterik nöronlar oluşturabildiği gösterildi. Kök hücreden türetilen bu yeni hücrelerin, enterik nöronlara benzer morfolojik, elektrofizyolojik ve nörokimyasal özelliklere sahip olduğu izlendi (Hotta ve ark., 2013).

ESS nöronları, elektrofizyolojik ve morfolojik özelliklerine göre AH (Dogiel tip II nöronları) tipi nöronlar ve S (Dogiel tip I nöronları) tipi nöronlar olmak üzere ikiye ayrılır. AH tipi nöronlar aksiyon potansiyeli sonrasında uzun süren bir hiperpolarizasyon potansiyeline sahipken S tipi nöronlar, nikotinik hızlı eksitator postsinaptik potansiyele sahiptir. AH tipi nöronların akson ya da dendrit olabilen çok sayıda uzantısı bulunurken S tipi nöronların bir tane uzun aksonu ve çok sayıda dendriti vardır (Rhoades ve Bell, 2017).

Kobay ve farelerde yapılan elektrofizyolojik çalışmalar ile AH ve S tipi nöronların, kimyasal ve mekanik uyarılara duyarlı mekanosensöriyel nöronlar olduğu gösterildi (Kunze ve ark., 1998; Mao ve ark., 2006; Spencer ve Smith, 2004). Diğer elektrofizyolojik çalışmalarda ise S tipi nöronların internöron, motor nöron ve mekanosensöriyel nöron özelliklerine sahip olduğu tespit edildi. AH tipi nöronların ise mekanosensöriyel özellikte olduğu bulundu. Aynı zamanda AH tipi nöronların, enterik ve ekstrensek spinal afferent nöronlarla olan bağlantıları nedeniyle nöronal fonksiyonun bütünleyicileri olabileceği gösterildi (Brookes ve ark., 1997; Brookes ve ark., 1998; Grider ve Jin, 1994; Mazzuoli ve Schemann, 2012).

Enterik nöronlar, sahip oldukları çok sayıdaki uzantılar sayesinde pek çok sinaptik ağ oluştururlar. Bu sayede GİS mukozasına gelen mekanik uyarılar, ESS'nin mekanosensitif nöronları tarafından algılanıp sinapslarla iletilerek GİS motilitesinin oluşmasına katkı sağlar (Broadhead ve ark., 2012).

Spencer ve arkadaşları kobaylar üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada, longitudinal (LK) ve sirküler (SK) kasların mekanosensitif sinyallerin enterik reflekslere dönüştürülmesindeki rollerini araştırdılar. Kobaydan izole edilen distal kolon preparatları incelendi. Mekanosensitif transdüksiyonun, miyenterik pleksus ve SK arasındaki bağlantıyla önemli derecede ilişkili olduğu gösterildi. LK ile miyenterik pleksus arasındaki

bağlantının ise mekanosensitif transdüksiyon için gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunamadı (Spencer ve ark., 2006). Dickson ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, kobay distal kolonundaki peristaltik refleksin çevresel gerilmeyle aktive olduğu ve mekanosensitif transdüksiyonda nitrik oksit (NO) sentezleyen mekanosensitif miyenterik nöronların internöron olarak görev aldığı gösterildi. Asendan internöronların hem SK hem de LK'deki eksitator motor nöronları aktive ettiği, desendan internöronların ise SK ve LK'deki inhibitör motor nöronları aktive ettiği tespit edildi (Dickson ve ark., 2007).

Domuz ve insan kolonunun incelendiği bir çalışmada, submukozal pleksustaki nöronların bir kısmının GİS salgılarını ve kan akımını düzenlediği, bir kısmının ise mekanosensitif özellikte olduğu ve dendritleriyle SK tabakasına projeksiyon yaparak GİS motilitesine katkıda bulunduğu gösterildi (Filzmayer ve ark., 2020).

ESS'nin miyenterik nöronlarının çoğunun kolin asetil transferaz (ChAT) ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerini içeren kolinerjik veya nitrejik nöronlar olduğu, submukozal nöronların ise küçük bir kısmının NOS eksprese ettiği saptandı. Kolinerjik nöronlar, embriyonik olarak ilk E11.5'te tespit edildi ve kolinerjik nöronların oranı ilerleyen gelişimsel süreçte giderek arttığı izlendi. E14.5'te SK tabakasına ilk projeksiyonlar gözlemlendi. Bu çalışma ile ESS'nin ana eksitator nörotransmitteri olan asetilkolinin kolinerjik nöronlar aracılığıyla GİS motilitesine katkı sağladığı gösterildi (Hao ve ark., 2013).

Collins ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile ESS gelişiminin embriyonik dönemde başladığı ve bu gelişimin GİS mikrobiyotasının etkisiyle doğum sonrası süreçte de devam ettiği gösterildi. Mikrobiyom taşımayan farelerin doğum sonrası 3. gün yapılan incelemesinde, jejunum ve ileum miyenterik pleksuslarında nöron yoğunluğunda azalma olduğu ve bu bölgelerdeki kas kasılmalarının frekansının da azaldığı tespit edildi. Bu veriler, GİS mikrobiyotasının ESS'nin doğum sonrası gelişimi için gerekli olduğunu göstermektedir (Collins ve ark., 2014).

1.1.2. Enterik Glial Hücreler

Hoff ve arkadaşları insan ve kobay ileum ve kolonunu inceledikleri çalışmada, ESS'nin nöron ve glial hücreleri içerdiğini ve glial hücrelerin nöronlardan yaklaşık 4 kat daha fazla sayıda olduğunu saptadılar. Aynı zamanda ileum ve kolondaki miyenterik pleksusların, submukozal pleksuslardan daha büyük boyutta olduğunu ve daha fazla enterik nöron ve glial

hücre içerdiğini buldular (Hoff ve ark., 2008). Yapılan ilk tanımlamalarda enterik glial hücrelerin (EGH) periferik sinir sistemindeki temel glia hücresi olan Schwann hücreleriyle benzer özellikte olduğu kabul edildi. Daha sonra yapılan çalışma ile enterik gliaların, Schwann hücrelerinden farklı fenotipte olduğu ve astrosit benzeri yıldızsı uzantılara sahip olduğu gösterildi (Gabella, 1971). Rao ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma ile, enterik gliaların küçük bir kısmının astrositlere özgü olan glial fibriler asidik protein (GFAP) eksprese ettiğini, büyük bir kısmının ise GFAP eksprese etmediğini gösterdiler. Aynı çalışmada enterik gliaların çoğunun Schwann hücrelerinde de eksprese edilen miyelin geni eksprese ettikleri ancak miyelin yapısı oluşturmadıkları saptandı (Rao ve ark., 2015). EGH'lerin fizyolojik fonksiyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, bağırsak epitel bariyerini ve bağırsak bütünlüğünü korumada EGH'lerin önemli rol oynadıkları gösterildi. EGH'lerinde kayıp veya işlev bozukluğu bulunan transgenik farelerin bağırsaklarında şiddetli inflamasyon olduğu tespit edildi (Bush ve ark., 1998).

EGH'lerin intestinal epitel bariyerini koruma fonksiyonlarının yanı sıra GİS motilite ve salgı işlevinin düzenlenmesinde önemli rolü olduğu 2019 yılında yapılan elektrofizyolojik çalışma ile gösterildi. Miyenterik nöronlar ile çevresindeki glial hücreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmada, panneksin kanalları aracılığıyla parakrin pürinerjik tarzda sinyalleşerek iletişim kurdukları tespit edildi (Boesmans ve ark., 2019).

1.1.3. Enterik İnterstisyel Hücreler ve PDGFRa Hücreleri

ESS'de, çok sayıda mitokondri ve ara filaman içeren, golgi ve endoplazmik retikulum bulunduran interstisyel hücrelerin bulunduğu bilinmektedir. Temelde düz kas hücrelerinden farklı özellikte olan interstisyel hücreler, kaveola ve bazal lamina içerebilen heterojen bir morfolojiye sahiptir (Komuro, 2006). Zhu ve arkadaşlarının yaptığı elektrofizyolojik çalışma ile ESS'deki interstisyel hücrelerin, GİS kaslarında kendiliğinden elektriksel aktivite üreten pacemaker hücreleri olduğu gösterildi. GİS kanalında oluşan elektriksel aktiviteden, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasıyla aktive olan klor kanalının sorumlu olduğu bulundu (Zhu ve ark., 2009). ESS'nin, miyenterik ve submukozal pleksusunda trombosit türevi büyüme faktörü reseptörü alfa (PDGFRa) taşıyan hücreler tespit edildi. PDGFRa hücrelerinin, interstisyel hücreler ve düz kas hücreleri ile etkileşime girerek GİS motilitesine katkı sağladığı gösterildi (Ha ve ark., 2017).

2. GASTROİNTESTİNAL FONKSİYONLARIN SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ İLE KONTROLÜ

SSS, GİS organ kasları üzerinde çoğunlukla inhibitör etkiler oluşturur, vazokonstriksiyon yoluyla GİS kan akışını azaltır, mukozal yüzeylerde gerçekleşen sekresyon üzerinde ise tonik inhibitör bir etki oluşturur. Vücudu 'savaş veya kaç' konumunda tutan sempatik sinir sistemi; egzersiz ve benzeri stresli koşullarda sindirim sürecini yavaşlatır, kanı GİS'ten sistemik dolaşıma doğru yönlendirir ve vücut enerjisinin diğer hayati organlar tarafından kullanılmasına olanak sağlar (Browning ve Travagli, 2014). Tarihsel geçmişine bakıldığında ise 19.yy.da yaşamış olan Alman fizyolog Eduard Pflüger, GİS üzerinde sempatik innervasyonun aktive olmasıyla birlikte motiliteyi inhibe ettiğini ve beraberinde sfinkterler üzerinde kasılma etkisi oluşturduğunu belirten ilk kişi olmuştur (Jänig, 1988; Lomax ve ark., 2010).

GİS innervasyonunda görev alan sempatik preganglionik nöronlar omuriliğin torakolomber segmentinden köken alır (Simmons, 1985) Bu nöronlara ait efferent sempatik sinir lifleri, omuriliği vertebra ön boynuzlarından terk eder ve abdomendeki prevertebral sempatik ganglionlarda yer alan nöron gövdeleriyle sinaptik bağlantılar kurar sonrasında ise postganglionik lifler olarak isimlendirilir. Rhoades ve Bell, 2017; Furness ve Costa 1974).

Prevertebral ganglionlar proksimalden distale doğru çölyak, superior mezenterik ve inferior mezenterik şeklinde sıralanır. Prevertebral ganglionlardaki nöron gövdelerinden çıkan sinir lifleri sindirim kanalına uzanır. Bu lifler esas olarak enterik myenterik plexus ile submukozal plexus ganglionlarına dağılır. Aynı zamanda GİS'e ait düz kas tabakasını ve gastrointestinal kanalın arter duvarlarını geniş bir sinir ağı ile innerve eder. Tüm gastrointestinal kanal vasküler yatağının sempatik lifler tarafından böyle yoğun bir şekilde innerve edilmesi hem gastrointestinal vasküler tonusun hem kan basıncının ayarlanmasını sağlar. Sempatik liflerin düz kas üzerindeki yoğun innervasyonu yoluyla da sfinkter kasılması sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017; Furness ve Costa 1974; Granger ve ark., 1980).

Mideyi innerve eden nöronların çoğunluğu T6-T9 seviyesinden kaynaklanır ve mideyi innerve eden postganglionik sempatik nöronlar çölyak ganglionundadır. Superior mezenterik ganglionda bulunan nöronlar ise ince bağırsak innervasyonunda görevlidir. Kolonu innerve eden nöronlar türe bağlı

değişebilmekle birlikte genellikle L2-L5 seviyesinden kaynaklanır ve istisnai olarak insanlarda kaudal torasik segmentlerde de bulunabilir. Kolonu innerve eden postganglionik sempatik nöronlar inferior mezenterik gangliondadır. Hem postganglionik sempatik hem de parasempatik nöronların hücre gövdelerini içeren pelvik ganglion ise rektumun sempatik innervasyonunda görev almaktadır. Pelvik ganglionda konumlanan bu nöronlar arasında gerçekleşen çapraz iletişim, kolonun sempatik ve parasempatik düzenlenmesindeki entegrasyona izin vermesi yönüyle dikkat çekicidir. (Simmons, 1985; Jänig ve McLachlan, 1987; Furness ve Costa, 1974).

Tüm preganglionik nöronlarda olduğu gibi, GİS'i innerve eden preganglionik sempatik nöronlar da kolinerjiktir. Kolinerjik iletimi modüle etmekle görevli küçük nöropeptitlerin varlığı da tespit edilmiştir (Simmons, 1985) Postganglionik sempatik nöronlarda ise birincil nörotransmitter norepinefrindir. Bununla birlikte nöropeptit Y, somatostatin, galanin ve purinler dahil olmak üzere bazı nöropeptitlerin de postganglionik nöronlardan salındığı bilinmektedir (Jänig, 1988).

Norepinefrin (NE), sfinkter kaslarını doğrudan etkileyerek alt özofagus sfinkteri ve internal anal sfinkteri kapalı halde tutar. NE, ESS devreleri üzerindeki inhibitör etkisi yoluyla hem gastrik hem intestinal motiliteyi baskılamaktır. NE, sekretomotor nöronlarda inhibitör etki oluşturur. Sekretomotor nöronların inhibisyonu yoluyla da intestinal sekretuar bezlerin aktivitesi durur ve sekresyon baskılanır. Sempatik sinirlerden NE salınması ESS nöral ağının hem hızlı hem de yavaş eksitatör sinapslarındaki aktiviteyi ve böylece intestinal motor davranışı durdurur. Tüm bunların sonucunda azalmış kan akımıyla birlikte intestinal motilitenin durdurulması işlevi gerçekleşir. Geçici ve fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığı sürece 'fizyolojik ileus' olarak adlandırılan bu durum, patolojik olarak örneğin abdominal bir cerrahiye takip eden süreçte ortaya çıktığında 'paralitik ileus' olarak adlandırılır (Rhoades ve Bell, 2017).

3. GASTROİNTESTİNAL FONKSİYONLARIN PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ İLE KONTROLÜ

PSS, GİS üzerinde tipik olarak aktive edici etkiler oluştursa da mide ve bağırsakların tonusu ve hareketliliği (öğütme, emilim, salgılama, dışkılama) üzerinde hem uyarıcı hem de engelleyici bir kontrol sağlar (Browning ve Travaglini, 2014).

Parasempatik sistem GİS üzerindeki etkilerini sırasıyla medulla oblongata ve sakral omurilik kaynaklı olan vagus siniri ve pelvik sinirler aracılığıyla gösterir. Vagal lifler özofagustan başlayarak mide, ince bağırsak, proksimal kolon, safra kesesi ve pankreastaki yerel ESS nöronlarıyla sinaptik bağlantılar kurar. Nöral izleme tekniklerinden sağlanan bilgiler de mide, ince bağırsak ve kolona vagal innervasyon sağlayan preganglionik motor nöronların vagusun dorsal motor çekirdeğinden kaynaklandığını göstermiştir. Özellikle mide yoğun şekilde vagal innervasyon alır. Bu innervasyon ise kolonda da olduğu gibi proksimalden distale doğru gidildikçe seyrekleşir (Tobias ve ark., 2019; Rhoades ve Bell, 2017; Browning ve Travagli, 2014).

Vagus siniri, ESS motor nöronlarını etkileyerek GİS organlarının tonus ve hacmini düzenler. Bu düzenlemeleri miyenterik motor nöronlarla kurduğu sinapslardaki nitrik oksit aracılı inhibitör etki veya asetilkolin ile nörokininler aracılı uyarıcı etki yoluyla yapar (Tobias ve ark., 2019).

Efferent vagal sinirler, sindirim olaylarının kontrolüyle ilgili sinyalleri yiyeceğin yenmesinden önce ve yiyecek alımından sonra ESS'ye iletir. Bu iletimi takiben midede eksitator ve inhibitör muskulomotor nöronları kontrol eden ESS devrelerinin aktivasyonu gerçekleşir ve kontraktıl aktivite önce uyarılır daha sonra inhibe edilir. İnce bağırsak ve kolona giden parasempatik eferentler ise genellikle uyarıcıdır. Bunun nedeni innervasyonun eksitator muskulomotor nöronların aktivitesini kontrol eden ESS mikrodevrelerinde gerçekleşmesidir (Rhoades ve Bell, 2017).

Kolona ulaşan parasempatik sinirsel innervasyon, dışkılamayı sağlayan kolon motilitesini düzenlemede önemli bir role sahiptir. Parasempatik sinir hasarlanması veya ekstresek denervasyon sıklıkla düzensiz kolon hareketliliği ve kabızlıkla sonuçlanır. Midenin ekstresek denervasyonunun ardından kolon hareketliliğinin kısmen eski haline dönebildiği bilinmektedir. Bu bilgi ise parasempatik innervasyonun kolon işlevlerini başlatıp sonlandırmaktan ziyade ESS tarafından oluşturulan motilitenin düzenlemesinde rol aldığını gösterir (Browning ve Travagli, 2014).

Vagusun dorsal motor çekirdeği, nukleus traktus solitarius, area postrema ile nukleus ambiguus dorsal vagal kompleksi (DVK) oluşturur. Bu kompleks vagal entegrasyon merkezi olarak isimlendirilir. DVK'daki nöral ağlar ve bunların üst merkezlerle kurduğu etkileşim, yiyeceklerin sindirimi sırasında sindirim kanalında oluşan değişiklikleri hızlı ve kusursuz şekilde düzenler. Bu düzenleme iç organlardan asendens duyuusal sinyaller ile

desendens visseromotor sinyaller arasındaki bağlantı yoluyla sağlanır (Rhoades ve Bell, 2017; Clyburn ve Browning 2021).

Vagal aksonların yaklaşık %75'i bağırsaktan beyne mide bulantısı, ağrı, tokluk gibi duyuşsal bilgileri taşımaktadır (Powley ve ark., 2002; Blackshaw ve ark., 2007). Vagal duyuş liflerinin bu yolla homeostazisin korunmasına aracılık ettiği düşünölmektedir. İç organ ağrısının algılanması genellikle dorsal kök gangliyonlarından gelen spinal afferentler yoluyla olmaktadır. Bununla birlikte güçlü vagal afferent stimölasyon da tek başına ağrı duyuşunu ortaya çıkarabilmektedir (Blackshaw ve ark., 2007).

GİS'e ait duyuşların işlenmek üzere duyuşsal sinirler vasıtasıyla beyne iletilmesi abdominal doluluk, mide ekşimesi gibi sindirim kanalı kaynaklı duyuşları açıklar. Bağırsak ile MSS yani omurilik ve beyin arasındaki bilgi akışı iki yönlüdür. Kişilerin duyuşsal durumunun bağırsak üzerinde etkiler oluşturması bu nedenledir. Zorlu bir sınav öncesi yaşanabilecek diyare, karın ağrısı gibi abdominal semptomların temelinde de beyin-bağırsak aksındaki bu etkileşim yer almaktadır (Rhoades ve Bell, 2017).

Yapılan güncel çalışmalar, GİS nöronal kontrolünün altında yatan moleküler ve fizyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılmasına yardımcı olmaktadır. Mevcut bilgiler, GİS fonksiyonlarının ve nöronal kontrolünün karmaşıklığını vurgulamaktadır. Bu kompleks hiyerarşik sistemin anlaşılması için anatomi, fizyoloji, nöroloji gibi bilim dallarının sunduğu verilerden multidisipliner bir yaklaşımla istifade edilmelidir.

KAYNAKÇA

- Blackshaw, L.A., Brookes, S.J., Grundy, D. & Schemann, M. (2007). Sensory transmission in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology and Motility*. 19(1 Suppl), 1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00871.x>
- Boesmans, W., Hao, M.M., Fung, C., Li, Z., van den Haute, C., Tack, J., Pachnis, V. & van den Berghe, P. (2019). Structurally defined signaling in neuro-glia units in the enteric nervous system. *Glia*. 67(6), 1167–1178. <https://doi.org/10.1002/glia.23596>
- Broadhead, M.J., Bayguinov, P.O., Okamoto, T., Heredia, D.J. & Smith, T.K. (2012). Ca²⁺ transients in myenteric glial cells during the colonic migrating motor complex in the isolated murine large intestine. *The Journal of Physiology*. 590(2), 335–350. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219519>
- Brookes, S.J., Hennig, G. & Schemann, M. (1998). Identification of motor neurons to the circular muscle of the guinea pig gastric corpus. *The Journal of Comparative Neurology*. 397(2), 268–280. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980727\)397:2<268::aid-cne8>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980727)397:2<268::aid-cne8>3.0.co;2-z)
- Brookes, S.J., Meedeniya, A.C., Jobling, P. & Costa, M. (1997). Orally projecting interneurons in the guinea-pig small intestine. *The Journal of Physiology*. 505(Pt 2), 473–491. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.473bb.x>
- Browning, K.N. & Travagli, R.A. (2014). Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive Physiology*. 4(4), 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>
- Bush, T.G., Savidge, T.C., Freeman, T.C., Cox, H.J., Campbell, E.A., Mucke, L., Johnson, M.H. & Sofroniew, M.V. (1998). Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell*. 93(2), 189–201. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81571-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81571-8)
- Bülbring, E. & Tomita, T. (1967). Properties of the inhibitory potential of smooth muscle as observed in the response to field stimulation of the

- guinea-pig taenia coli. *The Journal of Physiology*. 189(2), 299–315. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008169>
- Clyburn, C. & Browning, K.N. (2021). Glutamatergic plasticity within neurocircuits of the dorsal vagal complex and the regulation of gastric functions. *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 320(5), G880–G887. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00014.2021>
- Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E.F., Huizinga, J.D. & Ratcliffe, E.M. (2014). Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility*. 26(1), 98–107. <https://doi.org/10.1111/nmo.12236>
- Dickson, E.J., Spencer, N.J., Hennig, G.W., Bayguinov, P.O., Ren, J., Heredia, D.J. & Smith, T.K. (2007). An enteric occult reflex underlies accommodation and slow transit in the distal large bowel. *Gastroenterology*. 132(5), 1912–1924. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.047>
- Filzmayer, A.K., Elfers, K., Michel, K., Buhner, S., Zeller, F., Demir, I. E., Theisen, J., Schemann, M. & Mazzuoli-Weber, G. (2020). Compression and stretch sensitive submucosal neurons of the porcine and human colon. *Scientific Reports*. 10(1), 13791. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70216-6>
- Furness, J.B. & Costa, M. (1974). The adrenergic innervation of the gastrointestinal tract. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie*. 69(0), 2–51. https://doi.org/10.1007/3-540-06498-2_1
- Furness, J.B. (2008). The enteric nervous system. *John Wiley & Sons*.
- Gabella G. (1971). Glial cells in the myenteric plexus. *Zeitschrift fur Naturforschung. Teil B, Chemie, Biochemie, Biophysik, Biologie und verwandte Gebiete*. 26(3), 244–245. <https://doi.org/10.1515/znb-1971-0313>
- Granger, D.N., Richardson, P.D., Kviety, P.R. & Mortillaro, N.A. (1980). Intestinal blood flow. *Gastroenterology*. 78(4), 837–863.
- Grider, J.R. & Jin, J.G. (1994). Distinct populations of sensory neurons mediate the peristaltic reflex elicited by muscle stretch and mucosal stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for*

- Neuroscience*. 14(5 Pt 1), 2854–2860.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02854.1994>
- Ha, S.E., Lee, M.Y., Kurahashi, M., Wei, L., Jorgensen, B.G., Park, C., Park, P.J., Redelman, D., Sasse, K.C., Becker, L.S., Sanders, K.M. & Ro, S. (2017). Transcriptome analysis of PDGFR α ⁺ cells identifies T-type Ca²⁺ channel CACNA1G as a new pathological marker for PDGFR α ⁺ cell hyperplasia. *PLoS One*. 12(8), e0182265.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182265>
- Hao, M.M., Bornstein, J.C. & Young, H.M. (2013). Development of myenteric cholinergic neurons in ChAT-Cre;R26R-YFP mice. *The Journal of Comparative Neurology*. 521(14), 3358–3370.
<https://doi.org/10.1002/cne.23354>
- Hoff, S., Zeller, F., von Weyhern, C.W., Wegner, M., Schemann, M., Michel, K. & Rühl, A. (2008). Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody. *The Journal of Comparative Neurology*. 509(4), 356–371.
<https://doi.org/10.1002/cne.21769>
- Hotta, R., Stamp, L.A., Foong, J.P., McConnell, S.N., Bergner, A.J., Anderson, R.B., Enomoto, H., Newgreen, D.F., Obermayr, F., Furness, J.B. & Young, H.M. (2013). Transplanted progenitors generate functional enteric neurons in the postnatal colon. *The Journal of Clinical Investigation*. 123(3), 1182–1191. <https://doi.org/10.1172/JCI65963>
- Jänig, W. (1988). Integration of gut function by sympathetic reflexes. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. 2(1), 45–62.
[https://doi.org/10.1016/0950-3528\(88\)90020-6](https://doi.org/10.1016/0950-3528(88)90020-6)
- Jänig, W. & McLachlan, E.M. (1987). Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiological reviews*, 67(4), 1332–1404. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.4.1332>
- Keating, D.J. & Spencer, N.J. (2010). Release of 5-hydroxytryptamine from the mucosa is not required for the generation or propagation of colonic migrating motor complexes. *Gastroenterology*. 138(2), 659–670. e6702.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.09.020>
- Komuro T. (2006). Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *The Journal of Physiology*. 576(Pt 3), 653–658.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116624>

- Kunze, W.A., Furness, J.B., Bertrand, P.P. & Bornstein, J.C. (1998). Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. *The Journal of Physiology*. 506(Pt 3), 827–842. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.827bv.x>
- Lomax, A.E., Sharkey, K.A. & Furness, J.B. (2010). The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterology and Motility*. 22(1), 7–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01381.x>
- Mao, Y., Wang, B. & Kunze, W. (2006). Characterization of myenteric sensory neurons in the mouse small intestine. *Journal of Neurophysiology*. 96(3), 998–1010. <https://doi.org/10.1152/jn.00204.2006>
- Mazzuoli, G. & Schemann, M. (2012). Mechanosensitive enteric neurons in the myenteric plexus of the mouse intestine. *PloS One*, 7(7), e39887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039887>
- Okamoto, T., Bayguinov, P.O., Broadhead, M.J. & Smith, T.K. (2012). Ca²⁺ transients in submucous neurons during the colonic migrating motor complex in the isolated murine large intestine. *Neurogastroenterology and Motility*. 24(8), 769–e354. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01934.x>
- Powley, T.L. & Phillips, R.J. (2002). Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 283(6), G1217–G1225.
- Rao, M., Nelms, B.D., Dong, L., Salinas-Rios, V., Rutlin, M., Gershon, M.D. & Corfas, G. (2015). Enteric glia express proteolipid protein 1 and are a transcriptionally unique population of glia in the mammalian nervous system. *Glia*. 63(11), 2040–2057. <https://doi.org/10.1002/glia.22876>
- Rhoades, R & Bell, D.R. (2017). *Medical Physiology, International Edition: Principles for Clinical Medicine. Lippincott Williams&Wilki.*
- Ro, S., Hwang, S.J., Muto, M., Jewett, W.K. & Spencer, N.J. (2006). Anatomic modifications in the enteric nervous system of piebald mice and physiological consequences to colonic motor activity. *American journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 290(4), G710–G718. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00420.2005>

- Simmons M.A. (1985). The complexity and diversity of synaptic transmission in the prevertebral sympathetic ganglia. *Progress in Neurobiology*. 24(1), 43–93. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(85\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0301-0082(85)90015-2)
- Spencer, N.J. & Smith, T.K. (2004). Mechanosensory S-neurons rather than AH-neurons appear to generate a rhythmic motor pattern in guinea-pig distal colon. *The Journal of Physiology*. 558(Pt 2), 577–596. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063586>
- Spencer, N.J., Dickson, E.J., Hennig, G.W. & Smith, T.K. (2006). Sensory elements within the circular muscle are essential for mechanotransduction of ongoing peristaltic reflex activity in guinea-pig distal colon. *The Journal of Physiology*. 576(Pt 2), 519–531. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.109561>
- Tobias, A. & Sadiq, N.M. (2019). Physiology, gastrointestinal nervous control. *StatPearls Publishing, Treasure Island*. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk545268>
- Wood J.D. (1973). Electrical activity of the intestine of mice with hereditary megacolon and absence of enteric ganglion cells. *The American Journal of Digestive Diseases*. 18(6), 477–488. <https://doi.org/10.1007/BF01076598>
- Zhu, M.H., Kim, T.W., Ro, S., Yan, W., Ward, S.M., Koh, S.D. & Sanders, K.M. (2009). A Ca⁽²⁺⁾-activated Cl⁽⁻⁾ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *The Journal of Physiology*. 587(Pt 20), 4905–4918. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.176206>

BÖLÜM 4

GASTROİNTESTİNAL İNERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ

Doç. Dr. Pınar Naile ÖĞÜTEN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177638>

¹Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. pınar.oguten@samsun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4154-4675

GİRİŞ

Yaşamsal fonksiyonlarını gerçekleştirebilmek için, vücudun ihtiyaç duyduğu enerji, besinlerden gastrointestinal sistem (sindirim sistemi) fonksiyonu ile sağlanır. Bu doğrultuda sindirim sistemi, besinlerin ağızdan anüse kadar ilerletilmesinde, sindiriminde, emiliminde ve sindirilemeyenlerin de atılımında görevlidir (Guyton, 2021).

Gastrointestinal sistem; gastrointestinal kanal (ağızla başlayan, özofagus, mide ve bağırsaklarla devam eden ve anüsle sonlanan kesintisiz tübüler bir kanal) ve sindirim sistemi ekleri olarak adlandırılan organlardan (gastrointestinal kanala enzim, hormon gibi salgılarını aktaran tükürük bezleri, karaciğer, safra kesesi ve pankreas organlar) oluşur (Gartner ve Hiatt, 2016).

Gastrointestinal kanal duvarı lümeninden dışa doğru; mukoza (epitel, lamina propria ve muskularis interna), submukoza (submukozal bağ doku ve submukozal sinir pleksusu), muskularis eksterna (sirküler ve longitudinal kas tabakaları ve bunların arasında yer alan miyenterik sinir pleksusu) ve bulunduğu yere göre adventisya ya da seroza tabakalarından oluşur (Gartner ve Hiatt, 2016).

Enterik sinir sistemi, sindirim kanalı boyunca iki sinir pleksusunda dağılıdır. Miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu), duvar düz kas kasılmasının kontrolünden sorumluyken submukozal pleksus (Meissner pleksusu), salgılama işlevi ve kan akışının düzenlenmesinde görevlidir (Ross ve Pawlina, 2011).

Kanal içeriğinin peristaltik hareketler ile ileri doğru ilerleyebilmesi; kas dokusu, enterik sinir sistemi elemanları (aksonlar, sinir pleksusları (ganglion hücreleri ve glial hücreler içerir)) ile duvarın farklı alanlarında yer alan, kas hücreleriyle etkileşim içinde olan ve birbirleriyle anastomozlar yapan **interstisyel Cajal hücre** (İCH)'leri vasıtasıyla gerçekleştirilir (Mescher, 2018; Kierszenbaum, 2006).

Gastrointestinal kanalın fonksiyonlarının ve mekanizmasının anlaşılabilmesi için interstisyel cajal hücrelerinin bilinmesini gerekmektedir. Bu nedenle interstisyel Cajal hücrelerinin keşfi, embriyolojik kökeni, boyanma ve ince yapı özellikleri, alt tipleri, fonksiyonları ve çeşitli hastalıklardaki yeri sırayla verilmiştir.

1. İNTERSTİSYEL CAJAL HÜCRELERİ

İnterstisyel Cajal hücreleri (Cajal'ın interstisyel hücreleri, İCH), İspanyol nöroanatomist, histopatolog ve Nobel ödüllü (1906 yılında, 'Nöron doktrini kuramı' ile Fizyoloji/Tıp ödülü) bilim insanı Santiago Ramón y Cajal tarafından ilk kez 1893 ve daha sonra 1911 yıllarında tanımlanmıştır (Paris ve Cajal, 1893; Cajal, 1911).

Ramón y Cajal, tavşan ince bağırsak duvarının sirküler ve longitudinal düz kas tabakaları arası Miyenterik (Auerbach'ın) sinir pleksusu seviyesinde interstisyel Cajal hücrelerini, yerleşimleri ve uzantıları sebebiyle "interstisyel sinir hücresi" olarak tanımlamıştır. Cajal, sitoplazmik uzantılarıyla kas hücreleri arasında ağsı bir yapılandırma göstermeleri ve miyenterik ganglion nöronlarına yakın olmaları nedeniyle düz kaslar üzerinde direkt düzenleyici bir etkiye sahip olabileceği hipotezine dayanarak bu hücreleri "primitif aksesuar nöron" olarak kabul etmiştir (Paris ve Cajal, 1893; Cajal, 1911).

Cajal ile aynı dönem diğer araştırmacılar da Cajal'ın interstisyel hücrelerini, ilkel nöronlar olarak ifade etmişlerdir (Faussonne Pellegrini, 1985). İlerleyen yıllarda farklı araştırmacılar, bu hücrelerin Schwann hücresi, bağ doku hücresi veya düz kas hücresi olabileceklerini bildirmişlerdir (Thuneberg, 1982). İlk keşfinden sonra, uzun yıllar boyunca morfolojik teknikler dışında, tanımlanma yöntemleri mevcut olmadığından İCH'lerin embriyolojik kökeni ve fonksiyonları net bir şekilde tanımlanamamıştır (Kluppel ve ark., 1998).

1.1. Boyanma Özellikleri

İnterstisyel Cajal hücrelerinin, ilk olarak Ramón y. Cajal tarafından metilen mavisi ve Golgi impregnasyonu gibi geleneksel histokimyasal boyalarla boyanarak histolojik dağılımları, alt tipleri ve morfolojileri analiz edilmiştir. Bu boyamalar ile nöronlardan ayırt edilemediklerinden primitif nöron olarak tanımlanmışlardır (Thuneberg, 1982; Mikkelsen ve ark., 1990).

Yine pek çok araştırmacı, İCH'leri, nöronları tanımlamak için kullanılan standart histokimyasal boyamalarla olan; metilen mavisi, gümüşleme, osmik ait, çinko iyodür (ZnI₂), (Komuro ve ark., 1996), mitokondrion boyası rodamin 123 (Ward ve ark., 1990) ile boyamışlardır.

Işık mikroskopunda tanımlanan bu hücrelerin ultrastrüktürel yapıları elektron mikroskopik görüntülemelerle daha detaylı incelenmiştir (Imaziumi ve Hama, 1969; Cook ve Burnstock, 1976). Lipofilik karbosiyanin boyama

yöntemiyle boyanan İCH kesitleri, elektron mikroskopik görüntüleme yapılarak nöronlar ve düz kas hücreleri ile ilişkileri gösterilmiştir (Mikkelsen ve ark., 1990).

İCH'lerin spesifik boyanmasını sağlayacak CD117 reseptör proteini c-kit'in keşfi, interstisyel Cajal hücre araştırmalarını hızlandırmıştır. Membran reseptör proteini olan c-kit (CD117), bir büyüme faktörü ve protoonkojendir. Eksternal ligand bağlayıcı ve sitoplazmik tirozin kinaz komponentlerinden oluşur. C-kit antikör boyamaları ile İCH'ler, nöron, düz kas ve fibroblast hücrelerinden ayırt edilebilmektedir (Maeda ve ark., 1992; Morita ve ark., 1987; Constantinou, 1974).

1.2. Embriyolojik Köken

İnterstisyel Cajal hücrelerinin embriyolojik kökeni, spesifik hücre belirteçleri uygulanana kadar yıllarca belirsizliğini korumuş; nöral veya glial hücrelere benzemeleri nedeniyle nöral krestten köken alabilecekleri üzerinde durulmuştur (Faussonne Pellegrini, 1985).

1990'lı yıllarda, bağırsak örneklerinin “tirozin-protein kinaz kiti” (c-kit; CD117; mast/kök hücre büyüme faktör reseptörü) ile boyanmasıyla c-kit, İCH'lerin primer belirteci olarak tanımlanmış ve böylece embriyonik kökenlerine ışık tutulmuştur (Huizinga ve ark., 1995; Komuro ve ark., 1996).

C-kit aktivasyonunu araştıran başka bir araştırmacı grubu, sıçan embriyo ince bağırsak spesmenlerinde 12. günde c-kit (+) hücre varlığını tespit etti. Tespit edilen bu hücreler henüz farklılaşmamışlardı ve yetişkin kas hücresinin ya da İCH'nin yapısal özelliklerini henüz göstermemekteydi. Embriyonik 15. günde, muskularis eksterna tabakasında aktin ve miyozin immünpozitif hücreler yanı sıra c-kit pozitif ancak aktin-miyozin immünnegatif hücreler belirlidiler. İleri gelişim aşamalarında, c-kit (+) hücre alt popülasyonunun miyofilament proteinleri için pozitif olan düz kas hücrelerine farklılaştığı ancak c-kit (+) ifade yeteneklerini kaybettikleri gördüler. Bu sebeple, İCH'ler ve düz kas hücrelerinin primitif bağırsaktaki c-kit (+) projenitör hücrelerle ortak bir kökene sahip olduğu ve ileri gelişim aşamasındaki c-kit (+) hücrelerin İCH'ye farklılaşacağı varsayımlardır (Torihashi ve ark., 1997).

İCH embriyonik kökeni ile ilgili, İCH'ler ve düz kas hücrelerinin ortak projenitör hücreye ait olduğuna dair veriler, 1998 yılında Kluppel ve arkadaşları tarafından da doğrulandı Çalışmalarında, düz kas miyozin ağır

zincirinin mRNA ekspresyonunu ve c-kit immünoreaktivitesini incelediler: Bağırsak kas hücreleri başlangıçta c-kit (+) ve düz kas miyozin ağır zincir (+) ekspresyon gösterirken; sonraki gelişim aşamalarında c-kit (+) ekspresyonu yeteneklerini kaybettiklerini, İCH olacak hücrelerin ise c-kit (+) ekspresyonunu korudukları ancak düz kas miyozin ağır zincir ekspresyonunu kaybettiklerini gördüler (Kluppel ve ark., 1998). Başka çalışmalarla da İCH ve düz kas hücrelerinin ortak bir progenitör hücre soyundan geldikleri tespit edilmiştir (Young, 1999; Fausson-Pellegrini ve Thuneberg, 1999).

Primitif bağırsak mezoderminden kaynaklanan ve tirozin kinaz reseptörü c-kit'e sahip progenitör hücreler İCH'lerin orijini (Torihashi ve ark., 1999) olmakla birlikte gelişim sürecinde c-kit ekspresyonunu kaybeden ancak miyofilament proteinleri ekspresyonunu koruyan düz kas hücrelerine farklılaşacak bir dizi mezenkimal hücre vardır (Fausson-Pellegrini ve Thuneberg, 1999).

Günümüzde İCH'lerin nöral krestten köken almadıkları ve enterik nöronlardan bağımsız bir şekilde geliştikleri bilinmektedir. Fare embriyolarının bağırsaklarında yapılan çalışmalarda tüm İCH'lerin aynı mezenkimal hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir (Young ve ark., 1996; Young, 1999). Nöral krest hücrelerinin sindirim kanalına doğru göç edip bağırsaklara ulaşarak enterik nöronlara ve glialara farkanmaya başlamasıyla eş zamanlı olarak, İCH'ler kas hücreleri gibi mezenkimal hücrelerden farkanarak gelişim gösterirler (Al-Sajee ve Huizinga, 2012; Gfroere ve Rolle, 2013)

C-kit, spesifik İCH belirteci olarak bilinse de sirküler kas tabakasındaki mast hücrelerinin de c-kit ekspresyonu gösterdiği görülmüştür (Römert ve Mikkelsen, 1998). Daha yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda Ca^{2+} – aktive klorür kanalı anoktamin-1 (Ano1)'in İCH'lerin daha spesifik bir belirteci olduğu belirtilmiştir (Gomez-Pinilla ve ark., 2009; Carmona ve ark., 2013).

Tüm bu bilgilerle birlikte şu da bilinmelidir ki; c-kit pozitifliğinin kaybı mutlaka İCH kaybının göstergesi olmamakla birlikte, normal c-kit pozitifliği seviyeleri de direkt normal İCH varlığını göstermemektedir (Burns, 2007; Huizinga, 2014).

1.3. Ultrastrüktürel Özellikler

İCH'ler ilk tanımlanmalarından sonra daha iyi anlaşılmasını sağlamak üzere elektron mikroskobu kullanılarak ultrastrüktürel yapıları

incelenebilmiştir (Rogers ve Burnstock, 1966; Imaizumi ve Hama, 1969; Gabella, 1972; Cook ve Burnstock, 1976).

İCH elektron mikroskopik incelemesinde; iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulum, çok sayıda mitokondrion, caveoli, yoğun cisimcikler ile girintili oval bir nukleus izlenmiştir (Komuro ve ark., 1999).

Mikrotübüller, mikrofilamanlar ve intermediate filamanlar gibi hücre içi iskelet elemanları, İCH'lerde bol miktarda (sitoplazmik uzantılarında daha da yoğun) bulunurken, miyozin filamanları görülmemektedir. İCH'ler ilk keşfedildiklerinde; ince, uzun sitoplazmik uzantıları nedeniyle nöronlara benzetilmişlerdir. Ancak bu uzantıların nörofilamanlar (nöronlara spesifik bir intermediate filaman) yerine belirgin miktarda vimentin intermediate filamanları içerdiği tespit edilmiştir. Bu hücrelerde ayrıca silya, bazal cisimcikler ve lipid damlacıkları da tespit edilmiştir (Komuro ve ark., 1999).

İCH'ler, birbirleri ve komşu düz kas hücreleri ile çok sayıda gap junction tipi bağlantılar yaparlar. Sirküler kas tabakasında yer alan İCH'ler, sinaptik veziküllü komşu sinir sonlanmaları ile yakın ilişkilidirler. Miyenterik pleksusta yer alan İCH'ler, soluk boyalı sitoplazmalı ve fibroblast benzeri görünümde dirler (Morita ve ark., 1987)

Fibroblast benzeri hücrelerden büyük gap junctionları, fazla miktarda intermediate filamanları ve mitokondrileri, düzleşmiş sisternalı granüllü endoplazmik retikulumları, iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulumları ve karakteristik yoğun boyanan sitoplazmaları olmaları ile ayrılırlar (Komuro ve ark., 1999).

Morito ve arkadaşları gine domuzu ile yaptıkları çalışmada muskularis eksterna tabakasında glikojenden zengin ve glikojenden fakir olmak üzere iki farklı tip İCH tespit etmişlerdir. Glikojenden zengin İCH'ler, yuvarlak hücre gövdeli iken glikojenden fakir İCH'ler ince, uzun hücre gövdelidirler (Morita ve ark., 1987).

İnterstisyel Cajal hücreleri; bazal lamina, caveola, yüzeysel sisterna ve gap junction gibi düz kas hücreleri karakteristik özellikleri göstermelerinden dolayı bazı araştırmacılar tarafından özelleşmiş ya da modifiye düz kas hücreleri oldukları kabul edilmiştir ve yaygın görüşü bu oluşturmaktadır. Ancak, kas hücreleri gibi iyi düzenlenmiş kontraktıl elemanları bulunmamaktadır. Her ne kadar köpeklerde yapılan incelemelerde, ince bağırsak miyenterik pleksusunda ve kolon submukozal pleksusunda yer alan

İCH'lerin miyozin filamanlarının olduğu bazı araştırmacılar tarafından belirtiliyor olsa da aynı türlerde yapılan diğer çalışmalarda gösterilememiştir (Komuro ve ark., 1999).

İCH'ler, düz kas hücreleri ile gap junction tipi bağlantılar yapmaları, akson terminalleri ile yakın ilişkide olmaları ve gastrointestinal organların kas tabakasının çeşitli seviyelerinde bulunmaları ile bu hücrelerin pacemaker ve nörotransmisyonunda görevli olabilecekleri düşünülmektedir (Yamamoto, 1977; Fausone Pellegrini ve ark., 1977; Thuneberg, 1982).

1.4. İCH Alt Tipleri

İnterstisyel Cajal hücreleri, başka organ sistemlerinde yer almakla birlikte özellikle sindirim kanalı boyunca özofagus, mide, ince ve kalın bağırsaklar ve appendikste yer alırlar. Geleneksel histokimyasal boyalarla boyanarak histolojik dağılımları, alt tipleri ve morfolojileri analiz edilmiştir.

İCH'lerinin histolojik dağılımına göre; submukoza (İCH-SM), submukozal pleksus (İCH-SMP), miyenterik pleksus (İCH-MP), muskularis eksternada intramuskuler (İCH-CM) ve seroza (İCH-S) tabakalarında olmak üzere çeşitli alt tipleri bulunur (Shboul, 2013; Streutker ve ark., 2007; Pasternak ve ark., 2016). İCH alt hücre tipleri; organ yerleşimleri, morfolojileri ve işlevlerine göre Tablo 1'de gösterilmiştir (Radu, ve ark., 2023).

Tablo 1. İCH Alt Tipleri ve Özellikleri

Alt tip	Dağılımı	Morfoloji	İşlev
Projenitör İCH	Mide, bağırsak	Yuvarlak/oval	Hasarlı İCH rejenerasyonu
İCH-SM	Pilor	Bipolar/Multipolar	Pacemaker ve nörotransmisyon
İCH-SMP	Kolon	Bipolar/Multipolar	Pacemaker ve nörotransmisyon
İCH-MP	Mide, ileum, kolon	Multipolar	Yavaş elektrik dalgaları üretimi
İCH-İM	Distal özofagus, jejunum, ileum, kolon	Bipolar	Enterik sinir sistemi ile düz kas hücreleri arası nörotransmisyon

(Radu ve ark., 2023)

İCH'ler, özellikle mide ve bağırsakların miyenterik pleksuslarında yerleşik olsalar da, bu organların kas tabakasında yerleşimlerinin farklılıklar göstermektedir. Mide ve kolon sirküler kas tabakasında seyrek yerleşimli, ince bağırsaklarda ise görülmedikleri tespit edilmiştir. İnce bağırsak miyenterik pleksusu ve kolon submukozal pleksusunda yoğun, mide ve kolon longitudinal kas tabakasında ise oldukça az sayıda bulunmaktadır (Komuro ve ark., 1999; Davidson ve Lang, 2000).

1.5. Buldukları Yerler

İntertisyel Cajal hücreler, özofagustan anal kanala kadar tüm gastrointestinal kanal boyunca yerleşik olmakla birlikte farklı vücut bölümlerinde de yer almaktadırlar.

İCH'ler; kalp (miyokard), pankreas, mesane, üretra, uterus, tuba uterina, vajina ve plasenta gibi organlarda da gösterilmişlerdir (Al-Shboul, 2013; Streutker ve ark., 2007; Mostafa ve ark., 2010).

Lammie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha da farklı vücut bölümlerinde oldukları tespit edilmiştir. Meme epitelyal hücreleri, over kortikal stroması, tükürük bezleri asinus ve kanalları, ter bezleri, merkezi sinir sisteminin farklı bölgeleri ile göz kornea ve retinasında c-kit reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (Lammie ve ark., 1994).

1.6. Fonksiyonlar

İnterstisyel Cajal hücreleri, elektriksel yavaş dalga aktivitesi üreterek bağırsak peristaltik hareketlerinde önemli rol oynarlar (Huizinga ve ark., 1995; Komuro, 2006). Peristaltik harekette rol oynayan en önemli tipleri; miyenterik pleksus interstisyel Cajal hücreleri (İCH-MP) ve intramusküler interstisyel Cajal hücreleri (İCH-İM)'dir (Alaburda ve ark., 2020). Gastrointestinal sistem İCH'leri arası nöronal transmisyon, özellikle miyenterik pleksus (İCH-MP)'da belirgindir.

İnterstisyel Cajal hücreleri, bağırsak duvarı düz kas hücrelerine elektriksel yavaş dalgalar üreten ve ileten, böylece fazik kasılmaları ve koordineli peristaltizmi indükleyen gastrointestinal hareketliliğin pacemaker hücreleridir (Friedmacher ve Rolle U, 2023) ve normal gastrointestinal kanal (diğer lümenli organlarda da olmak üzere) motilitesinin oluşumunda önemli bir bileşendir (Sanders ve ark, 2012; Kurahashi ve ark., 2014).

İCH-MP'ler, membran depolarizasyonunu ritmik dalgalar halinde sirküler ve longitudinal düz kas tabakalarına iletip ritmik mekanik kasılmalar ortaya çıkmasını sağlarlar. Miyenterik plexus İCH'leri, gastrointestinal hareketliliğinin düzenleyicisidirler. İCH-MP'ler, düz kas hücrelerine yayılan ve düz kas hücrelerinin kasılmasına/gevşemesine neden olan yavaş dalga aktivitesi olarak bilinen kendiliğinden ve ritmik elektriksel aktivite gösterirler. Bağırsak duvarındaki düz kas hücrelerine elektriksel yavaş dalgalar üreten ve ileten, böylece fazik kasılmaları ve koordineli peristaltizmi indükleyen gastrointestinal hareketliliğin pacemaker hücreleridir (Huizinga, 2015). C-kit ekspresyonu açısından mutant fare ince bağırsak miyenterik plexusunda normalden daha az sayıda İCH olduğu ve elektriksel yavaş dalga hareketlerinin izlenmediği görülmüştür (Ward ve ark., 1994; Huizinga ve ark., 1995).

İCH-İM'ler, etraflarındaki düz kas hücreleri ile sıkıca temas ederler. Ürettikleri elektriksel yavaş dalga hareketini çevre düz kas hücrelerine iletilirler (Hirst ve Suzuki, 2006). Enterik motor sinir terminalleriyle de yakından ilişkilidirler ve nöronlardan düz kas hücrelerine nöronal iletimde rol aldıkları düşünülmektedir (Sanders, 1996).

Sayıları bağırsak İCH'leri kadar olmamakla beraber üriner sistem üreteropelvik bölgesinde c-kit pozitif boyanan, peristaltik hareket sağlayan İCH'ler tespit edilmişlerdir (Gosling ve Dixon, 1974; Eken ve ark., 2013).

1.7. Patofizyoloji

İnaktif c-kit allelli mutant fare bağırsağı İCH'lerindeki bozukluklar nedeniyle anormal peristaltizm izlenmiştir. Bu farelerde bağırsak obstrüksiyonu, İCH'lerin bağırsak pacemaker'ında ve peristaltizmde görevli olduğunu göstermektedir (Ward ve ark., 1994; Der-Silaphet ve ark., 1998).

Yamataka ve arkadaşları aganglionik kolonlarda (Hirschsprung hastalığı), c-kit reseptör ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir (Yamataka ve ark., 1995).

Farklı araştırma grupları intestinal ve anorektal malformasyonlarda, c-kit pozitif İCH yoğunluğunda ve dağılımında anormallikler görüldüğünü bildirmişlerdir (Maeda ve ark., 1992; Masumoto ve ark., 1999; Masumoto ve ark., 1999).

İCH içermeyen bir yere İCH transplantasyonu yapıldığında burada işlevsel pacemaker aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir (McCann ve ark., 2013).

İCH c-kit ekspresyon düşüklüğü, özellikle bağırsakları etkileyen çeşitli hastalıklarda görülebilmekte iken olası bir yükseklik ise gastrointestinal sistem için başka bir sorunu teşkil etmektedir. Yüksek seviyedeki c-kit ekspresyonu, İCH'lerde transformasyona ve sonrasında malign gastrointestinal stromal tümör oluşumuna neden olabilmektedir. Bu tip gastrointestinal stromal tümörlerde, tirozin kinaz reseptör kiti (c-kit) yüksek ekspresyonunun imatinib mesilat ile inhibe edilerek tedavi edilebileceği görülmüştür (Hirota ve ark., 1998; Candelaria ve ark., 2005).

Farklı organ sistemlerinde de görülen interstisyel Cajal hücreleri, gastrointestinal sistemde (özellikle bağırsaklar) daha belirgin yer almaktadır ve daha ayrıntılı olarak araştırılmıştır (Gosling ve Dixon, 1974; Eken ve ark., 2013).

Organ peristaltizmini etkileyen çeşitli bozukluklarda ve hastalıklarda İCH sayı ve yapısında değişiklikler görülmüştür (Friedmacher ve Rolle; 2023). İnterstisyel Cajal hücrelerinin bilinmesi, hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisinde kolaylıklar sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Alaburda, P., Lukosiene, J.I., Pauza, A.G. & Kyguoliene, K.R. (2020). Ultrastructural changes of the human enteric nervous system and interstitial cells of Cajal in diverticular disease. *Histology and Histopathology*. 35(2), 147-157. <https://doi.org/10.14670/hh-18-136>
- Al-Sajee, D. & Huizinga, J.D. (2012). Interstitial cells of Cajal: Pathology, injury and repair. *Sultan Qaboos University Medicine Journal*. 12, 411–421. <https://doi.org/10.12816/0003165>
- Al-Shboul, O. (2013). The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 19, 3–15. <https://doi.org/10.4103%2F1319-3767.105909>
- Burns, A.J. (2007). Disorders of interstitial cells of Cajal. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 45, S103–106. doi: 10.1097/MPG.0b013e31812e65e0
- Cajal, S.R. (1911). Histologie du syst`eme nerveux de l`homme et des vert`ebr`es (Abstract). 2, 891–942. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/103261#page/24/mode/1up>
- Candelaria, M., de la Garza, J. & Duenas-Gonzalez, A.A. (2005). Clinical and biological overview of gastrointestinal stromal tumors. *Medical Oncology*. 22, 1–10. <https://doi.org/10.1385/mo:22:1:001>
- Carmona, R., Cano, E., Mattiotti, A., Gaztambide, J. & Muñoz-Chápuli, R. (2013). Cells derived from the coelomic epithelium contribute to multiple gastrointestinal tissues in mouse embryos. *PLoS One*. 8:e55890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055890>
- Constantinou, C.E. (1974). Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *American Journal of Physiology*. 226, 1413-1419. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1974.226.6.1413>
- Cook, R.D. & Burnstock, G. (1976). The ultrastructure of Auerbach`s plexus in the guinea pig. II Non-neuronal elements. *Journal of Neurocytology*. 5, 195–206. <https://doi.org/10.1007/BF01181656>
- Davidson, M.E. & Lang, R.J. (2000). Effects of selective inhibitors of cyclooxygenase (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in upper urinary tract of the Guinea pig and rat.

- British Journal of Pharmacology*. 129, 661–670. <https://doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0703104>
- Der-Silaphet, T., Malysz, J., Hagel, S., Larry Arsenault, A. & Huizinga, J.D. (1998). Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology*. 114(4), 724–736. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70586-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70586-4)
- Eken, A., Erdogan, S., Kuyucu, Y., Seydaoglu, G., Polat, S. & Satar, N. (2013). Immunohistochemical and electron microscopic examination of Cajal cells in ureteropelvic junction obstruction. *Canadian Urological Association Journal*. 7(5-6), E311–6. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11293>
- Faussone Pellegrini, M.S. (1985). Ultrastructural peculiarities of the inner portion of the circular layer of the colon. II. Research on the mouse. *Acta Anatomica*. 122, 187–192. <https://doi.org/10.1159/000146000>
- Faussone Pellegrini, M.S., Cortesini, C. & Romagnoli, P. (1977). Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*. 82(2), 157–77. PMID: 613989
- Faussone-Pellegrini, M.S. & Thuneberg, L. (1999). Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microscopy Research Technique*. 47, 248–266. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0029\(19991115\)47:4%3C248::aid-jemt4%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0029(19991115)47:4%3C248::aid-jemt4%3E3.0.co;2-w)
- Friedmacher F., & Rolle U. (2023). Interstitial cells of Cajal: clinical relevance in pediatric gastrointestinal motility disorders. *Pediatr Surg Int*. 39(1), 188. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05467-1>
- Gabella, G. (1972). Fine structure of the myenteric plexus in the guinea-pig ileum. *Journal of Anatomy*. 111, 69–97. PMID: 4335909
- Gartner, L.P. & Hiatt, J.L. (2016). BRS Hücre Biyolojisi ve Histolojisi. Çeviri Editörü: Canan Hürdağ. 1. Baskı. *İstanbul Tıp Kitabevi*. İstanbul.
- Gfroere, S. & Rolle, U. (2013). Interstitial cells of Cajal in the normal human gut and in Hirschsprung disease. *Pediatric Surgery International*. 29, 889–897. <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3364-y>
- Gomez-Pinilla, P.J., Gibbons, S.J., Bardsley, M.R., Lorincz, A., Pozo, M.J., Pasricha, P.J. et al. (2009). Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *American Journal*

- of *Physiology*. 296, G1370–1381.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00074.2009>
- Gosling, J.A. & Dixon, J.S. (1974). Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Investigative Urology*. 11, 418–423. PMID: 4856100
- Hall, J.E. & Hall, M.E. (2021). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 14. Baskı. *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara.
- Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S. et al. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 279, 577–580.
<https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577>
- Hirst, G.D.S. & Suzuki, H. (2006). Involvement of interstitial cells of Cajal in the control of smooth muscle excitability. *Journal of Physiology*. 576, 651–652. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.2006.121178>
- Huizinga, J.D., Parsons, S.P., Chen, J.H., Pawelka, A., Pistilli, M., Li, C. et al. (2015). Motor patterns of the small intestine explained by phase-amplitude coupling of two pacemaker activities: the critical importance of propagation velocity. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 309(6), C403–14.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00414.2014>
- Huizinga, J.D., Thuneberg, L., Klüppel, M., Malysz, J., Mikkelsen, H.B., & Bernstein, A. (1995). W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 26(373), 347–349.
<https://doi.org/10.1038/373347a0>
- Imaizumi, M. & Hama, K. (1969). An electron microscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love bird (*Uronloncha domestica*) *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*. 97, v351–357. <https://doi.org/10.1007/BF00968841>
- Kato, Y., Tibboel, D., Murata, Y., Sueyoshi, N., Fujimoto, T., Nishiye, H. & Miyano, T. (1995). A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 30(3), 441–444. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90051-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90051-9)
- Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. 1. Baskı. *Palme Yayıncılık*, Ankara.

- Kluppel, M., Huizinga, J.D., Malysz, J. & Bernstein A. (1998). Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Developmental Dynamics*. 211, 60–71. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199801\)211:1<60::AID-AJA6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199801)211:1<60::AID-AJA6>3.0.CO;2-5)
- Komuro, T. (2006). Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *Journal of Physiology*. 576, 653–658. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.2006.116624>
- Komuro, T., Seki, K. & Horiguchi, K. (1999). Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Archives Histology and Cytology*. 62(4), 295–316. <https://doi.org/10.1679/aohc.62.295>
- Komuro, T., Tokui, K. & Zhou, D.S. (1996). Identification of the interstitial cells of Cajal. *Histology and Histopathology*. 11(3), 769–789. PMID: 8839765
- Kurahashi, M., Mutafova-Yambolieva, V., Koh, S.D. & Sanders, K.M. (2014). Platelet-derived growth factor receptor- α -positive cells and not smooth muscle cells mediate purinergic hyperpolarization in murine colonic muscles. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 307(6), C561–70. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00080.2014>
- Lammie, A., Drobnjak, M., Gerald, W., Saad, A., Cote, A. & Cordon-Cardo, C. (1994). Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 42(11), 1417–1425. <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>
- Maeda, H., Yamagata, A., Nishikawa, S., Yoshinaga, K., Kobayashi, S., Nishi, K. & Nishikawa, S. (1992). Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*. 116(2), 369–375. <https://doi.org/10.1242/dev.116.2.369>
- Masumoto, K., Suita, S., Nada, O., Taguchi, T. & Guo, R. (1999). Abnormalities of enteric neurons, intestinal pacemaker cells, and smooth muscle in human intestinal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 34(10), 1463–1468. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90104-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90104-5)
- Masumoto, K., Suita, S., Nada, O., Taguchi, T., Guo, R. & Yamanouchi, T. (1999). Alterations of the intramural nervous distributions in a chick intestinal atresia model. *Pediatric Research*. 45(1), 30–37. <https://doi.org/10.1203/00006450-199901000-00006>

- McCann, C.J., Hwang, S.J., Bayguinov, Y., Colletti, E.J., Sanders, K.M. & Ward, S.M. (2013). Establishment of pacemaker activity in tissues allotransplanted with interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterology and Motility*. 25, e418–428. doi: 10.1111/nmo.12140
- Mescher, A.L. (2018). Junquera Temel Histoloji, Atlas Kitap. 14. Baskı. *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara.
- Mikkelsen, H.B., Thuneberg, L. & Wittrup, I.H. (1988). Selective double staining of the interstitial cells of Cajal and macrophage-like cells in the small intestine by an improved supravital methylene-blue technique combined with FITC-dextran uptake. *Anatomy and Embryology*. 178, 191–195. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00318222>
- Morita, T., Wada, I., Saeki, H., Tsuchida, S. & Weiss, R.M. (1987). Ureteral urine transport: changes in bolus volume, peristaltic frequency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. *Journal of Urology*. 137(1), 132–135. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)43904-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)43904-8)
- Mostafa, R.M., Moustafa, Y.M., Hamdy, H. (2010). Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World Journal of Gastroenterology*. 16, 3239–3248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3239>
- Ohama, T., Hori, M. & Ozaki, H. (2007). Mechanism of abnormal intestinal motility in inflammatory bowel disease: How smooth muscle contraction is reduced? *Journal of Smooth Muscle Research*. 43(2), 43–54. <https://doi.org/10.1540/jsmr.43.43>
- Paris, M. & Cajal, S.R. (1893). Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin (Abstract). *CR Soc Biology*. 5, 217–223. <https://biblioteca.ucm.es/med/file/sur-les-ganglions-doc12617>
- Pasternak, A., Szura, M., Gil, K. & Matyja, A. (2016). Interstitial cells of Cajal-systematic review. *Folia Morphology*. 75, 281–286. <https://doi.org/10.5603/fm.a2016.0002>
- Radenkovic, G., Radenkovic, D. & Velickov, A. (2018). Development of interstitial cells of Cajal in the human digestive tract as the result of reciprocal induction of mesenchymal and neural crest cells. *Journal of Cell Molecular Medicine*. 22, 778–785. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13375>

- Radu, P., Zurzu, M., Paic, V., Bratucu, M., Garofil, D, Tigora, A. et al. (2023). Interstitial Cells of Cajal—Origin, Distribution and Relationship with Gastrointestinal Medicana (Kaunas). 59(1), 63. <https://doi.org/10.3390%2Fmedicina59010063>
- Rogers, D.C. & Burnstock, G. (1966). The interstitial cell and its place in the concept of the autonomic ground plexus. *Journal of Comparative Neurology*. 126, 255–284. <https://doi.org/10.1002/cne.901260207>
- Rømert, P. & Mikkelsen, H.B. (1998). C-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in the human small and large intestine. *Histochemistry and Cell Biology*. 109, 195–202. <https://doi.org/10.1007/s004180050218>
- Ross, M.H. & Pawlina, W. (2011). *Histology: A Text and Atlas*. 6th Edition, Philadelphia: *Lippincott Williams and Wilkins*.
- Sanders, K.M. (1996). A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 111(2), 492–515. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8690216>
- Sanders, K.M., Koh, S.D., Ro, S. & Ward, S.M. (2012). Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nature Review Gastroenterology and Hepatology*. 9(11), 633–645. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.168>
- Shboul, O.A. (2013). The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 19, 3–15. <https://doi.org/10.4103%2F1319-3767.105909>
- Shea-Donohue, T., Notari, L., Sun, R. & Zhao, A. (2012). Mechanisms of smooth muscle responses to inflammation. *Neurogastroenterology and Motility*. 24(9), 802–811. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01986.x>
- Streutker, C.J., Huizinga, J.D., Driman, D.K. & Riddell, R.H. (2007). Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: Normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology*. 50, 176–189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02493.x>
- Thuneberg, L. (1982). Interstitial cells of Cajal: Intestinal pacemaker cells? *Advanced. Anatomy, Embryology and Cell Biology*. 71, 1–130. PMID: 7090872

- Torihashi, S., Horisawa, M. & Watanabe, Y. (1999). c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *Journal of Autonomic Nervous System*. 75, 38–50. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(98\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(98)00174-X)
- Torihashi, S., Ward, S.M. & Sanders, K.M. (1997). Development of c-Kit-positive cells and the onset of electrical rhythmicity in murine small intestine. *Gastroenterology*. 112, 144–155. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70229-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70229-4)
- Ward, S.M., Burke, E.P. & Sanders, K.M. (1990). Use of rhodamine 123 to label and lesion interstitial cells of Cajal canine colonic circular muscle. *Anatomy and Embryology*. 182, 215–224. <https://doi.org/10.1007/bf00185515>
- Ward, S.M., Burns, A.J., Torihashi, S. & Sanders, K.M. (1994). Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *Journal of Physiology*. 480, 91–97. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.1994.sp020343>
- Yamamoto, M. (1977). Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the Mouse and bat. *Archivum Histologicum Japonicum*. 40(3), 171–201. <https://doi.org/10.1679/aohc1950.40.171>
- Yamataka, A., Kato, Y., Tibboel, D., Murata, Y., Sueyoshi, N., Fujimoto, T., Nishiye, H. & Miyano, T. (1995). A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 30(3), 441–444. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90051-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90051-9)
- Young, H.M. (1999). Embryological origin of interstitial cells of Cajal. *Microscopy Research and Technique*. 47, 303–308. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0029\(19991201\)47:5<303::AID-JEMT1>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0029(19991201)47:5<303::AID-JEMT1>3.0.CO;2-T)
- Young, H.M., Ciampoli, D., Southwell, B.R. & Newgreen, D.F. (1996). Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Developmental Biology*. 180, 97–107. <https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0287>

BÖLÜM 5

KARACİĞER HACİM DEĞİŞİMLERİNİN SİNDİRİM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Öğr. Gör. Dr. Gürsel AK GÜVEN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177664>

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Samsun, Türkiye. gursel.akguven@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1856-8978

GİRİŞ

Karaciğer, vücudun en büyük iç organlarından biri olup metabolizma, detoksifikasyon ve sindirim gibi birçok hayati fonksiyonu yerine getirir. Neoplastik, inflamatuvar ve metabolik patolojiler gibi çeşitli durumlar karaciğerin boyutunda değişikliklere neden olabilir (Childs ve ark, 2014; Linguraru ve ark., 2012). Bu hacimsel değişiklikler, sadece karaciğerin kendisini değil, aynı zamanda karaciğerle ilişkili diğer organ ve sistemleri de etkileyebilir.

Karaciğerin hacmindeki değişiklikler, sindirim sistemi üzerinde önemli anatomik ve fizyolojik etkilere yol açabilir. Örneğin, karaciğerin büyümesi (hepatomegali) veya küçülmesi (atrofi), komşu organların yer değiştirmesine, sıkışmasına veya fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir. Bu durum, sindirim sisteminin genel işleyişini bozabilir, sindirim enzimlerinin üretiminde ve salgılanmasında aksamalara yol açabilir ve besin emiliminde sorunlar yaratabilir. Ayrıca, karaciğerin detoksifikasyon işlevinin bozulması, toksik maddelerin vücutta birikmesine ve sindirim sistemi sağlığının olumsuz etkilenmesine neden olabilir.

Karaciğerin hacmindeki değişikliklerin sindirim sistemi üzerindeki etkilerini anlamak, bu patolojilerin neden olduğu komplikasyonları daha iyi yönetmemize yardımcı olabilir. Bu bilgi, karaciğer hastalıklarının tedavisinde ve sindirim sistemi sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar.

1. SİNDİRİM SİSTEMİ VE KARACİĞER ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Sindirim sistemi ve karaciğer, çok yönlü bir etkileşim içinde olup birbirlerinin işlevlerini ve sağlığını karşılıklı olarak etkilerler. Anatomik olarak değerlendirildiğinde, ince ve kalın bağırsaklardan gelen venöz kanın portal vene akar ve bu da karaciğerin kan arzının %75'ini sağlar. Bu anatomik yapı, bağırsak ve karaciğer arasındaki güçlü bağlantının temelini oluşturur. Bu organlar ayrıca mikrobiyota aracılığıyla da etkileşim içindedir. Karaciğer, sindirim sisteminden emilen besinler ve mikrobiyal metabolitlerle doğrudan karşılaşır. Bu, bağırsaktan gelen maddelerin ilk olarak karaciğer tarafından işlendiği anlamına gelir (Hsu ve Schnabl, 2023). Karaciğer; safra asitleri, IgA ve antimikrobiyal moleküller içeren safrayı ince bağırsağa salgılar. Bu salgılar, ince bağırsakta mikrobiyotayı düzenler ve böylece bağırsak ve karaciğer arasındaki etkileşim döngüsü tamamlanmış olur (Zeuzem, 2000).

Sindirim sistemi ve karaciğer arasındaki bu etkileşim, üç ana yol üzerinden gerçekleşir. İlk olarak; karaciğer tarafından üretilen safra, safra kanalları yoluyla proksimal ince bağırsağa yönlendirilir ve burada lipid sindirimi ve bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu düzenleyerek emilimine yardımcı olur. İkinci olarak; bağırsak mikroorganizmaları, karaciğer kaynaklı birincil safra asitlerini ikincil safra asitlerine dönüştürerek safra asitleri portal dolaşım yoluyla karaciğere geri emilir. Üçüncü olarak; karaciğer tarafından üretilen asetaldehit ve inflamatuvar sitokinler gibi toksik metabolitler, arteriyel kan dolaşımı yoluyla bağırsaklara ulaşarak karaciğerin bağırsak üzerinde dolaylı etkilerde bulunmasını sağlar (Zeuzem, 2000).

Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyonu olan hastalarda sık görülen gastrointestinal semptomların patofizyolojisi belirsizdir. Özofagus semptomları yaygın olmasına rağmen, bu hastaların anormal reflüye yatkın hale gelmesine neden olan kesin faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Portal hipertansiyonla ilişkili gastrik mukozal değişiklikler iyi bilinmekte olup portal hipertansif gastropati olarak adlandırılan bir hastalığa neden olmaktadır. Ayrıca, bu durumlar mide asidi salgısı ve mide mukozal bariyer işlevlerinde bozulmalara yol açabilir (Reilly ve ark.,1990; Galati ve ark.,1994; Quigley, 1996). Bu karşılıklı etkileşimlerin patofizyolojilerinin saptanması için karaciğer segmental ve fonksiyonel hacim değerlerinin saptanması; hem karaciğer hem de gastrointestinal sağlığın korunması ve tedavisinde önemli bilgiler sağlayacaktır.

1.1. Karaciğer Hacim Değerlerinin Önemi

Sağlıklı ve patolojik karaciğer hacim değerleri; karaciğer patolojisi ve tedavisinde, tedavi etkilerinin izlenmesinde, klinik uygulamada çeşitli bozuklukların değerlendirilmesinde (Tsushima ve Endo, 2000), karaciğer cerrahisinde ve karaciğer donör naklinde önemli bir rol oynamaktadır (Vauthey ve ark., 2000; Kawasaki ve ark., 1998). Karaciğer fonksiyonunu ve rezervini değerlendirmek için geleneksel skorlama sistemleri ve karaciğer hacim ölçümleri kullanılmaktadır. Geleneksel skorlama sistemleri, karaciğerin işlevini belirlemek için belirli klinik ve biyokimyasal parametreleri kullanır. Örneğin, karaciğer hastalığının ciddiyetini ve hastanın prognozunu değerlendirmek için Child-Pugh skoru ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru gibi sistemler, yaygın olarak kullanılır (Sharma, 2022).

Karaciğer hacminin ölçülmesi, genellikle görüntüleme teknikleri (örneğin; ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya

bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları) kullanılarak yapılır (Bora ve ark., 2014; Joyeux ve ark., 2003; Ito ve Mitchell 2004). Geleneksel skorlama sistemleri ile karaciğer hacim ölçümlerinin birleştirilmesi, karaciğerin fonksiyonel kapasitesinin ve rezervinin daha doğru ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu kombinasyon, özellikle karaciğer nakli gibi ciddi kararlar alınırken veya karaciğer hastalıklarının tedavi planları oluşturulurken daha kesin ve güvenilir bilgi sağlar (Andersen ve ark., 2000).

1.2. Karaciğer Hacim Değerleri ve Etkileyen Faktörler

Sağlıklı bireylerdeki karaciğer hacmi, ortalama 1497-1505 cm³'tür (Joyeux ve ark., 2003). Kromrey ve arkadaşları, karaciğer hacminin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ($p \leq 0,001$) ve parankimal karaciğer hastalıklarının karaciğer hacminin anlamlı şekilde etkilediğini ortaya koymuşlardır. Parankimal hastalığı olmayan katılımcılarda karaciğer hacmi 1360±273 cm³ (n=1248) iken, parankimal karaciğer hastalıkları olanlarda 1624±420 cm³ (n=1525) olarak ölçmüşlerdir. Hepatik steatozda karaciğer hacmi 1717±419 cm³ (n=1111), aşırı demir yükünde 1558±367 cm³ (n=553; $p \leq 0,001$) olarak bulunmuştur (Kromrey ve ark., 2018).

Literatürde katılımcıların yaş, ırk, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı ve yüzey alanı dahil) ve alkol tüketimi gibi özelliklerin karaciğer hacmini etkilemesi tartışmalı olarak görülmüş, ancak son çalışmalarda bireysel farklılıkların teşhis ve tedavide önemi belirtilmiştir (Andersen ve ark., 2000; Wynne ve ark., 1989).

1.2.1. Atrofi-Hipertrofi Kompleksi (AHC)

Atrofi-hipertrofi kompleksi (AHC), karaciğerin hepatosit kaybının ardından karaciğer parankiminin kontrollü bir şekilde yenilenmesini ifade eder. AHC, hepatosit kaybına yanıt olarak gösterdiği rejeneratif bir tepkidir ve yetişkin fizyolojisinde homeostazın bir göstergesidir (Kim ve ark., 2008).

Karaciğerde farklı nedenlere (safra yolu tıkanıklığı, toksinler, iskemi/reperfüzyon ve rezeksiyon gibi) bağlı olarak gelişen atrofi, minimum da olsa fonksiyonel karaciğer dokusu var olduğu sürece rejeneratif yanıt olarak hipertrofik tepkilerle sonuçlanır. AHC, karmaşık anatomik, histolojik, hücresel ve moleküler süreçler içerir ve bu süreçler hem içsel hem de dışsal sinyallerle yönlendirilir. Büyük karaciğer malignitelerinin rezeksiyonu sonrasında yetersiz fonksiyonel karaciğer kalıntısı olabilecek hastalarda, preoperatif portal ven

embolizasyonu, kalan karaciğeri yeterince artırarak daha agresif rezeksiyonların yapılabilmesini sağlar. Araştırmalar, AHC'nin hücrel mekanizmalarını daha iyi anlayarak, karaciğer fonksiyonunu engelleyebilecek hastalarda iyileştirici rezeksiyonlara olanak tanıyabilir (Kim ve ark., 2008).

Atrofi: Karaciğer hücrelerinin (hepatositlerin) azalması veya kaybı anlamına gelir. Bu durum, toksinler, iskemi (kan akışının azalması), safra yolu tıkanıklığı ve kısmi hepatektomi (karaciğerin bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması) gibi farklı türdeki hasarlanmalar sonucu oluşabilir (Kim ve ark., 2008).

Hipertrofi: Karaciğer, bir hasar sonrasında kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Bu yenilenme, hem hiperplazi (hücre sayısında artış) hem de hücrel hipertrofi (hücre hacminde artış) içeren iki ardışık aşamada gerçekleşir (Webber ve ark., 1998). Radyolojik veya cerrahi müdahaleler sonrasında karaciğerin hipertrofisi, portal kan akışının yeniden dağılımı, hepatotrofik faktörlerin taşınması, bölgesel hipoksemi ve arteriyel daralma gibi bir dizi mekanizma tarafından indüklenir.

AHC; hepatositlerin bölünmesi, büyümesi ve poliploidizasyonu yoluyla karaciğerin yenilenmesini sağlar. Bu karmaşık biyolojik yanıt, karaciğerin kendini yenileme kapasitesini ve fonksiyonel bütünlüğünü korumasını sağlar (Schadde ve ark., 2017; Le Roy ve ark., 2018).

1.2.1.1. AHC'nin Mekanizması

AHC, karaciğer hastalığı nedeniyle safra akışının, portal venöz akışın veya hepatik venöz akışın bir kısmının engellenmesi sonucu oluşabilir. Bu tür engellemeler, karaciğerin bir kısmında atrofiye yol açar. Atrofi, rezeksiyon (cerrahi olarak çıkarılma) sonucu oluşan parankimal kayba benzer şekilde, karaciğerin rejeneratif yanıtını tetikleyerek restoratif hiperplaziye neden olur. Histolojik olarak AHC, hepatosit oranında azalma ve safra bileşenlerinde artış ile tanımlanır (Kim ve ark., 2008).

1.2.1.2. Karaciğer Atrofi ve Hipertrofisinin Sindirim Sistemine Etkisi

Karaciğerin atrofi ve hipertrofisi, diffüz karaciğer hastalıklarının patofizyolojisinin anlaşılmasında ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (Kim ve ark., 2008). Sirozlu hastalarda total karaciğer hacim değerleri kontrol grubunda $1470.38 \pm 199.68 \text{ cm}^3$ olarak görülürken siroz

evrelerine göre; hafif fibrozis grubunda $1239.99 \pm 230.73 \text{ cm}^3$, ileri fibrozis grubunda $1219.76 \pm 193.37 \text{ cm}^3$, siroz grubunda $1027.66 \pm 268.13 \text{ cm}^3$ olduğu belirlenmiştir (Li et al., 2010). Yine sirozlu hastalarda Child-Pugh sınıflaması ile yapılan başka bir çalışmada, kontrol grubunun karaciğer hacmi $1222.76 \pm 216.96 \text{ cm}^3$ iken Child-Pugh sınıf C hastaları için tüm karaciğerin ortalama hacimleri 798.01 cm^3 idi; bu, Child-Pugh sınıf A ve B hastalarındaki değerlerden önemli ölçüde daha küçüktü ($p < 0,05$) (Zhou ve ark., 2007). Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan siroz, fonksiyonel hepatositlerin azalması ve fibrotik dokunun artışı ile tanımlanan kronik karaciğer hastalığının son evresidir. Sirozun yaygın bir sonucu, karaciğer dokusunun yeniden şekillenmesi ve skarlaşması nedeniyle safra akışının azalmasıdır (kolestaz). Sirozlu hastalarda, hepatik parankime giden kan akışının belirgin şekilde azaldığı ve kanın kaval dolaşıma şant yaptığı gösterilmiştir. Siroz ilerledikçe, portosistemik şantlar oluşur. Bu durum, besinlerin karaciğerde metabolik işlem görmeden doğrudan sistemik dolaşıma geçmesine neden olur. Bu da besin emilimini olumsuz etkiler (Dudrick ve Kavac, 2002). Bu değişiklikler, bağırsak hareketliliğinin azalmasıyla birlikte ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmaya ve sirozda sıkça görülen bağırsak disbiyozuna yol açar (Zeuzem, 2000). Zenda ve arkadaşları (2019), karaciğer defektinin yalnızca sigmoid volvulustan kaynaklanan akut karın rahatsızlığına neden olmadığını, aynı zamanda portal ven ve/veya safra sistemi akışının bozulması yoluyla ikincil karaciğer atrofisini teşvik ettiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, karaciğer hilumunu içeren kısmi karaciğer defekti olan bireylerde, gecikmiş atrofiyi izlemek veya atrofiyi öngörmek için portal kan akışını değerlendirmenin önemini de vurgulamışlardır.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalarda, karaciğer hacmi, yağlı karaciğer hastalığı olmayanlara göre %29 daha büyük olduğu görülmüştür. Yağlı karaciğer hastalıklarının, karaciğer boyutunu etkilediği yaygın olarak kabul edilmektedir (Bian ve ark., 2015). NAFLD'de, bağırsak geçirgenliği bozulması ve mikrobiyota dengesinin değişmesi, bu hastalığın başlıca tetikleyicisi olabilir. İleri evre karaciğer hastalıklarında portal hipertansiyon, bağırsak geçirgenliğini artırarak bakteriyel translokasyona ve karaciğer hasarının kötüleşmesine neden olur. NAFLD, artan bağırsak geçirgenliği ve ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (SIBO) ile ilişkilidir. Bu geçirgenlik artışı, hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasından kaynaklanır ve hepatik yağ birikiminin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülür (Miele ve ark., 2009).

Karaciğer hacmindeki değişiklikler, karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir role sahiptir ve sindirim sistemi üzerindeki etkileri göz ardı edilemez. Karaciğerin anatomik ve fonksiyonel durumu, gastrointestinal sistemin işleyişini doğrudan etkileyebilir. Örneğin, karaciğerin atrofi veya hipertrofisi, sindirim sistemi üzerinde çeşitli etkilere yol açabilir ve bu etkiler hastalığın seyrini ve tedavi planlarını belirlemede kritik öneme sahiptir.

Geleneksel skorlama sistemleri ile karaciğer hacim ölçümlerinin birleştirilmesi, karaciğer hastalıklarının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu kombinasyon, özellikle karaciğer nakli gibi ciddi kararlar alınırken veya karaciğer hastalıklarının tedavi planlarını oluştururken daha kesin ve güvenilir bilgi sağlar. Ayrıca, karaciğer ve bağırsak arasındaki karşılıklı etkileşimlerin anlaşılması, hem karaciğer hem de gastrointestinal sağlığın korunması ve tedavisinde önemli bir rol oynar.

Karaciğer hastalıklarının tanı ve izlem süreçlerinde görüntüleme tekniklerinin kullanımı, karaciğer hacmindeki değişikliklerin non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak tanır ve bu da hastalıkların daha erken ve doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlar. Bu nedenle, karaciğer hacmindeki değişikliklerin sindirim sistemi üzerindeki etkilerini anlamak, karaciğer hastalıklarının tedavisinde ve yönetiminde daha etkili stratejiler geliştirmeye yardımcı olabilir.

Bu bölüm, karaciğer hastalıklarında hacim değişikliklerinin önemini ve sindirim sistemi üzerindeki genel etkilerini vurgulamaktadır. Karaciğer segmentlerindeki hacim artışı veya azalışının hem hacimsel hem de fonksiyonel olarak ifade edilmesi, sindirim sistemi üzerindeki fizyolojik ve patofizyolojik etkileri anlamayı kolaylaştırabilir. Bu, karaciğer hastalıklarının yönetiminde ve tedavisinde daha iyi bir yaklaşım sağlar. Gelecekteki araştırmalar ve yazılımlar, bu etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasına ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKÇA

- Andersen, V., Sonne, J., Sletting, S. & Prip, A. (2000). The volume of the liver in patients correlates to body weight and alcohol consumption. *Alcohol and Alcoholism*. 35(5), 531–532. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.5.531>
- Bian, H., Hakkarainen, A., Zhou, Y., Lundbom, N., Olkkonen, V.M. & Yki-Järvinen, H. (2015). Impact of non-alcoholic fatty liver disease on liver volume in humans. *Hepatology Research*. 45(2), 210-219. <https://doi.org/10.1111/hepr.12338>
- Childs, J.T., Esterman, A.J. & Thoires, K.A. (2014). Ultrasound measurements of the liver: an intra and inter-rater reliability study. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 17(3), 113–119. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2014.tb00026.x>
- Joyeux, H., Berticelli, J., Chemouny, S., Masson, B. & Borianne, P. (2003). Semi-automatic measurements of hepatic lobes. Application to study of liver volumes. *Annales de Chirurgie*. 128(3), 251–255. [https://doi.org/10.1016/s0003-3944\(03\)00066-x](https://doi.org/10.1016/s0003-3944(03)00066-x)
- Kawasaki, S., Makuuchi, M., Matsunami, H., Hashikura, Y., Ikegami, T., Nakazawa, Y., Chisuwa, H., Terada, M. & Miyagawa, S. (1998). Living related liver transplantation in adults. *Annals of Surgery*. 227(2), 269–274. <https://doi.org/10.1097/0000658-199802000-00017>
- Kim, R.D., Kim, J.S., Watanabe, G., Mohuczy, D. & Behrns, K.E. (2008). Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Seminars in Interventional Radiology*. 25(2), 92–103. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1076679>
- Kromrey, M., Ittermann, T., Plodeck, V., et al. (2018). Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *European Journal of Radiology*, 106, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.07.005>
- Le Roy, B., Dupré, A., Gallon, A., Chabrot, P., Gagnière, J. & Buc, E. (2018). Liver hypertrophy: underlying mechanisms and promoting procedures before major hepatectomy. *Journal of Visceral Surgery*. 155(5), 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.03.005>
- Li, W. X., Zhao, X. T., Chai, W. M., Zhu, N.Y., Du, L.J., Huang, W., Ling, H.W., Chen, K.M. & Xie, Q. (2010). Hepatitis B virus-induced liver

- fibrosis and cirrhosis: The value of liver and spleen volumetry with multi-detector spiral computed tomography. *Journal of Digestive Diseases*. 11(4), 215–223. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2010.00441.x>
- Linguraru, M. G., Sandberg, J. K., Jones, E. C., Petrick, N. & Summers, R. M. (2012). Assessing hepatomegaly: automated volumetric analysis of the liver. *Academic Radiology*. 19(5), 588–598. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.01.015>
- Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R. et al. (2009). Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 49(6), 1877–1887. <https://doi.org/10.1002/hep.22848>
- Quigley, E. M. (1996). Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interactions revisited. *Digestive Diseases and Sciences*. 41, 557–561. <https://doi.org/10.1007/bf02282341>
- Reilly, J. A., Forst, C. F., Quigley, E. M. & Rikkers, L. F. (1990). Gastric emptying of liquids and solids in the portal hypertensive rat. *Digestive Diseases and Sciences*. 35, 781–786. <https://doi.org/10.1007/bf01540184>
- Schadde, E., Tsatsaris, C., Swiderska-Syn, M., Breitenstein, S., Uner, M., Schimmer, R. et al. (2017). Hypoxia of the growing liver accelerates regeneration. *Surgery*. 161, 666–679. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.05.018>
- Sharma, P. (2022). Value of liver function tests in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 12, 948–964. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.11.004>
- Tsushima, Y. & Endo, K. (2000). Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver. *Digestive Diseases and Sciences*. 45(2), 196–200. <https://doi.org/10.1023/a:1005446418589>
- Vauthey, J.N., Chaoui, A., Do, K.A., Bilimoria, M.M., Fenstermacher, M.J., Charnsangavej, C. et al. (2000). Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 127(5), 512–519. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.105294>

- Webber, E.M., Bruix, J., Pierce, R.H. & Fausto, N. (1998). Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology*. 28, 1226–1234. <https://doi.org/10.1002/hep.510280509>
- Wynne, H.A., Cope, L.H., Mutch, E., Rawlins, M.D., Woodhouse, K.W. & James, O.F. (1989). The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*, 9(2), 297–301. <https://doi.org/10.1002/hep.1840090222>
- Zenda, T., Araki, I., Hamano, N., Sawada, E., Nakamiya, O., Endo, T. et al. (2019). Progressive atrophy in a deformed liver as a contributor to sigmoid volvulus. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 12, 453-459. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00951-5>
- Zeuzem, S. (2000). Gut-liver axis. *International Journal of Colorectal Disease*. 15(2), 59–82. <https://link.springer.com/article/10.1007/s003840050236>
- Zhou, X. P., Lu, T., Wei, Y.G. & Chen, X.Z. (2007). Liver volume variation in patients with virus-induced cirrhosis: findings on MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 189(2), W153–W159. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2181>

BÖLÜM 6

METALLOTİYONİN'LERİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ DAĞILIM VE GÖREVLERİ

Prof. Dr. Mustafa ULAŞ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177688>

¹Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
mustafa.ulas@samsun.edu.com, Orcid ID: 0000-0003-2310-7567

GİRİŞ

İnsan, bakteri, bitki, vertebralı ve vertebrasız canlılarda bulunan hücre içi proteinler olan metalotiyoninler (MT) ilk defa 1957 yılında Margoshes ve Vallee tarafından kadmiyum bağlayıcı protein olarak at böbreği korteksinden izole edilmiştir (Ding ve Huang 2008, Isani ve ark, 2000). MT'lerin, X-Ray Kristallografi ve NMR Spektroskopi yöntemleriyle tespit edildiğinde düşük molekül ağırlığa (6000-7000 Da), 20 tiyol gruplarına ve 61 ile 68 amino asite sahip olduğu gözlenmiştir (Maret, 2009). MT'ler, hem çinko, bakır ve selenyum gibi esansiyel hem de kadmiyum, kurşun, civa, arsenik ve gümüş gibi ağır metalleri bağlayabilme yeteneğine sahiptir (Diaz ve ark., 2021). MT'ler, N-Terminal ucu (beta bölgesi) ve C-Terminal ucu'na (alfa bölgesi) sahiptir. N-Terminal ucu, 9 sistein aminoasidinin, 3 sülfür atomunun oluşturduğu köprüler aracılığı ile 3 divalent metal iyonu bağlarken, C-Terminal ucu da 11 sistein aminoasidinin, 5 sülfür köprüleri aracılığı ile 4 divalent metal iyonu bağlamaktadır. MT'lerin yapılarındaki zengin tiyol grupları nedeniyle antioksidan durumlar başta olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynadığı tespit edilmiştir. MT'ler, kadmiyum, kurşun ve civa gibi toksik metallerin detoksifikasyonunda görev alması, durumunda çoğunlukla bu görevlerinin, içerdikleri metal-tiyolat kümelerinin redoks prensibine uydurulduğu gözlenmiştir. Çinko ve bakır gibi esansiyel metallerin işleyişinin düzenlenmesi, özellikle bu elementlerin depolanması ve hücre bölümlerine dağıtılması ile çinko bağımlı transkripsiyon faktörlerinin, proteinlerin ve enzimlerin biyosentezinde görev alır. İyonize radyasyon, elektrofilik-antikanser ilaçlar, metaller ve her türlü mutajen etkenin ve oksijen radikallerinin yol açtığı toksik hasara karşı DNA'yı ve dokuları koruması (antioksidan etkisi)'dir. MT'ler hücrelerin canlılığının ve çoğalma fonksiyonlarının sürdürülmesi, anjiyogenez ve apoptozis gibi birçok önemli olayda rol oynarlar. MT, insanlarda eksprese edilen dört izoforma sahiptir. MT1 ve MT2 gibi izoformları, memelilerin tüm dokularında bulunan en yaygın şekli olmakla beraber (Vasak, 2005; Dziegiel ve ark., 2016), sentezinin indüklenmesi için metaller, hormonlar, glukokortikoidler, sitokinler ve oksidatif stres gibi faktörler gereklidir. Ayrıca, MT1 ve MT2 geninden yoksun farelerle yapılan çalışmalarda, farelerin MT1 ve MT2'nin genetik olarak noksanlığı gerek toksisiteye gerekse çinko eksikliğine karşı duyarlılığı artırmıştır. MT3; esas olarak nöronlar da aynı zamanda glia hücreleri, beyin dokusu, kalp, böbrek ve reproduktif organlarda; MT4 ise en çok özofagus, mide üst bölgesi, ayak tabanı ve oral epitel ve çok katlı yassı epitel hücrelerinde tespit

edilmiştir (Carpene, 2007). Somatik hücre hibridizasyonu, işlevsel MT genleri (MT1A, MT1B, MT2A) dahil olmak üzere çoğu MT geninin insan kromozomu 16 üzerinde bulunduğunu göstermiştir (Si ve Lang, 2018). Gastrointestinal semptomları olan otistik çocuklarda ve kontrollerde hem MT hem de anti-metallotiyonin (anti-MT) immünoglobulin G serum konsantrasyonunu arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Owens ve ark., 2008; Eman ve ark., 2011; Rızwan ve ark., 2022). İnsan otopsislerinde 10 dokuda (beyin, kalp, böbrek korteksi, karaciğer, akciğer, kas, pankreas, ince bağırsak, dalak ve mide) MT, çinko, bakır ve kadmiyum belirlenmiştir. En yüksek MT konsantrasyonu, 1 günlük farelerin karaciğerinde gözlemlendi; bunu testisler, böbrek, dalak, pankreas, bağırsak, mide, akciğer ve beyin izledi.

1. BAĞIRSAKLARDA METALLOTİYONİNLER

Metallotiyoninler, bağırsaklardan çinkonun emiliminin, salınımının ve depolanmasının regüle edilmesi gibi fonksiyonlarıyla çinko (Zn) homeostazisinde görevli proteinlerdir (Carpene ve ark., 2007; Si ve Lang., 2018). MT'ler vücutta çinko kaybının artması veya bağırsaklardan çinko salınımının azalmasına yönelik karaciğerde çinkonun tutulması gibi fonksiyonlara öncülük etmektedirler. Açlık ve bağırsaklarda çok miktarda çinkonun varlığı, mukozal hücrelerin MT sentezini başlatmasına neden olur. Ancak diyetle bulunan normal çinko miktarı MT sentezi başlatılmasına sebep olmaz. Diyetteki aşırı çinko miktarı hücre için toksiktir ve çinkonun emilim ve miktarı normale göre daha yüksek olması sonucu, MT ekspresyonunu indükler ve sonuçta serbest çinko bağlanarak toksisite önlenmiş olur. Çinko emilimi MT tarafından sınırlandırılırken emilim için gerekli MT miktarının ne kadar olduğu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bağırsak bazal membranındaki taşıyıcı proteinler (ZnT1 ve ZnT4) fazla miktardaki çinkonun veya tamamının emilimine katkıda bulunurlar. ZnT1 tüm dokularda yayılıma sahip olduğu halde, özellikle bağırsakların mukozasında ve yüzey epitel hücrelerinde mevcuttur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hasar görmüş epitel bariyerinin ve düzensiz doğuştan gelen bağışıklık sisteminin patogenezindeki öneminin altını çizmektedir. Çinko eksikliğinin antioksidan savunmayı zayıflattığı, başka bir ifadeyle oksidatif stresi tetiklediği, buna karşılık çinko takviyesinin çeşitli hücre ve dokuları hasardan koruduğu yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca, çok sayıda insan ve hayvan çalışmasında MT'nin yaygın şekilde birçok hastalığın fizyopatolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Örneğin; bağırsak yaralanmaları ve yangıya bağlı bağırsak hastalığı gibi durumlarda serbest radikaller tarafından gerek bağırsak dokusu gerekse bağırsak monosit

ve makrofaj hasarının, önemli çinko deposu olan MT'ler tarafından önlenmesi ve MT'lerdeki çinkonun, ihtiyaç durumunda hücre kısımlarında dinamik olarak değişim göstermesi histolojik incelemeler sonucunda ortaya konmuştur.

Çinko ve çinkoyla ilişkili MT'lerin antioksidan sistemde birçok görevi olmakla birlikte; en önemli görevlerinden biri, hücresel işlevlerde önemli rol oynayan ve özellikle antioksidan sistemde koruyucu bir molekül olan glutatyon (GSH)'un metabolizmasında rol oynamasıdır. Özellikle antioksidan enzim genlerinin transkripsiyonunu düzenleyen faktör nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2 (Nrf2)'ün çinkoya bağlı olarak aktive olduğu ve GSH sentezini arttırdığı ve GSH yetersizliğinin çinko miktarındaki eksiklikle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Diğer bir görevi ise; MT proteinler, okside olmuş GSH gibi serbest radikal üreten moleküllere maruz kaldıklarında içerdikleri sülfür gruplarına bağlı çinkoyu serbest bırakır ve çinkonun aktif şekli olan serbest haldeki çinko, antioksidan sistemle ilgili sinyallerin düzenlenmesinde rol oynamasıdır (Banasiak ve ark., 2021; Jamrozik ve ark., 2023).

MT'ler, biyolojik olarak tüm yapılarda toksik olarak zarar veren ve civa, gibi metallerin toksik zararlarından tüm yapıları korur. Özellikle gastrointestinal kanaldan ve akciğerlerden emilen kadmiyum, önemli miktarda böbreklerde ve karaciğerde birikmektedir. Kadmiyum thiol gruplarına olan afinitesinden dolayı gerek taşınmasında gerekse detoksifikasyonunda MT ve GSH gibi protein yapıları önemli görevler üstlenmektedir. Kadmiyumun taşınımı için çoğunlukla yüksek molekül ağırlıklı proteinlere bağlanması, küçük bir miktarı da düşük molekül ağırlıklı olan MT ve diğer bazı proteinlere bağlanması gereklidir. Ayrıca diyetlerdeki kalsiyum azalması ancak çinkonun artması kadmiyumun taşınımını yani emilimini artırır. İnce bağırsaktaki mukozal MT'nin bağırsak lümeninden emilen kadmiyumu yakalayıp böbreğe taşıyabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak kadmiyumun gerek bağırsaktan salınımını gerekse karaciğerde birikmesini azaltabilir. Civa, çevrede insan sağlığını yadsınamaz ölçüde tehdit eden önemli maddelerden biridir. Karaciğer ve böbreğin, mide ve bağırsaklarda civa alımından sonra civa, bakır ve çinkoya bağlantıya eğilimli metalotiyoninleri uyarır ve uyarılan metalotiyoninler, civanın toksisitesini azaltarak diğer proteinlerle bağlantısını önleyecektir (Palacios ve Capdevila, 2013a). Kurşun toksitesiyle ilgili bir çalışmada, kronik kurşun toksitesi, kurşun birikimi ve inklüzyon cisimciği oluşumunda MT'nin önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir (Palacios ve Capdevila, 2013b).

2. KARACİĞERDE METALLOTİYONİLER

Çinkonun çeşitli dokularda MT sentezinin en etkili indükleyicisi olduğunu ve karaciğerin, çeşitli metallere maruz kalmanın ardından artan MT sentezine en duyarlı organ gibi görüldüğünü göstermektedir (Nagase ve ark., 2010; Nagamine ve Nakajima, 2013). Çinko ve bakıra bağlı düşük molekül ağırlıklı hücre içi proteinler olan MT'ler, fetal memeli karaciğerlerinde yüksek seviyelerde bulunur. Özellikle hızlı büyüme ve gelişme gibi biyolojik durumlarda çinko ve bakırın depolanmasında ve bazı toksik metallerin detoksifikasyonunda görev alırlar (Campenhout ve ark., 2004). Yetişkin karaciğerinde, MT esas olarak sitoplazmada lokalizedir. Bununla birlikte, spesifik bir MT antikoruna ile immünohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak, MT'nin insan fetal karaciğeri ile fetal ve neonatal sıçan karaciğerindeki hepatosit çekirdeklerinde de mevcut olduğu belirlenmiştir. (Cherian, 1994). İnsan vücudunda, özellikle karaciğerde biriken ve toksik bir element olan kadmiyum, ileri düzeyde karaciğer hasarına yol açmaktadır. Bu durumda karaciğer, kadmiyumu toksitesini ortadan kaldırmak için birçok hücrel ve fizyolojik yanıt gerçekleştirir (Bem ve ark., 1988). Bu yanıtlardan biri de MT'nin kadmiyuma bağlanarak kadmiyumu bazı toksik etkilerinin azalması için böbreklere taşınımını artırmasıdır (Irato ve ark., 1999). Karaciğer dokusunu korumada antioksidanlar, tokoferoller ve glutatyon önemli görevler üstlenirken özellikle GSH yapısına benzeyen ve potansiyel olarak antioksidan özelliği sayesinde MT, karaciğer epitel hücrelerinin savunmasında önemli rol oynar. Karaciğer, MT veya MT mRNA sentezinin oluşabilmesi için ortamda bulunan metallerin (çinko gibi) sayısı gibi faktörlere bağlı olduğu kadar oksidatif stres, sitokin (IL-1 gibi) ve hormonların (glukagon gibi) seviyesine de bağlıdır. Çinko takviyesinin, Nrf2-MT aracılı antioksidatif yolun aktivasyonu yoluyla tip 2 diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını önlediğini göstermiştir (Maret, 2013). Bir başka çalışmada; *E. coli* 1917 ve MT kombinasyonunun, hem kadmiyum kaynaklı karaciğer hasarını büyük ölçüde hafiflettiğini hem de bozulmuş kolonik epitelyal dokuların bütünlüğünü ve bakteriyel disbiyozu onardığı bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2024). MT'nin sitoprotektif etkisinin olduğunu gösteren bir çalışmada, talyum maruziyetinden sonra metalleri şelatlama kapasitesi yüksek bir protein olan MT'nin tek başına veya kombinasyon halinde tedavi sonrasında karaciğer ve böbrekte Nrf2'de artış gösterdiği gözlenmiştir. Farede MT1'in nakavt edilmesi, karaciğer hasarı nedeniyle embriyonik ölümcüllüğe yol açtığı bildirilmiştir. Gümüş nanopartiküllerinin oral 28 gün tekrarlanan doz maruziyetinin sonrasında,

erkeklerin karaciğer ve böbreklerinde hem MT genleri hem de MT protein ekspresyonu önemli ölçüde azalırken, kadınlarda değişmeden kalmıştır. Morfolojik anormal karaciğer bozuklukları, nedenlerinden olan yüksek bakır seviyeleri; lipid, protein ve DNA gibi yapılara zarar veren hidrojen peroksitin artışına neden olmaktadır. Bu zararlı artışa karşı Zn-MT kompleksi devreye girerek oluşan zararları azaltmaktadır. Başka bir çalışmada, karaciğerde bakır artışı, bütün lizozomal enzimleri inhibe etmesine ve Wilson hastalığının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. MT'lerin yetersizliği çinkonun da kullanılabilirliğini azalttığı için dejenerasyonların önüne geçilememektedir (Hahn ve ark., 2001).

3. PANKREASTA METALLOTİYONİNLER

Pankreas ve safra salgılarında bol miktarda çinko ve MT bulunmaktadır. Hem ekzokrin pankreasta hem de endokrin pankreasta üretilen MT'ler çinko tuzları ile bağlı halde bulunurlar. Çinko, Langerhans adacıklarındaki hücrelerin yaşamsal faaliyetleri için gerekli bir elementtir. Pankreastaki beta hücrelerinin çok miktarda çinko içermesi insülin hormonunun salgılanmasını, depolanmasını ve biyosentezinin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Çinkodan zengin beslenmelerde pankreas adacıklarında MT üretimi artarak beta hücrelerindeki fonksiyon bozukluklarının engellenmesi sağlanmaktadır. Aşırı çinkolu beslenmelerde MT1 ve MT2, çinkonun toksik etkilerine karşı da pankreası koruyabilmektedir (Chen ve ark., 2001). Ancak normalde nöronlarda bulunan MT3'lerin pankreasta artması durumunda pankreatik nekrozis oluşur. Pankreasın endokrin neoplazmalarında, insülinomalarda, glukonomalarda, pankreatik polipeptide-omalarda çinko ile MT arasında bir zincirin olduğu bildirilmektedir. Çinko, viral ve bakteriyel hastalıklar sırasında da beta hücrelerindeki MT'ler ile bir kompleks yaparak oksijen serbest radikallerin zararlarına karşı bu hücrelerin korunmasını sağlamaktadır.

Diyabet yaygın bir hastalıktır ve gelişimi ve çeşitli organlar üzerindeki toksik etkileri, artan oksidatif strese bağlanmaktadır. Çalışmalar, pankreasta çinko kaynaklı veya genetik olarak geliştirilmiş ve hücreleri ve dokuları oksidatif stresten koruyan güçlü bir antioksidan ve adaptif (veya stres) protein MT sentezinin, spontan veya kimyasal kaynaklı diyabet gelişimini önlediği bildirilmektedir. Diyabete genetik olarak yatkın rodentlerin yemlerine eklenen çinkonun, ekzokrin ve endokrin olarak pankreastaki MT'leri artırdığı ve böylece MT'lerin diyabetik ilaçlardan kaynaklanan hidroksil iyonun zararlarına ve dokudaki hasarlanmalara karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmektedir.

Reaktif oksijen türleri, pankreas β hücrelerinin ölümünün önemli bir nedeni olarak kabul edilmekte, dolayısıyla tip 2 diyabet gelişiminin yanı sıra adacık nakli başarısızlığını da tetiklemektedir. Böylece, MT ve süperoksit dismutazın biyolojik özelliklerinin, antioksidan ve serbest radikal temizleme yetenekleriyle ilgili olduğu sonucunu doğurmaktadır (Park ve ark., 2011).

4. MİDEDE METALLOTİYONİNLER

Transkriptomik ve genomik verilerde, yapısal değişkenliklerini incelemek ve bilimsel araştırma topluluğuna MT genleri veri kümesinin geliştirilmesini önermek için deniz memelilerinde 200'den fazla tam metallothionein dizisi (MT1, 2, 3 ve 4) sınıflandırılmıştır. Mide dahil çeşitli organlardaki MT'ler hakkında araştırmalar gelecekteki moleküler yaklaşımlara ışık tutabilir denilmiştir. Mide kanseri, kötü prognozlu, oldukça yaygın ve agresif bir malignitedir. MT'nin apoptoz, proliferasyon, anjiyogenez ve ağır metallerin detoksifikasyonu gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte yer alması, bu proteinin karsinomda rol oynadığını düşündürmüştür. Son kanıtlar MT1M kanser gelişimi, ilerlemesi ve ilaç direncinde kritik bir rol oynayabileceğini göstermiş ve uygun hedefe yönelik tedaviye ulaşmak için MT1'in mide kanserinde bir tümör baskılayıcı olarak hareket edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca MT2A, mekanizmaları belirsiz olan bir "MT2A-NF-kappaB yolu" yoluyla potansiyel olarak insan mide kanserinin ilerlemesini baskıladığını bildirmişlerdir (Dziegiel ve ark., 2016). Foliküler gastrit, glutamat sinyallemeyle ilişkili genlerde önemli bir zenginleşme sergilerken, kronik gastrit, insan midesinde çeşitli lezyonların gelişimi ile ilişkili *Helicobacter pylori*'nin kronik enfeksiyonuyla ilişkili olabilecek MT1 ve MT2'de ve oksidatif fosforilasyonla ilişkili genlerde bir aşağı regülasyon olduğu gösterilmiştir (Mitani ve ark, 2008). Bu durum MT'lerin, yalnızca metal bağlayıcı bir protein olarak değil aynı zamanda bir ROS temizleyici olarak da görev yapabilen, düşük moleküler ağırlıklı ve sistein açısından zengin bir protein olduğunu göstermektedir. Çinko sülfatın, etanolün neden olduğu akut mide hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ve ayrıca akut mide hasarına karşı ekzojen koruma olarak verilen çinkonun antioksidatif potansiyelinin yanı sıra hem MT sentezini uyararak hem de GSH aracılığıyla koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (Mitani ve ark., 2008).

Gastrointestinal sistemdeki MT'ler, yapılarındaki zengin tiyol grupları sayesinde antioksidan durumlar başta olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli roller üstlenirler. Araştırmalar, bu proteinlerin özellikle birçok patolojik olayın oluşmasına zemin hazırlayan oksidatif stresin önlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. MT'ler, vücudun savunma mekanizmasında önemli etkisi olan çinkoyu yüksek bir afiniteyle bağlayarak, hücre içi çinkonun depolanmasını sağlar ve oksidatif stres sırasında çinkoyu serbest bırakarak antioksidan etkiye destek verirler. MT'lerin ayrıca, ağır metalleri detoksifiye etmeleri ve serbest radikallerin toplayıcısı olmaları diğer bir etkisidir. Sonuç olarak MT'ler, ilerleyen zamanlarda gerek gastrointestinal sistemin fizyolojik durumlarında gerekse gastrointestinal hastalıkların tedavi stratejileri sırasında önemli bir yer tutacağı kuşkusuzdur.

KAYNAKÇA

- Bem, E.M., Piotrowski, J.K., Sobczak-Kozłowska, M. & Dmuchowski, C. (1988). Cadmium, zinc, copper and metallothionein levels in human liver. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 60(6), 413–417. <https://doi.org/10.1007/bf00381388>
- Campenhout, K.V., Infante, H.G., Adams, F. & Blust, R. (2004). Induction and binding of Cd, Cu, and Zn to metallothionein in Carp (*Cyprinus carpio*) using HPLC-ICP-TOFMS. *Toxicological Sciences*. 80(2), 276–287. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh149>
- Carpene, E., Andreani, G. & Isani, Gloria. (2007). Metallothionein functions and structural characteristics. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 21(S1), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.09.011>
- Cherian, M.G. (1994). The significance of the nuclear and cytoplasmic localization of metallothionein in human liver and tumor cells. *Environmental Health Perspectives*. 102(3), 131–135. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3131>
- Ding, Z.C., Zheng, Q., Cai, B., Ni, F.Y., Yu, W.H., Teng, X.C., Gao, Y., Liu, F., Chen, D., Wang, Y., Wu, H.M., Sun, H.Z., Zhang, M.J., Tan, X.S. & Huang, Z.X. (2008). Study on structure–property–reactivity–function relationship of human neuronal growth inhibitory factor (hGIF). *Journal of Inorganic Biochemistry*. 102, 1965–1972. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.07.007>
- Dziegiel, P., Pula, B., Kobierzycki, C., Stasiolek, M. & Podhorska-Okolow, M. (2016). Metallothioneins in normal and cancer cells. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. 218, 1–117. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27472-0_1
- Eman, E., Salwa, T., Khalid, S., Sohayla, A., & Rasha, E. (2011). Study of some biomarkers in hair of children with autism. *Middle East Current Psychiatry*. 18(1), 6–10. <https://doi.org/10.1097/01.XME.0000392842.64112.64>
- Hainan, Chen, H., Carlson, E.C., Pellet, L., Moritz, J.T. & Epstein, P.N. (2001). Overexpression of metallothionein in pancreatic β -cells reduces streptozotocin-induced DNA damage and diabetes. *Diabetes*. 50(9), 2040–2046. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2040>
- Irato, P., Sturniolo, G.C., Giacon, G.A., Magro, A., D'inca, R., Mestriner, C. & Albergoni, V. (1996). Effect of zinc supplementation on metallothionein, copper, and zinc concentration in various tissues of copper-loaded rats.

- Biological Trace Element Research.* 51(1), 87–96.
<https://doi.org/10.1007/bf02790151>
- Isani, G., Andrani, G., Kint, M. & Carpena, E. (2000). Metallothioneins (MTs) in marine molluscs. *Cellular and Molecular Biology.* 46(2), 311–30.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10774922/>
- Jamrozik, D., Dutczak, R., Machowicz, J., Wojtyniak, A., Smedowski, A. & Dutczak, M. (2023). Metallothioneins, a part of the retinal endogenous protective system in various ocular diseases. *Antioxidants.* 12(6), 1251.
<https://doi.org/10.3390/antiox12061251>
- Maret, W. (2009). Fluorescent probes for structure and function of metallothionein. *Journal of Chromatography.* 877(28), 3378–3383.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.06.014>
- Maret, W. (2013). Zinc metallothionein. *Encyclopedia of Metalloproteins*, Editors Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA. 2480–2486.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1533-6>
- Mitani, T., Shirasaka, D., Aoyama, N., Miki, I., Morita, Y., Ikehara, N., Matsumoto, Y., Okuno, T., Toyoda, M., Miyachi, H., Yoshida, S., Chayahara, N., Hori, J., Tamura, T., Azuma, T. & Kasuga, M. (2008). Role of metallothionein in *Helicobacter pylori*-positive gastric mucosa with or without early gastric cancer and the effect on its expression after eradication therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 23(8 Pt 2), e334–339. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05124.x>. Epub 2007 Aug 27.
- Nagamine, T. & Nakajima, K. (2013). Significance of metallothionein expression in liver disease. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 14(4), 420–426. <https://doi.org/10.2174/1389201011314040006>
- Owens, S.E., Summar, M.L. & Aschner, M. (2008). Metallothionein and Autism. *Metallothioneins in Biochemistry and Pathology.* 93–115.
https://doi.org/10.1142/9789812778949_0005
- Palacios, O. & Capdevilla, M. (2013a) Mercury and Metallothioneins, *Encyclopedia of Metalloproteins*. Editors Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA. 1386–1390.
https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-1533-6_309
- Palacios, O. & Capdevilla, M. (2013b). Metallothioneins and lead. *Encyclopedia of Metalloproteins*. Editors Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA. 1383–1386.

- https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-1533-6_319
- Park, L., Min, D., Kim, H., Park, J., Choi, S. & Park, Y. (2011). The combination of metallothionein and superoxide dismutase protects pancreatic B cells from oxidative damage. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 27, 802–808. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1254>
- Rızwan, B., Sani, A., Niazi, M.K., Azam, M.B., Fatima, T., Bano, S., Jaffar, M. & Masood, I. (2022). Medicinal effect of zinc for the cure of autism spectrum disorder. *Pakistan Biomedical Journal*. 5(1), 143–149. <https://doi.org/10.54393/pbmj.v5i1.196>
- Si, M. & Lang, J. (2018). The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *Journal of Hematology & Oncology*. 11(107), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0645-x>
- Takaishi, M., Suzuki, J.S., Satoh, M. & Nagase, H. (2010). Preventive effect of preinduction of metallothionein on mutagenicity caused by benzo[a]pyrene. *Journal of Health Science*. 56(1), 65–71. <https://doi.org/10.1248/jhs.56.65>
- Vasak, M. (2005). Advances in metallothionein structure and functions, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 19(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.03.003>
- Zhang, Y., Huang, H., Luo, C., Zhang, X., Chen, Y., Yue, F., Xie, B., Chen, T. & Zou, C. (2024). The next-generation probiotic *E. coli* 1917-pSK18a-MT ameliorates cadmium-induced liver injury by surface display of metallothionein and modulation of gut microbiota. *Nutrients*. 16(1468), 1–28. <https://doi.org/10.3390/nu16101468>

BÖLÜM 7

GASTROİNTESTİNAL HORMONLAR VE OBEZİTE

Prof. Dr. Tülin BAYRAK¹

Prof. Dr. Ahmet BAYRAK²

Dyt. Zeynep BAYRAM³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177706>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. bayrakt09@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3596-0488

²Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. abayrak@odu.edu.tr@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1243-2172

³Ordu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı (YL), Ordu, Türkiye. zeynepbayram338@gmail.com, Orcid ID: 0009-0009-4881-5878

GİRİŞ

Obezite son yıllarda dramatik bir şekilde artmış ve dünya çapında yetişkinlerde ve çocuklarda epidemik boyutlara ulaşmıştır (Spiegelman ve Flier, 2001; Suzuki ve ark., 2010). Artan prevalans ve artan kronik hastalık geliştirme riski, obezitenin patogeneğinde yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını göstermektedir. Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlığa zarar verebilecek anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanmakta ve boya göre ağırlığın basit bir endeksi olan vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 kg/m² olarak sınıflandırılmaktadır (Spiegelman ve Flier, 2001). Obezite, enerji dengesinin bozulmasına neden olan düşük enerji harcanmasına karşılık yüksek diyet alımını yansıtır (Spiegelman ve Flier, 2001). Ancak obezite, çok faktörlü bir hastalıktır ve genetik, çevresel, davranışsal ve psikolojik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanmaktadır. Besin alımı, iştah sinyallemesinde rol oynayan enteroendokrin hücrelerden gastrointestinal hormonların salınması da dahil olmak üzere sindirim sisteminde çeşitli fizyolojik tepkileri tetikler. Bağırsak hormonu salınımının bozulmuş düzenlenmesi enerji homeostazisini etkileyebilir ve obeziteye katkıda bulunabilir.

1. ENERJİ HOMEOSTAZİSİNİN DÜZENLENMESİ

Hipotalamusun ve beyin sapının çekirdekleri, enerji homeostazisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Farhadipour ve Depoortere, 2021; Suzuki ve ark., 2010). Bu merkezler, beslenme durumundaki bir değişikliğe verilecek yanıtı koordine etmek için çevreden gelen sinyalleri birleştirir. Genel olarak enerji durumunu hipotalamusun arkuat çekirdeğine (ARC) ileten periferik sinyaller, uzun veya kısa etkili olarak ikiye ayrılabilir (Farhadipour ve Depoortere, 2021). Uzun vadeli periferik sinyaller, yağ dokusunun boyutu hakkında bilgi aktarır. Bu yağlanma sinyalleri, adipositler tarafından salgılanan tokluk hormonu leptini ve pankreas tarafından salgılanan insülini içerir. Dolaşımdaki insülin ve leptin seviyeleri vücuttaki yağ dokusu kütlesi ile pozitif korelasyon gösterir ve enerji dengesinin uzun vadeli düzenlenmesinde rol oynar. Kısa vadeli periferik sinyaller, beslenme ve açlığa yanıt olarak enteroendokrin hücrelerden (EEC'ler) salgılanan bir dizi peptid hormonunun salınması yoluyla enerji homeostazisini düzenler (Suzuki ve ark., 2010).

Otuzdan fazla bağırsak hormonu geninin eksprese edildiği bilinmektedir ve 100'den fazla biyoaktif peptid, vücuttaki en büyük endokrin organ olarak kabul edilen gastrointestinal sistemden salınmaktadır (Suzuki ve ark., 2011;

Rehfeld, 1998). Öğün beklentisi ve üst gastrointestinal kanalda yiyeceğin varlığı, bağırsak hormonlarının ve nörotransmitterlerin bağırsaktan salınmasını uyarır. Bu nörohumoral sinyaller, gıda alımının başlatılması ve sürdürülmesinde olduğu kadar öğünlerin sonlandırılmasında da rol oynar. Mide şişkinliğinin doyurucu etkisi, sıçan midesine salın veya besinlerin infüzyonunun, besin alımında aynı azalmaya yol açığının gözlemlenmesiyle ortaya çıkmıştır (Phillips ve Powley, 1996).

Bağırsak hormonları genel olarak açlık; oreksijenik hormonlar ve tokluk; anoreksijenik hormonlar olarak ikiye ayrılır. Ghrelin, açlığa yanıt olarak mideden salgılanan ve yemeğin başlamasını tetikleyen, dolayısıyla yemek sıklığını düzenleyen ana hormondur (Cummings ve ark., 2001). Ayrıca motilinin, kolinerjik yolak ile açlığı işaret eden açlık durumunda mide kasılmaları üzerindeki uyarıcı etkisi yoluyla insanlarda bir açlık sinyali olduğuna dair kanıtlar vardır (Deloose ve ark., 2019). Kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), gastrik inhibitör peptit (GIP), peptit YY (PYY) ve oksintomodulin dahil olmak üzere diğer hormonlar, yemekten sonra salınan tokluk sinyalleridir ve yemek miktarını belirler.

2. GASTROİNTESTİNAL HORMONLAR

2.1. Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında midedeki büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) için endojen ligand olarak tanımlanmıştır (Cui ve ark., 2017; Kojima ve ark.,1999). Ghrelin her ne kadar büyüme hormonu salgılatıcı bir ligand olarak keşfedilmiş olsa da enerji dengesi, yiyecek alımı ve metabolizma düzenlenmesi ile ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur (Tschöp ve ark., 2000; Nakazato ve ark., 2001; Wren ve ark., 2001). Aynı zamanda ghrelin; obezite, sarkopeni, miyopeni gibi metabolik bozuklukların tedavisinde de hedef olarak değerlendirilmektedir (Foster-Schubert ve Cummings, 2006; Zorrilla ve ark., 2006; von Haehling ve ark., 2012).

Ghrelin esas olarak mide fundusunda bulunan X/A benzeri endokrin hücreler tarafından sentezlenip salgılanmaktadır. Ayrıca ghrelin düşük düzeylerde ince bağırsak, pankreas ve beyin gibi diğer dokular tarafından da salgılanmaktadır (Kojima ve Kangawa, 2005). Ghrelin translasyon sonrası modifikasyonlara uğrayan 28 amino asitli peptit yapılı bir hormondur. Ghrelinin ayırt edici özelliği, üçüncü amino asidi olan serinin sekiz karbonlu yağ asidi ile asilasyonudur (Yang ve ark., 2008). Ghrelinin bu asilasyonu

biyolojik aktivitesi açısından gereklidir (Kojima ve ark.,1999). Asillenmiş ghrelin, GHS-R'e bağlanarak reseptörde konformasyonel bir değişikliğe yol açar. Bu konformasyonel değişiklik, G proteinlerini aktive ederek hücre içi sinyal yollarını başlatır. GHS-R'nin asile edilmiş ghrelin tarafından aktivasyonu, fosfolipaz C (PLC), protein kinaz C (PKC) ve adenil siklaz (AC) gibi sinyal yollarını uyarır. Bu yollar nöronal aktiviteyi, hormon salınımını ve metabolik tepkileri düzenlemektedir. GHS-R aktivasyonu, hipofiz bezinden büyüme hormonunun salınmasını uyararak büyümeyi, metabolizmayı ve enerji dengesini etkilemektedir (Schellekens ve ark., 2013). Ghrelinin GHS-R'e bağlanması merkezi sinir sisteminde ise gıda alımını uyaran periferik bir sinyal görevi görmektedir (Sato ve ark., 2012). Midedeki ghrelin ekspresyonu açlık sırasında artmakta ve yemekten sonraki 1 saat içinde azalmaktadır (Cheung ve Wu 2013; Dhillon ve ark., 2006; Balthasar, 2004). Böylece ghrelin, iştahın uyarılması ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Cohen ve ark., 2001). Plazma ghrelin seviyeleri vücut kitle indeksi (BMI) ile ters orantılıdır. Obez bireylerde normal vücut ağırlığına sahip kontrollere göre ghrelin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Tschöp ve ark., 2001; Williams ve ark., 2006). Bununla birlikte, obez bireylerde yemek sonrası serum ghrelin seviyelerindeki azalmanın daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sebeple tokluk hissi azalmakta ve aşırı yeme hissi ortaya çıkmaktadır (Goldstone ve ark., 2005; le Roux ve ark., 2005).

Ghrelin, büyüme hormonunun salgılanmasında, iştahın düzenlenmesinde ve ayrıca kısa ve uzun vadeli enerji homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ghrelin seviyelerinin düzensizliği obezite, yeme bozuklukları ve metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir.

2.2. Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1)

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), glukoz homeostazisi ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir peptit hormondur (Holst, 2007). İnce bağırsaktaki L hücrelerinde proglukagondan sentezlenen GLP-1, besin alımına yanıt olarak salgılanır. GLP-1 dolaşıma salındıktan sonra pankreas beta hücreleri, böbrek, akciğer, kalp gibi çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir GLP-1 reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterir (Müller ve ark., 2019).

GLP-1'in GLP-1(7-36) ve GLP-1(7-37) olmak üzere iki ana formu mevcuttur; GLP-1(7-36) baskın aktif formdur (Drucker ve ark., 1987). GLP-1'in birçok temel işlevi vardır. İlk olarak, glukozu bağımlı bir şekilde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır, dolaşımdaki glukozun periferik

dokular tarafından alınmasını sağlayarak plazma glukoz düzeylerini düşürür. GLP-1, pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır ve plazma glukoz düzeylerinin kontrolünü destekler (Drucker ve ark., 1987; Kreymann ve ark., 1987). Ayrıca GLP-1, gastrik boşalmayı geciktirerek gastrointestinal motiliteyi etkiler. Gastrik boşalmadaki bu gecikme, öğünden sonra kan glukoz düzeylerindeki hızlı artışın önlenmesine katkı sağlayarak glisemik kontrole yardımcı olur (Wettergren ve ark., 1993). GLP-1, metabolik etkilerinin yanı sıra, merkezi sinir sistemi üzerinde de etki göstermektedir. GLP-1, hipotalamus ve beyin sapındaki reseptörlere bağlanarak gıda alımını azaltır ve tokluk hissini artırır. Ek olarak GLP-1, gıda alımı ve motivasyonla ilgili davranışları etkileyebilen, dopamin ve serotonin dahil olmak üzere nörotransmitter düzenlenmesi ile de ilişkilendirilmiştir (Drucker, 2018).

Genel olarak, GLP-1'in biyokimyası ve işlevleri, onun metabolik dengesi, glukoz homeostazisini ve vücut ağırlığı düzenlemesini sürdürmedeki önemini vurgulamaktadır. GLP-1 reseptörü agonistleri gibi GLP-1 reseptörünü hedef alan farmakolojik ajanlar, obez bireylerde kilo kaybını teşvik ederek metabolik parametreleri iyileştirmede etkinlik göstermektedir (Maselli ve Camiileri, 2021). Yapılmakta olan araştırmalar ve GLP-1 bazlı tedavilerin geliştirilmesiyle bu hormon, obezite ve metabolik bozuklukların tedavisinde önemli bir molekül olmaya devam etmektedir.

2.3. Oksintomodulin

Oksintomodulin, glukagonun 29 amino asitlik dizisinin tamamını içeren, 37 amino asitlik bir peptittir. Oksintomodulin, jejunum, ileum ve kolonda bulunan L hücreleri tarafından besin alımıyla orantılı olarak salgılanmaktadır (Habib ve ark., 2012; Drucker, 2005). Oksintomodulin salgısı ince bağırsakta lipidlerin hidrolizi sonucu artan yağ asitleri ile uyarılmaktadır. Oksintomodulin düzeyleri besin alımından sonra yaklaşık 30 dakika içinde yükselir (Huda Ve ark., 2006). Oksintomodulin, vücuttaki spesifik reseptörlere, özellikle de GLP-1 reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptörlere bağlandıktan sonra oksintomodulin, fizyolojik etkilerine aracılık eden çeşitli sinyal basamaklarını başlatmaktadır. Oksintomodulin, merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki reseptörlerle etkileşime girerek açlık sinyallerini bastırır ve tokluk hissini artırarak iştah düzenlenmesinde rol oynar. Gastrointestinal sistemdeki reseptörlerle etkileşimi yoluyla ise oksintomodulin mide asidi ve pankreas ekzokrin sekresyonunu azaltmakta ve gastrik boşalmayı

yavaşlatmaktadır (Bataille ve ark., 1981). Oksintomodulin, GLP-1 reseptörleri aracılığıyla, glukozu bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyarır. Bu insülinotropik etki, plazma glukoz seviyelerinin korunmasına ve dokulara glukoz alımına yardımcı olur (Du ve ark., 2012). Periferik dokulardaki reseptörler sayesinde de oksintomodulin insülin duyarlılığını artırarak dokularda glukoz kullanımına ve metabolik dengenin düzenlenmesine katkıda bulunur (Parlevliet ve ark., 2008).

Proglukagon geninden türetilen bir hormon olan oksintomodulin, çeşitli fizyolojik faktörler üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle obezite ile ilgili araştırmalara konu olmaktadır. Araştırmalar, sağlıklı bireylerde oksintomodulinin iştahı ve alınan gıda miktarını %19.3 oranında azalttığını, obez bireylerde ise 4 haftada vücut ağırlığını 2.3 kg azalttığını ortaya koymuştur (Cohen ve ark., 2003; Wynne ve ark., 2005). Oksintomodulinin metabolizma üzerindeki etkileri obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar için terapötik bir hedef olma potansiyelini vurgulamaktadır.

2.4. Amilin

Adacık amiloid polipeptiti adı ile de bilinen amilin, pankreas beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanır. Amilinin plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 13 dakikadır. Amilin 37 amino asitten oluşan bir peptittir. Amilin biyoaktivitesini translasyon sonrası gerçekleşen modifikasyon sayesinde göstermektedir. Bu modifikasyon 2. ve 7. sistein amino asit kalıntıları arasında kurulan disülfid bağıdır. Amilin, etkilerini amilin reseptörü ve kalsitonin reseptörü gibi spesifik reseptörler aracılığıyla gösterir. Amilin'in bu reseptörlere bağlanması, fizyolojik fonksiyonlarını düzenler. Amilin, merkezi sinir sistemindeki, özellikle de beynin postrema bölgesi olarak bilinen bölgesindeki spesifik reseptörler üzerinde etki gösterir. Bu reseptörlerin aktivasyonu beyin sapına, iştahın düzenlenmesi, tokluk sinyali ve yemeğin sonlandırılmasıyla ilgili sinyaller gönderir. Amilin, leptin ve insülin gibi metabolik düzenlemede yer alan diğer hormonlar ve nöropeptitlerle etkileşime girer. Bu sayede amilin, gıda alımı, enerji dengesi ve glukoz homeostazının düzenlenmesine yardımcı olur. Öte yandan glukagon salgılanmasını inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar ve glisemik kontrolü iyileştirir (Hay, 2017).

Amilin; besin alımı, enerji harcaması ve vücut ağırlığının kontrolüne fizyolojik olarak katkıda bulunmaktadır. Literatürde obez bireylerde amilin seviyesinin yükseldiğine dair kanıtlar mevcuttur. Plazma amilin düzeyleri obez

bireylerde sağlıklı kontrolle göre yaklaşık iki katına kadar çıkabilmektedir. (Ludvik ve ark., 2003).

Amilin, beyindeki nörotransmitter salınımını ve nörotransmitter reseptör aktivitesini etkileyerek nöronal sinyalleşmeyi ve sinaptik iletimi etkiler. Bu nörokimyasal eylemler amilin'in iştah düzenlemesi ve tokluk sinyali üzerindeki etkilerine katkıda bulunur. Amilin, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve büyüme hormonu sinyalleşmesi dahil olmak üzere birçok endokrin yolla etkileşime girmektedir (Hay ve ark., 2015).

2.5. Kolesistokinin

Kolesistokinin, ince bağırsağın nöroendokrin I hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan bir peptid hormondur. Kolesistokinin salınımındaki başlıca uyarıcılar diyet ile alınan lipitler ve proteinlerdir. Bu hormonun bilinen en eski fizyolojik etkileri arasında safra kesesi kasılmasının ve pankreasın ekzokrin salgısının uyarılması yer alır. Bu hormonun diğer bir fizyolojik etkisi ise gastrik boşalmanın yavaşlatılması, besinlerin ince bağırsağa geçiş hızının optimum sindirim ve emilimi sağlayacak şekilde ayarlanmasıdır. Kolesistokinin'in iştah üzerindeki etkisine, tip 1 kolesistokinin reseptörü (CCK1R) olarak tanımlanan A sınıfı G protein-bağlı reseptör (GPCR) aracılık eder (Smith ve Gibbs, 1985). Bu reseptörler, üst bağırsak duvarında bulunan nöronlarda bulunur (Owyang ve Heldsinger, 2011). Bu nöronlar daha sonra iştahın düzenlenmesinde rol oynayan merkezi sinir sistemi çekirdeklerini etkiler. Kolesistokinin ayrıca tip 2 kolesistokinin reseptörü (CCK2R) olarak tanımlanan reseptöre de yüksek afiniteyle bağlanır (Harikumar ve ark., 2005; Dong ve ark., 2005). CCK2R'leri esas olarak beyinde mevcuttur (Dong ve ark., 2005). CCK2R bağlanan kolesistokinin beyinde kaygı yönetimini, ağrı algısını ve hafızayı düzenlemektedir. Kolesistokinin etkisini obezite, inhibe etmektedir. Yüksek yağlı diyetlerin tüketimi, CCK-1R'nin ekspresyonunun azaltırken plazma ghrelin düzeylerini artırmaktadır (Okonkwo ve ark., 2023).

2.6. Gastrik İnhibitör Polipeptit (GIP)

Gastrik inhibitör polipeptit (GIP), inkretin hormon ailesinin bir parçası olan 42 amino asitli bir peptid hormondur. GIP, glukoz metabolizmasının ve insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. GIP besinlerin, özellikle glukoz ve lipitlerin varlığına yanıt olarak ince bağırsağın K hücrelerinden salgılanır (Buhmann, 2014).

Salgılandıktan sonra GIP, insülin salgılanmasını uyarmak için pankreasın beta hücrelerine etki eder. Bu sayede glukozun hücreler tarafından, özellikle kas ve adipositler tarafından alınımı sağlayarak ve karaciğer tarafından glukoz üretimini engelleyerek kan glukoz seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olur (Buhmann, 2014). GIP'nin insülin sekresyonundaki rolünün yanı sıra lipit metabolizması üzerinde de etkileri vardır. Lipitlerin adipositlerde depolanmasına ve lipolizi azaltarak plazma lipit seviyelerinin düzenlenmesine katkıda bulunur (Miyawaki, 2002).

GIP tek başına gıda alımı üzerine bir etki göstermemesine rağmen GLP-1 ile birlikte gıda alımını kontrol etmektedir (Buhmann, 2014). GIP lipit metabolizması üzerindeki etkileri sebebiyle obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda obez bireylerde GIP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (Creutzfeldt ve ark., 1978; Salera ve ark., 1982).

2.7. Peptit Tirozin Tirozin (PYY)

PYY, ilk olarak domuzun üst ince bağırsağından 36 amino asitlik bir peptit olarak izole edilmiştir (Suzuki, ve ark., 2011; Tatemoto ve Mutt, 1980). PYY, distal bağırsağın L hücreleri tarafından salgınır. PYY'nin dolaşımda bulunan iki formu vardır: PYY (1–36) ve PYY (3–36). Dolaşımdaki ana form olan PYY (3-36), dipeptidil-peptidaz IV (DPPIV) enzimi tarafından PYY'den (1-36) N-terminal Tirozin-Prolin kalıntılarının bölünmesiyle üretilir (Suzuki, ve ark., 2011; Eberlein ve ark., 1989). PYY (1-36) tüm Y reseptörlerine afiniteye sahipken, PYY (3-36) en yüksek afiniteyle hipotalamik Y2 reseptörüne bağlanarak gıda alımını baskılar. Dolaşımdaki PYY konsantrasyonları açlık durumunda düşüktür ve yemekten sonra hızla yükselir, 1-2 saatte zirve yapar ve birkaç saat boyunca yüksek kalır (Suzuki ve ark., 2011; Adrian ve ark., 1985). Yağlı öğün tüketimi, benzer kalori içeriğine sahip karbonhidrat veya proteinli öğünlerin tüketilmesiyle gözlemlenenden daha fazla PYY salgınımına neden olur (Adrian ve ark., 1985). Periferik PYY uygulaması, sıçanlarda gıda alımında ve vücut ağırlığı artışında azalma göstermektedir. Hem zayıf hem de obez insanlarda intravenöz PYY enjeksiyonu iştahı ve gıda alımını azaltır (Batterham ve ark., 2002), bu da leptinden farklı olarak PYY duyarlılığının obez kişilerde korunduğunu düşündürmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalığı ve steatore gibi gastrointestinal bozuklukları olan hastalarda PYY düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (Adrian ve ark., 1986). PYY, besin alımı üzerindeki etkisine ek olarak enerji harcamasını düzenleyebilir (Sloth ve ark., 2007), mide

boşalmasını geciktirebilir ve asit sekresyonunu azaltabilir. Obez bireylerde dolaşımdaki PYY düzeyleri düşüktür (Sloth ve ark., 2007; Bartolome ve ark., 2002) ve anoreksiya nervoza hastalarında PYY düzeylerinin kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Misra ve ark., 2006). Obez ve zayıf kişilerde dolaşımdaki PYY düzeylerine ilişkin çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (Kim ve ark., 2005; Pfluger ve ark., 2007). Bununla birlikte, obez kişilerde PYY'de postprandiyal artış gözlenmektedir, bu da PYY'nin bozulmuş tokluk ile ilişkisini düşündürmektedir (Ashby ve Bloom, 2007).

PYY' nin (3-36) anorektik etkilerine merkezi olarak ARC'deki doğrudan bir etki yoluyla, vagus ve beyin sapını içeren dolaylı bir etki yoluyla veya her iki yolun bir kombinasyonu yoluyla aracılık edilebilir. PYY'nin (3-36) periferik uygulanması, ARC'de c-fos ekspresyonunu (nöronal aktivasyonun bir belirteci) artırır ve PYY'nin (3-36) ARC'ye doğrudan enjeksiyonu, gıda alımını engeller. Periferik PYY (3-36) uygulamasının anorektik etkisi, Y2 reseptörü olmayan farelerde bloke edildiğinden ve bir Y2 reseptörü seçici agonistinin intraarkuat enjeksiyonu da gıda alımını azalttığından, bu etkiye büyük ihtimalle Y2 reseptörü aracılık etmektedir (Batterham ve ark., 2002). Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen (Halatchey ve Cone, 2005), PYY'nin gıda alımı üzerindeki etkilerine ilişkin vagal-beyin sapı sinyallemesinin önemi, sıçanlarda iki taraflı subdiyafragmatik vagotomi ve beyin sapı hipotalamik yolun kesilmesinin periferik PYY uygulamasının anorektik etkisini ortadan kaldırdığının gözlemlenmesiyle olduğu ileri sürülmektedir (Abbot ve ark., 2005; Koda ve ark., 2005). Periferik ve intra-arkuat PYY (3-36) uygulamasının aksine, PYY (3-36), doğrudan beynin üçüncü ventrikülüne (Morley ve ark., 1985) veya doğrudan paraventriküler çekirdeğe (PVN) uygulandığında gıda alımında artışa neden olur (Stanley ve ark., 1985). Görünüşte kafa karıştırıcı olan bu gözlem, bu tür etkilere, Y1 reseptörü ve Y5 reseptörleri üzerindeki bir etki yoluyla CNS tarafından dağıtılan peptit NPY'nin endojen olarak aracılık edebileceği dikkate alınarak açıklanabilir (Kanatani ve ark., 2000).

PYY ayrıca beynin hipotalamus ve beyin sapı dışındaki bölgelerinde de etkili olabilir. Batterham ve arkadaşları, PYY (3-36) infüzyonunun, fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeyi kullanarak kortikolimbik ve yüksek kortikal nöral aktiviteyi modüle ettiğini öne sürmüştür (Batterham ve ark., 2007).

Yemek sonrası durumu taklit etmek için tasarlanan dolaşımdaki yüksek PYY (3-36) koşulları, frontal korteksdeki nöral aktivitedeki değişiklikleri ve sonraki beslenme davranışını öngördüğü tespit edilmiştir. Buna karşılık, hipotalamik aktivasyon, dolaşımdaki düşük PYY koşulları altında gıda alımıyla korele olduğu bildirilmiştir.

2.8. Pankreas Polipeptiti (PP)

PP, pankreasın Langerhans adacıklarındaki PP hücrelerinden salgılanır. PP'nin doğrudan beyin sapı ve hipotalamustaki Y4 reseptörü yoluyla gıda alımını azalttığı görülmüştür. PP'nin anorektik etkileri kemirgenlerde vagotomi ile ortadan kaldırılmıştır, bu da PP'nin gıda alımını azaltmak için vagus siniri yoluyla da etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Suzuki ve ark., 2011; Asakawa ve ark., 2003). Periferik PP uygulamasında gözlemlenen anorektik etkilerin aksine, merkezi uygulaması gıda alımını uyarır (Clark ve ark., 1984). Bu farklı etkiler, farklı reseptör popülasyonlarının aktivasyonu ile açıklanabilir, ancak kesin mekanizma henüz açık değildir.

Dolaşımdaki PP konsantrasyonları yemekten sonra kalori yüküyle orantılı olarak artar. Zayıf ve obez insanlar arasında dolaşımdaki PP seviyelerinde bildirilen farklılıklar çelişkili olmasına rağmen (Jorde ve Burhol, 1984; Wisen ve ark., 1992), bazı çalışmalar obez kişilerde seviyelerin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (Glaser ve ark., 1988; Lassmann ve ark., 1980). Anoreksiyada test yemeğinden sonra PP düzeyleri yükselir (Uhe ve ark., 1992). Prader-Willi sendromlu (PWS) hastaların, yaş ve kiloları eşleştirilmiş kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında hem bazal hem de postprandiyal olarak PP salınımında azalma gösterdiği rapor edilmiştir (Zipf ve ark., 1983).

PP'nin anorektik etkileri bir dizi deneysel modelde gösterilmiştir. Farelerde PP'nin akut ve kronik periferik uygulaması gıda alımını azaltır (Morley ve ark., 1985; Glaser ve ark., 1988). Leptin eksikliği olan ob/ob farelerinde tekrarlanan intraperitoneal PP enjeksiyonu vücut ağırlığı artışı azalttığı ve insülin direncini ve hiperlipidemiye iyileştirdiği gösterilmiştir (Asakawa ve ark., 2003). Ayrıca, PP'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerin zayıf ve vahşi tip kontrollerle karşılaştırıldığında daha az gıda alımı sergilediği bildirilmiştir (Ueno ve ark., 1999). Normal kilolu insan deneklerde PP'nin intravenöz infüzyonu, 24 saatlik gıda alımında %25'lik bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Batterham ve ark., 2003). Ayrıca PWS'li gönüllülere günde iki kez PP infüzyonu, gıda alımında %12'lik bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (Berntson ve ark., 1993).

3. OBEZİTEDE DEĞİŞEN BAĞIRSAK HORMONU DÜZEYLERİ

Obezitenin birçok hormonun sentezini etkilediği bilinmektedir. Uzun etkili periferik sinyallerdeki kusurlar, leptin genindeki veya leptin reseptöründeki mutasyonlara bağlı olabilir. Bu durum sınırlı sayıda hastada gözlemlenmiştir (Farooqi ve O’Rahilly, 2014). Leptin eksikliği, rekombinant insan leptinin günlük deri altı enjeksiyonu ile tamamen tedavi edilebilir. Fakat, obez hastaların çoğunda dolaşımdaki leptin düzeyleri yüksektir ve bu hastalarda rekombinant leptin uygulaması, leptin direnci nedeniyle vücut ağırlığını ve gıda alımını azaltmada başarısız olmuştur (Heymsfield ve ark., 1999). Leptin direnci obezitenin korunmasına katkıda bulunur. Leptin direncinin altında potansiyel olarak yatan çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır; bunlar arasında kan beyin bariyeri boyunca taşınmadaki değişiklikler, endoplazmatik retikulum stresi ve bozulmuş leptin reseptör fonksiyonu ve STAT3 sinyalleme yer almaktadır (Ye ve ark., 2018). Yaşlı farelerde yapılan yeni bir çalışmada leptin duyarlılığını arttıran celastrolün duyarlılığı geri getirdiğini ve yağ kütlelerinde ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğunu gösterdi, ancak genç farelerde aynı etki görülmemiştir (Chellappa ve ark., 2019). Ek olarak vagal afferent yol, bağırsak hormonlarının algılanması yoluyla besin içeriğinin bağırsaktan beyne iletilmesinde önemli bir rol oynar (Lartigue ve ark., 2016). De Lartigue ve arkadaşları, vagal afferent yoldaki leptin direncinin hiperfajiye neden olduğunu ve bunun da obezitenin başlangıcına katkıda bulunduğunu bulmuşlardır (Lartigue ve ark., 2014). Doyma sinyallerini ileten gastrik vagal afferentlerin duyarlılığı yüksek yağlı diyetin (YYD)'nin neden olduğu obez farelerde azaldığı gösterilmiştir. Zayıf farelerin aksine, gastrik epitelyal hücrelerden salınan leptin, YYD'nin indüklediği obez farelerde vagal afferentlerin mekanik uyarılara tepkisini daha da inhibe ederek durumu kötüleştirdiği bildirilmiştir (Kentish ve ark., 2013).

Obezite ayrıca bağırsak hormonlarının kısa süreli yemekle ilgili sinyallerini de değiştirir. Obez hastalarda bağırsak hormon dengesindeki değişiklikler hiperfajiye katkıda bulunabilir.

Obezite, metabolik sendrom ve bunlarla ilişkili kardiyovasküler hastalık ve diyabet risk faktörleri, coğrafi konumdan bağımsız olarak modern ekonomilerin karşı karşıya olduğu en önemli sağlık sorunları arasındadır. Son çalışmalar, enerji homeostazisinin bir dizi karmaşık yolla korunduğunu ortaya çıkardı. Obezite cerrahisini takiben gözlemlenen sürekli kilo kaybında çeşitli

bağırsak hormonlarının rol oynadığı düşünülmektedir; dolayısıyla bağırsak hormonu türevi tedavilerin uygulanmasıyla obezite cerrahisini taklit etmek, obezite için umut verici bir tedavi sunabilir. Obezite tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde bağırsak hormonlarının iştahın düzenlenmesindeki rolünün daha iyi anlaşılması gerekmektedir

KAYNAKÇA

- Abbott, C.R., Monteiro, M., Small, C.J., Sajedi, A., Smith, K.L., Parkinson, J.R., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2005). The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY (3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Research*. 1044(1), 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.03.011>
- Adrian, T.E., Ferri, G.L., Bacarese-Hamilton, A.J., Fuessl, H.S., Polak, J.M. & Bloom, S.R. (1985). Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 89(5), 1070–1077. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90211-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90211-2)
- Adrian, T.E., Savage, A.P., Bacarese-Hamilton, A.J., Wolfe, K., Besterman, H.S. & Bloom, S.R. (1986). Peptide YY abnormalities in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 90(2), 379–384. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90936-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90936-4)
- Asakawa, A., Inui, A., Yuzuriha, H., Ueno, N., Katsuura, G., Fujimiya, M., Fujino, M.A., Nijjima, A., Meguid, M.M. & Kasuga, M. (2003). Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 124(5), 1325–1336. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00216-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00216-6)
- Ashby, D. & Bloom, S.R. (2007). Recent progress in PYY research--an update report for 8th NPY meeting. *Peptides*. 28(2), 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2006.10.019>
- Balthasar, N., Coppari, R., McMinn, J., Liu, S.M., Lee, C.E., Tang, V., Kenny, C.D., McGovern, R.A., Chua, S.C., Jr, Elmquist, J.K. & Lowell, B.B. (2004). Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*. 42(6), 983–991. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.004>
- Alvarez Bartolomé, M., Borque, M., Martínez-Sarmiento, J., Aparicio, E., Hernández, C., Cabrerizo, L. & Fernández-Represa, J.A. (2002). Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obesity Surgery*. 12(3), 324–327. <https://doi.org/10.1381/096089202321088084>

- Bataille, D., Gespach, C., Coudray, A.M. & Rosselin, G. (1981). 'Enteroglucagon': A specific effect on gastric glands isolated from the rat fundus. Evidence for an 'oxyntomodulin' action. *Bioscience Reports*. 1, 151–155 <https://doi.org/10.1007/BF01117012>
- Batterham, R.L., Le Roux, C.W., Cohen, M.A., Park, A.J., Ellis, S.M., Patterson, M., Frost, G.S., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2003). Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(8), 3989–3992. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030630>
- Batterham, R., Cowley, M., Small, C., Herzog, H., Cohen, M.A., Dakinet C.L. et al. (2002). Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*. 418, 650–654. <https://doi.org/10.1038/nature00887>
- Batterham, R.L., Fytche, D.H., Rosenthal, J.M., Zelaya, F.O., Barker, G.J., Withers, D.J. & Williams, S.C. (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 450(7166), 106–109. <https://doi.org/10.1038/nature06212>
- Berntson, G.G., Zipf, W.B., O'Dorisio, T.M., Hoffman, J.A. & Chance, R.E. (1993). Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 14(3), 497–503. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(93\)90138-7](https://doi.org/10.1016/0196-9781(93)90138-7)
- Buhmann, H., le Roux, C.W. & Bueter, M. (2014). The gut-brain axis in obesity. Best practice & research. *Clinical Gastroenterology*. 28(4), 559–571. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.003>
- Chellappa, K., Perron, I.J., Naidoo, N. & Baur, J.A. (2019). The leptin sensitizer celastrol reduces age-associated obesity and modulates behavioral rhythms. *Aging Cell*. 18(3), e12874. <https://doi.org/10.1111/accel.12874>
- Cheung, C.K. & Wu, J.C. (2013). Role of ghrelin in the pathophysiology of gastrointestinal disease. *Gut and Liver*. 7(5), 505–512. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.5.505>
- Clark, J.T., Kalra, P.S., Crowley, W.R. & Kalra, S.P. (1984). Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*. 115(1), 427–429. <https://doi.org/10.1210/endo-115-1-427>
- Cohen, M.A., Ellis, S.M., Le Roux, C.W., Batterham, R.L., Park, A., Patterson, M., Frost, G.S., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2003). Oxyntomodulin

- suppresses appetite and reduces food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 88(10), 4696–4701. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030421>
- Cohen, P., Zhao, C., Cai, X., Montez, J.M., Rohani, S.C., Feinstein, P., Mombaerts, P. & Friedman, J.M. (2001). Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 108(8), 1113–1121. <https://doi.org/10.1172/JCI13914>
- Creutzfeldt, W., Ebert, R., Willms, B., Frerichs, H. & Brown, J.C. (1978). Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. 14(1), 15–24. <https://doi.org/10.1007/BF00429703>
- Cui, H., López, M. & Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature Reviews, Endocrinology*. 13(6), 338–351. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>
- Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E. & Weigle, D.S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 50(8), 1714–1719. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1714>
- de Lartigue, G. & Diepenbroek, C. (2016). Novel developments in vagal afferent nutrient sensing and its role in energy homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology*. 31, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.08.007>
- de Lartigue, G., Ronveaux, C.C. & Raybould, H.E. (2014). Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity. *Molecular Metabolism*. 3(6), 595–607. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.06.003>
- Deloose, E., Verbeure, W., Depoortere, I. & Tack, J. (2019). Motilin: From gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nature Reviews, Endocrinology*. 15(4), 238–250. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0155-0>
- Dhillon, H., Zigman, J. M., Ye, C., Lee, C.E., McGovern, R.A., Tang, V., Kenny, C.D., Christiansen, L.M., White, R.D., Edelman, E.A., Coppari, R., Balthasar, N., Cowley, M. A., Chua, S., Jr Elmquist, J.K. & Lowell, B.B. (2006). Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this

- action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron*. 49(2), 191–203. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.12.021>
- Drucker ,D.J. (2005). Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature clinical practice. Endocrinology & Metabolism*. 1(1), 22–31. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0017>
- Drucker, D.J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*. 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Drucker, D.J., Philippe, J., Mojsov, S., Chick, W.L. & Habener, J.F. (1987). Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 84(10), 3434–3438. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.10.3434>
- Du, X., Kosinski, J.R., Lao, J., Shen, X., Petrov, A., Chicchi, G.G., Eiermann, G.J. & Poci, A. (2012). Differential effects of oxyntomodulin and GLP-1 on glucose metabolism. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 303(2), E265–E271. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00142.2012>
- Eberlein, G.A., Eysselein, V.E., Schaeffer, M., Layer, P., Grandt, D., Goebell, H., Niebel, W., Davis, M., Lee, T.D. & Shively, J.E. (1989). A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY(3-36) and PYY(1-36). *Peptides*. 10(4), 797–803. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(89\)90116-2](https://doi.org/10.1016/0196-9781(89)90116-2)
- Farhadipour, M. & Depoortere, I. (2021). The function of gastrointestinal hormones in obesity-implications for the regulation of energy intake. *Nutrients*. 13(6), 1839. <https://doi.org/10.3390/nu13061839>
- Farooqi, I.S. & O'Rahilly, S. (2014). 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. *The Journal of Endocrinology*. 223(1), T63–T70. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0480>
- Foster-Schubert, K.E. & Cummings, D.E. (2006). Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocrine Reviews*. 27(7), 779–793. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0041>
- Glaser, B., Zoghlin, G., Pienta, K. & Vinik, A.I. (1988). Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: Effects of glucose intolerance. *Hormone*

- and Metabolic Research*. 20(5), 288–292. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010817>
- Goldstone, A.P., Patterson, M., Kalingag, N., Ghatei, M.A., Brynes, A. E., Bloom, S.R., Grossman, A.B. & Korbonits, M. (2005). Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(5), 2681–2690. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032209>
- Habib, A.M., Richards, P., Cairns, L.S., Rogers, G.J., Bannon, C.A., Parker, H.E., Morley, T.C., Yeo, G.S., Reimann, F. & Gribble, F.M. (2012). Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry. *Endocrinology*. 153(7), 3054–3065. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2170>
- Halatchev, I.G. & Cone, R.D. (2005). Peripheral administration of PYY(3-36) produces conditioned taste aversion in mice. *Cell Metabolism*. 1(3), 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.02.003>
- Harikumar, K.G., Clain, J., Pinon, D.I., Dong, M. & Miller, L.J. (2005). Distinct molecular mechanisms for agonist peptide binding to types A and B cholecystokinin receptors demonstrated using fluorescence spectroscopy. *The Journal of Biological Chemistry*. 280(2), 1044–1050. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409480200>
- Hay, D.L. (2017). Amylin. *Headache*. 57(2), 89–96. <https://doi.org/10.1111/head.13077>
- Hay, D.L., Chen, S., Lutz, T.A., Parkes, D.G. & Roth, J.D. (2015). Amylin: Pharmacology, physiology, and clinical potential. *Pharmacological Reviews*. 67(3), 564–600. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010629>
- Heymsfield, S.B., Greenberg, A.S., Fujioka, K., Dixon, R.M., Kushner, R., Hunt, T., Lubina, J.A., Patane, J., Self, B., Hunt, P. & McCamish, M. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 282(16), 1568–1575. <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1568>
- Holst, J.J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*. 87(4), 1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>

- Huda, M.S., Wilding, J.P. & Pinkney, J.H. (2006). Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity Reviews*. 7(2), 163–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00245.x>
- Jorde, R. & Burhol, P.G. (1984). Fasting and postprandial plasma pancreatic polypeptide (PP) levels in obesity. *International Journal of Obesity*. 8(5), 393–397.
- Kanatani, A., Mashiko, S., Murai, N., Sugimoto, N., Ito, J., Fukuroda, T., Fukami, T., Morin, N., MacNeil, D.J., van der Ploeg, L.H., Saga, Y., Nishimura, S. & Ihara, M. (2000). Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: Comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology*. 141(3), 1011–1016. <https://doi.org/10.1210/endo.141.3.7387>
- Kentish, S.J., O'Donnell, T.A., Isaacs, N.J., Young, R.L., Li, H., Harrington, A.M., Brierley, S.M., Wittert, G.A., Blackshaw, L.A. & Page, A.J. (2013). Gastric vagal afferent modulation by leptin is influenced by food intake status. *The Journal of Physiology*. 591(7), 1921–1934. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247577>
- Kim, B.J., Carlson, O.D., Jang, H.J., Elahi, D., Berry, C. & Egan, J.M. (2005). Peptide YY is secreted after oral glucose administration in a gender-specific manner. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(12), 6665–6671. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0409>
- Koda, S., Date, Y., Murakami, N., Shimbara, T., Hanada, T., Toshinai, K., Nijjima, A., Furuya, M., Inomata, N., Osuye, K. & Nakazato, M. (2005). The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology*. 146(5), 2369–2375. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1266>
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 402(6762), 656–660. <https://doi.org/10.1038/45230>
- Kojima, M. & Kangawa, K. (2005). Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*. 85(2), 495–522. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2004>

- Kreymann, B., Williams, G., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (1987). Glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man. *Lancet*. 2(8571), 1300–1304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91194-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91194-9)
- Lassmann, V., Vague, P., Vialettes, B. & Simon, M.C. (1980). Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes*. 29(6), 428–430. <https://doi.org/10.2337/diab.29.6.428>
- le Roux, C.W., Patterson, M., Vincent, R.P., Hunt, C., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2005). Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(2), 1068–1071. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1216>
- Ludvik, B., Thomaseth, K., Nolan, J.J., Clodi, M., Prager, R. & Pacini, G. (2003). Inverse relation between amylin and glucagon secretion in healthy and diabetic human subjects. *European Journal of Clinical Investigation*. 33(4), 316–322. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01142.x>
- Maselli, D.B. & Camilleri, M. (2021). Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1307, 171–192. https://doi.org/10.1007/5584_2020_496
- Misra, M., Miller, K.K., Tsai, P., Gallagher, K., Lin, A., Lee, N., Herzog, D.B. & Klibanski, A. (2006). Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 91(3), 1027–1033. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1878>
- Miyawaki, K., Yamada, Y., Ban, N., Ihara, Y., Tsukiyama, K., Zhou, H., et al. (2002). Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Medicine*. 8(7), 738–742. <https://doi.org/10.1038/nm727>
- Morley, J.E., Levine, A.S., Grace, M. & Kneip, J. (1985). Peptide YY (PYY), a potent orexigenic agent. *Brain Research*. 341(1), 200–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91490-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91490-8)
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., et al. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>

- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K. & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 409(6817), 194–198. <https://doi.org/10.1038/35051587>
- Okonkwo, O., Zezoff, D. & Adeyinka, A. (2023). Biochemistry, cholecystokinin. *StatPearls Publishing*.
- Owyang, C. & Heldinger, A. (2011). Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 17(4), 338–348. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.4.338>
- Parlevliet, E.T., Heijboer, A.C., Schröder-van der Elst, J.P., Havekes, L.M., Romijn, J.A., Pijl, H. & Corssmit, E.P. (2008). Oxyntomodulin ameliorates glucose intolerance in mice fed a high-fat diet. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 294(1), E142–E147. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00576.2007>
- Pfluger, P.T., Kampe, J., Castaneda, T.R., Vahl, T., D'Alessio, D.A., Kruthaupt, T., et al. (2007). Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(2), 583–588. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1425>
- Phillips, R.J. & Powley, T.L. (1996). Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake. *The American Journal of Physiology*. 271(3), R766–R769. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.3.R766>
- Rehfeld, J.F. (1998). The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiological Reviews*. 78(4), 1087–1108. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1087>
- Salera, M., Giacomoni, P., Pironi, L., Cornia, G., Capelli, M., Marini, A., Benfenati, F., Miglioli, M. & Barbara, L. (1982). Gastric inhibitory polypeptide release after oral glucose: Relationship to glucose intolerance, diabetes mellitus, and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 55(2), 329–336. <https://doi.org/10.1210/jcem-55-2-329>
- Sato, T., Nakamura, Y., Shiimura, Y., Ohgusu, H., Kangawa, K. & Kojima, M. (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *Journal of Biochemistry*. 151(2), 119–128. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr134>

- Schellekens, H., Dinan, T.G. & Cryan, J.F. (2013). Ghrelin at the interface of obesity and reward. *Vitamins and Hormones*. 91, 285–323. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407766-9.00013-4>
- Sloth, B., Holst, J.J., Flint, A., Gregersen, N.T. & Astrup, A. (2007). Effects of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism*. 292(4), E1062–E1068. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00450.2006>
- Smith, G.P. & Gibbs, J. (1985). The satiety effect of cholecystokinin. Recent progress and current problems. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 448, 417–423. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb29936.x>
- Spiegelman, B.M. & Flier, J.S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 104(4), 531–543. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00240-9)
- Stanley, B.G., Daniel, D.R., Chin, A.S. & Leibowitz, S.F. (1985). Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides*. 6(6), 1205–1211. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(85\)90452-8](https://doi.org/10.1016/0196-9781(85)90452-8)
- Suzuki, K., Jayasena, C.N. & Bloom, S.R. (2011). The gut hormones in appetite regulation. *Journal of Obesity*. 528401. <https://doi.org/10.1155/2011/528401>
- Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C. & Bloom, S.R. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Journal of Endocrine*. 57(5), 359–372. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k10e-077>
- Tatemoto, K. & Mutt, V. (1980). Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature*. 285(5764), 417–418. <https://doi.org/10.1038/285417a0>
- Tschöp, M., Smiley, D.L. & Heiman, M.L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 407(6806), 908–913. <https://doi.org/10.1038/35038090>
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P. A., Devanarayan, V., Ravussin, E. & Heiman, M.L. (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human

- obesity. *Diabetes*. 50(4), 707–709.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
- Ueno, N., Inui, A., Iwamoto, M., Kaga, T., Asakawa, A., Okita, M., Fujimiya, M., Nakajima, Y., Ohmoto, Y., Ohnaka, M., Nakaya, Y., Miyazaki, J.I. & Kasuga, M. (1999). Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology*. 117(6), 1427–1432. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70293-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70293-3)
- Uhe, A.M., Szmukler, G.I., Collier, G.R., Hansky, J., O'Dea, K. & Young, G.P. (1992). Potential regulators of feeding behavior in anorexia nervosa. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 55(1), 28–32. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.1.28>
- von Haehling, S., Morley, J.E. & Anker, S.D. (2012). From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: Update 2012. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 3(4), 213–217. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0089-z>
- Wettergren, A., Schjoldager, B., Mortensen, P.E., Myhre, J., Christiansen, J. & Holst, J.J. (1993). Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Digestive Diseases and Sciences*. 38(4), 665–673. <https://doi.org/10.1007/BF01316798>
- Williams, D.L., Grill, H.J., Cummings, D.E. & Kaplan, J.M. (2006). Overfeeding-induced weight gain suppresses plasma ghrelin levels in rats. *Journal of Endocrinological Investigation*. 29(10), 863–868. <https://doi.org/10.1007/BF03349188>
- Wisén, O., Björvell, H., Cantor, P., Johansson, C. & Theodorsson, E. (1992). Plasma concentrations of regulatory peptides in obesity following modified sham feeding (MSF) and a liquid test meal. *Regulatory Peptides*. 39(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(92\)90007-h](https://doi.org/10.1016/0167-0115(92)90007-h)
- Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86(12), 5992. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8111>
- Wynne, K., Park, A.J., Small, C.J., Patterson, M., Ellis, S.M., Murphy, K.G., Wren, A. M., Frost, G.S., Meeran, K., Ghatei, M.A. & Bloom, S.R. (2005). Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in

- overweight and obese subjects: A double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*. 54(8), 2390–2395. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2390>
- Yang, J., Brown, M.S., Liang, G., Grishin, N.V. & Goldstein, J.L. (2008). Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 132(3), 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.017>
- Ye, Z., Liu, G., Guo, J., & Su, Z. (2018). Hypothalamic endoplasmic reticulum stress as a key mediator of obesity-induced leptin resistance. *Obesity reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 19(6), 770–785. <https://doi.org/10.1111/obr.12673>
- Zipf, W.B., O'Dorisio, T.M., Cataland, S. & Dixon, K. (1983). Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 57(5), 1074–1080. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-5-1074>
- Zorrilla, E.P., Iwasaki, S., Moss, J.A., Chang, J., Otsuji, J., Inoue, K., Meijler, M.M & Janda, K.D. (2006). Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(35), 13226–13231. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605376103>

BÖLÜM 8

EPIGENETİK MEKANİZMALARIN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

Doç. Dr. Sercan ERGÜN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177740>

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. sercanergun@msn.com, Orcid ID: 0000-0002-6733-9848

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem hastalıkları, sindirim sisteminin fonksiyonlarını etkileyerek bireylerin yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürebilen yaygın sağlık sorunlarıdır. Bu hastalıklar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları (örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), kolorektal kanser, peptik ülser, irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) gibi durumlar bulunur. Gastrointestinal hastalıklar, sadece sindirim sistemi fonksiyonlarını değil, aynı zamanda besin emilimi, bağışıklık yanıtı ve genel sağlık durumunu da etkileyebilir. Bu hastalıklar, sık görülen semptomlar (örneğin karın ağrısı, ishal, kabızlık, mide yanması) nedeniyle hastaların günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar ve iş gücü kaybına yol açar. Erken teşhis ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması, bu hastalıkların yönetiminde büyük önem taşır. Ayrıca, epigenetik mekanizmaların bu hastalıklardaki rolünün anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve hastalıkların önlenmesine yönelik önemli fırsatlar sunmaktadır (Greenwood-van Meerveld ve ark., 2017).

Gastrointestinal sistem hastalıklarında epigenetik değişimler, bu hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar. Epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunu DNA diziliminde değişiklik yapmadan düzenleyen süreçlerdir ve DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-kodlayan RNA'lar gibi çeşitli yollarla gerçekleşir. Bu değişimler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser, peptik ülser ve diğer gastrointestinal hastalıkların patogeneğinde anahtar rol oynar. Örneğin, DNA metilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına ve kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine yol açabilirken, belirli mikroRNA'ların anormal ekspresyonu inflamatuvar süreçleri ve hastalık progresyonunu etkileyebilir. Epigenetik değişimlerin anlaşılması, bu hastalıkların erken teşhisi, prognostik değerlendirmesi ve tedavisinde yeni hedeflerin belirlenmesi için büyük önem taşır. Ayrıca, epigenetik değişimlerin geri dönüşümlü olması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır, bu da hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir (Zilbauer ve Kraiczy, 2017).

1. KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanser gelişiminde epigenetik mekanizmalar, tümör oluşumunu ve progresyonunu etkileyen kritik süreçler olarak öne çıkar. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-kodlayan RNA'lar (ncRNA'lar) bu mekanizmalar arasında yer alır. DNA metilasyonu, genellikle tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde gerçekleşen hipermetilasyon

yoluyla bu genlerin ekspresyonunu susturur (Lao ve Grady, 2011). Örneğin, APC, MLH1 ve CDKN2A gibi tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu, hücresel proliferasyon ve apoptoz süreçlerinin bozulmasına neden olarak tümör gelişimine katkıda bulunur (Boland ve ark., 2020). Histon modifikasyonları, histon proteinlerinin asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon gibi değişiklikleriyle kromatin yapısını ve dolayısıyla gen ekspresyonunu düzenler. Histon deasetilaz (HDAC) ve histon metiltransferaz (HMT) gibi enzimlerin anormal aktivitesi, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını teşvik eden genlerin ekspresyonunu artırabilir (Qin ve ark., 2020). Ayrıca, mikroRNA'lar (miRNA) gibi ncRNA'lar, mRNA'nın stabilitesini ve translasyonunu etkileyerek gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. Örneğin, miR-21'in aşırı ekspresyonu, programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) engelleyerek ve hücre proliferasyonunu teşvik ederek kolorektal kanser hücrelerinin büyümesine katkıda bulunur (Vinci ve ark., 2013). Bu epigenetik değişimlerin anlaşılması, kolorektal kanserin erken teşhisinde biyomarker olarak kullanılabilen hedeflerin belirlenmesini ve epigenetik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlar, böylece hastaların prognozunu ve tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirebilir.

2. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) gelişiminde epigenetik mekanizmalar, hastalığın patogenezinde ve ilerleyişinde kritik rol oynar. İBH, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar durumları içerir ve bu hastalıkların gelişiminde DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve non-kodlayan RNA'lar (ncRNA'lar) gibi epigenetik süreçler önemli yer tutar (Loddo ve Romano, 2015). DNA metilasyonu, özellikle inflamasyonla ilişkili genlerin promotör bölgelerinde meydana gelen değişikliklerle, bu genlerin ekspresyonunu düzenler. Örneğin, TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerdeki metilasyon değişiklikleri, inflamatuvar yanıtın şiddetini etkileyebilir (Ventham ve ark., 2016). Histon modifikasyonları, histon proteinlerine eklenen asetil ve metil grupları gibi kimyasal değişikliklerle kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu düzenler. Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri gibi terapötik ajanlar, histon modifikasyonlarını hedef alarak inflamasyonu azaltabilir ve İBH semptomlarını hafifletebilir (Felice ve ark., 2015). Kodlanmayan RNA'lar, özellikle mikroRNA'lar (miRNA'lar), inflamatuvar süreçlerde rol oynayan genlerin post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesinde etkilidir (Chapman ve Pekow, 2015). Örneğin, miR-155 ve

miR-21 gibi miRNA'ların anormal ekspresyonu, inflamatuvar yanıtların kontrolsüz şekilde artmasına ve hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir (Svrcek ve ark., 2013). Bu epigenetik değişimlerin detaylı olarak anlaşılması, İBH'nin erken teşhisi, hastalık progresyonunun izlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Epigenetik tedavi yaklaşımları, bu hastalıkların yönetiminde yeni ve etkili yöntemler sunarak hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

3. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞI

Peptik ülser gelişiminde epigenetik mekanizmalar, özellikle midenin mukozal bariyerinin korunması ve onarımında kritik rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek önemli bir rol oynar. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu, peptik ülserlerin başlıca nedenlerinden biridir ve bu enfeksiyon, epigenetik yollarla gen ekspresyonunu etkileyebilir (Valenzuela ve ark., 2015). *H. pylori*, mide epitel hücrelerinde DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere neden olarak, hücre döngüsünü düzenleyen ve apoptozu kontrol eden genlerin susturulmasına yol açabilir. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu, hücre proliferasyonunu ve inflamatuvar yanıtları artırarak ülser oluşumunu teşvik edebilir (Muhammad ve ark., 2019). Histon modifikasyonları, kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunu etkileyebilir; örneğin, histon deasetilaz (HDAC) aktivitesindeki değişiklikler, inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak mukoza hasarına neden olabilir (Ding ve ark., 2020). Kodlanmayan RNA'lar, özellikle miRNA'lar, peptik ülser patogeneğinde önemli rol oynar. *H. pylori* enfeksiyonu, miRNA ekspresyonunu değiştirerek, inflamatuvar yanıtları düzenleyen genlerin post-transkripsiyonel kontrolünü etkileyebilir. Örneğin, miR-155'in aşırı ekspresyonu, inflamasyonu artırarak ve mukoza iyileşmesini engelleyerek ülser gelişimine katkıda bulunabilir (Pathak ve ark., 2015). Epigenetik değişikliklerin anlaşılması, peptik ülserlerin erken teşhisinde ve *H. pylori* enfeksiyonuna yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yeni yollar açarak, hastalığın yönetimini ve tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

4. KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer hastalıklarında epigenetik mekanizmalar, karaciğer hücrelerinin (hepatositlerin) fonksiyonunu ve hastalık progresyonunu etkileyen kritik düzenleyici süreçler olarak önemli bir rol oynar. Karaciğer hastalıkları arasında hepatit, karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC)

gibi durumlar bulunur ve bu hastalıkların gelişiminde DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve ncRNA'lar gibi epigenetik mekanizmalar etkili olur (Chen ve ark., 2020). Kronik hepatit B ve C enfeksiyonları gibi viral enfeksiyonlar, karaciğer hücrelerinde DNA metilasyon paternlerini değiştirerek tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına ve hücre proliferasyonunun artmasına yol açabilir. Örneğin, RASSF1A ve p16INK4a gibi tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerindeki hipermetilasyon, karaciğer kanseri gelişimine katkıda bulunabilir (Atta ve ark., 2016). Histon modifikasyonları, özellikle histon asetilasyonu ve metilasyonu, kromatin yapısını düzenleyerek gen ekspresyonunu kontrol eder. Histon deasetilaz (HDAC) ve histon metiltransferaz (HMT) enzimlerinin dengesiz aktivitesi, karaciğer fibrozisi ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarında fibrotik genlerin ekspresyonunu artırabilir (Chai ve ark., 2021). Ek olarak, miRNA'lar, mRNA'nın stabilitesini ve translasyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek, hepatositlerin fonksiyonlarını ve hastalık yanıtlarını etkiler. Örneğin, miR-122'nin düşük ekspresyonu, HCC gelişiminde yaygın olarak görülür ve karaciğer kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını teşvik edebilir (Jin ve ark., 2017). Bu epigenetik değişikliklerin derinlemesine anlaşılması, karaciğer hastalıklarının erken teşhisi, izlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Epigenetik tedavi yaklaşımları, bu hastalıkların yönetiminde yeni ve etkili yöntemler sunarak hastaların prognozunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir.

Gastrointestinal hastalıklarda epigenetik mekanizmalar, hastalıkların patogenezinde ve potansiyel tedavi stratejilerinde kritik bir rol oynar. Bu alandaki araştırmalar, yeni biyomarkerlar ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKÇA

- Atta, M.M., El-Mahdy, M.M., Badawy, O.E., Gohar, N.M. & El-Houseini, M.E. (2016). Tumor suppressor genes (P16 and RASSF1A) hypermethylation in hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C patients. *Medical Journal of Cairo University*. 84, 33–62. <https://doi.org/10.21608/mjcu.2016.001234>
- Boland, C.R., Goel, A. & Patel, G. (2020). The genetic and epigenetic landscape of early-onset colorectal cancer. *Colorectal Cancer*. 9(3), CRC23. <https://doi.org/10.2217/crc-2020-0001>
- Cai, Q., Guo, P., Sun, W., Yu, L. & Zhu, X. (2021). Mechanism and therapeutic opportunities of histone modifications in chronic liver disease. *Frontiers in Pharmacology*. 12, 784591. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.784591>
- Chapman, C.G. & Pekow, J. (2015). The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: A review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 8(1), 4-22. <https://doi.org/10.1177/1756283X14565256>
- Chen, L., Zheng, X., Zhang, C. & Han, Q. (2020). The effects of epigenetic modification on the occurrence and progression of liver diseases and the involved mechanism. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 14(4), 259–270. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1732489>
- Ding, S.Z., Smith, M.F., Goldberg, J.B. & Lamont, J.T. (2010). *Helicobacter pylori*-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. *PloS One*. 5(4), e9875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009875>
- Felice,, C., Lunghi, B., Stasi, E., Sponziello, M., Delle Fave, G. & Pallone, F. (2015). Selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 41(1), 26–38. <https://doi.org/10.1111/apt.13023>
- Greenwood-van Meerveld, B., Johnson, A.C. & Grundy, D. (2017). Gastrointestinal physiology and function. *Gastrointestinal pharmacology*. 1–16. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56369-6_1
- Jin, Y., Wang, H., Han, J., Luo, D., Sun, Z. & Chen, Y. (2017). MiR-122 inhibits epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma

- by targeting Snail1 and Snail2 and suppressing WNT/ β -cadherin signaling pathway. *Experimental Cell Research*. 360(2), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.02.011>
- Lao, V.V. & Grady, W.M. (2011). Epigenetics and colorectal cancer. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 8(12), 686–700. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.173>
- Loddo, I. & Romano, C. (2015). Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 6, 159896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00159>
- Muhammad, J.S., Eladl, M.A. & Khoder, G. (2019). *Helicobacter pylori*-induced DNA methylation as an epigenetic modulator of gastric cancer: Recent outcomes and future direction. *Pathogens*. 8(1), 23. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010023>
- Pathak, S., Pandey, R.K. & Bhaskar, A. (2015). MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*. 47(5), e164–e164. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.106>
- Qin, J., Xie, Y., Wang, J. & Yang, S. (2020). Histone modifications and their role in colorectal cancer. *Pathology & Oncology Research*. 26, 2023–2033. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00792-3>
- Svrcek, M., Marisa, L., Missiaglia, E. & Laurent-Puig, P. (2013). Overexpression of microRNAs-155 and 21 targeting mismatch repair proteins in inflammatory bowel diseases. *Carcinogenesis*. 34(4), 828–834. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt033>
- Valenzuela, M.A., Canales, J., Corvalan, A.H. & Quest, A.F.G. (2015). *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 21(45), 12742 <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12742>
- Ventham, N., Kennedy, N.A., Adams, A.T. & Nimmo, E.R. (2016). Integrative epigenome-wide analysis demonstrates that DNA methylation may mediate genetic risk in inflammatory bowel disease. *Nature communications*. 7(1), 13507. <https://doi.org/10.1038/ncomms13507>
- Vinci, S., Gelmini, S. & Pazzagli, M. (2013). Genetic and epigenetic factors in regulation of microRNA in colorectal cancers. *Methods*. 59(1), 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.06.012>

Zilbauer, M. & Kraiczy, J. (2017). Epigenetics in gastrointestinal health and disease: spotlight on DNA methylation in the intestinal epithelium. Intestinal microbiome: Functional aspects in health and disease. *Disease*. 88, 35–44. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56369-6_3

BÖLÜM 9

YAŞLANMA VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Doç. Dr. Mahcube ÇUBUKÇU¹

Doç. Dr. Nur ŞİMŞEK YURT²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177756>

¹Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.
mahcube.cubukcu@samsun.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-4799-6848

²Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Samsun, Türkiye.
nursimsekyurt@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6585-9663

GİRİŞ

Yaşlanma, yaşam süresiyle doğrudan bağlantılı olan ve yaşa bağlı çok sayıda biyolojik ve genetik değişimin aracılık ettiği fizyolojik bir süreçtir (Li ve ark., 2021). Teknolojik ve bilimsel gelişmelerle birlikte erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki yenilikler sayesinde hastalıklara bağlı ölümler azalmakta, beklenen yaşam süresi ise uzamaktadır. Ülkemizde 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfusun toplam nüfus içerisindeki oranı 2017'de %8.5 iken, 2022'de %9.9'a yükselmiştir (TUIK, 2023). Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında küresel nüfusun yaklaşık %12'sinin 60 yaş ve üzerinde olduğunu, 2050'de bu değer yaklaşık ikiye katlanarak %22'ye yükseleceğini açıklamıştır (WHO, 2022). Kardiyovasküler bozukluklar, solunum sistemi hastalıkları, artrit, kanser ve gastrointestinal hastalıklar da dahil olmak üzere birçok kronik hastalığın prevalansı yaşlı popülasyonda oldukça yüksektir. Bu durum önemli bir morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyeti kaynağını temsil etmektedir (Soenen ve ark., 2016).

Gastrointestinal sistemin normal işleyişi; besinlerin ve ilaçların emilimi, yutulan patojenlere karşı koruma ve buna bağlı olarak sağlığın korunması için temel özellikler taşır. Çevresel faktörler ve yutulan patojenlerle birincil ve aynı zamanda en büyük temas alanını gastrointestinal sistem oluşturur. Bu nedenle, yaş ilerlemesiyle sindirim aktivitesinde ortaya çıkan, fizyolojik yaşlanma olgusunun bir parçası olan ve belirli hastalıklarla ilgisi olmayan "normal" değişiklikleri tanımlamak önemlidir (Grassi ve ark., 2011). Bu bölümde, gastrointestinal fizyolojide yaşa bağlı değişiklikler ele alınacaktır.

1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM MOTİLİTESİ

Sindirilen gıdanın sindirim sistemi boyunca hareketini sağlayan gastrointestinal hareketlilik yaşa bağlı değişikliklere uğrar. Yaşlanma, gastrointestinal sistemde besin geçişini sağlayan organların her birinde motiliteyi değişen derecelerde azaltır (Dumic ve ark., 2019). Özofagusta yaşlanma, fonksiyonel peristaltizmde azalmaya, alt özofagus sfinkter fonksiyonunda bozulmaya ve özofagus direncinde artışa yol açarak disfaji gelişmesine katkıda bulunur (Besanko ve ark., 2011). 65-94 yaş grubunda toplumda yaşayan bireyler için disfaji prevalansı %37.6 olarak bildirilirken (Sura ve ark., 2012), evde bakım alan yaşlılarda disfaji görülme sıklığı %44.6 olarak saptanmıştır (Şimşek ve ark., 2023). Disfaji, yetersiz beslenme ve pnömoni başta olmak üzere olumsuz pek çok sağlık problemi ile ilişkilidir (Baltacı ve ark., 2022). Özofagusun kendi içindeki mekanik tıkanıklıktan

(striktür, tümör) veya çevre dokulardan gelen baskılar (damarsal veya mediastinal kitleler) disfaji gelişmesine yol açabilir. Nöromusküler nedenler arasında akalazya, skleroderma veya yaygın özofagus spazmı bulunur. Son olarak inflamatuvar ve enfeksiyöz nedenler (eozinofilik özofajit, kandidiyaz) disfajiye yol açabilir (Dumic ve ark., 2019).

Mide de benzer şekilde yaşın ilerlemesinden çeşitli şekillerde etkilenir. En önemli değişiklik hipoklorhidri veya mide asidi salgısının azalmasıdır (Britton ve McLaughlin, 2013). Kronik atrofik gastrit, yaşlılarda daha yaygındır ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir (Kim ve ark., 2008). Mide ve ince bağırsaktan geçiş süresi, sağlıklı yaşlanmadan etkilenmez. Madsen ve arkadaşları gama kamera tekniği kullanarak belirledikleri mide ve ince bağırsak hareketliliğinin, sağlıklı yaşlı bireylerde (ortalama yaş 81) kontrol grubuyla (ortalama yaş 24) karşılaştırıldığında azalmadığını bildirmiştir. Ek olarak, cinsiyet ve vücut kitle indeksinin mide ve ince bağırsak geçiş süresini etkilemediğini de tespit etmişlerdir (Madsen ve Graff, 2004).

Mide ve ince bağırsaktan farklı olarak kolon geçiş süresi ileri yaşla birlikte önemli ölçüde uzar. Kolon esas olarak suyun yeniden emilmesinden sorumludur ve gecikmiş kolonik hareketlilik sıklıkla konstipasyona neden olur (Kim ve ark., 2017). Kas kasılmasının yetersiz olması feçesteki suyun emilimini artırır. Feçesin katılaşmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda yaşlanmayla birlikte kolondaki miyenterik nöron sayısının azaldığı ve ayrıca anormal görünen miyenterik ganglionlarda orantılı bir artış olduğu bildirilmiştir (Hanani ve ark., 2004). Yaşlılarda kolon geçiş süresinin uzamasına ek olarak, hareket kabiliyetinin azalması, kognitif bozukluklar, komorbidite durumları, polifarmasi (özellikle opioid ve antikolinergik ilaç kullanımı) ve diyet değişiklikleri konstipasyon gelişimine katkıda bulunur (Dumic ve ark., 2019).

2. ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

Periferik sinir sisteminin bir alt bölümü olan enterik sinir sistemi, gastrointestinal motilite ve sekresyonların koordinasyonunda çok önemli bir rol oynar. Beslenme organlarındaki Auerbach miyenterik pleksusunda ve Meissner submukozal pleksusunda birbirine bağlı nöronlardan oluşan enterik sinir sistemi, nöral krest hücrelerinden gelişir ve ilerleyen yaş ile gelişime uğrar (Goldstein ve ark., 2013). Enterik sinir sistemindeki yaşa bağlı değişiklikler, özellikle miyenterik pleksustaki kolinerjik nöronları etkileyen nörodejenerasyonu içerir. Cajal'ın interstisyel hücreleri, otonom sinirler ve bağırsak düz kas hücreleri yaşa bağlı azalma gösterir (Gomez-Pinilla ve ark.,

2011). Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, yaşa bağlı nörodejenerasyon gelişiminde rol oynayan mekanizmalardır (Bitar ve ark., 2011). Yaşlı insanlarda gelişen oksidatif stres, gastrointestinal düz kas tonusunda azalma, ateroskleroz, pulmoner fibrozis ve kanser gibi çok sayıda kronik dejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres ve antioksidan savunmaların bu stres etkenlerini dengelemedeki yetersizliği ileri yaşlarda gözlenir. Dolayısıyla düşük dereceli bir kronik inflamasyon bağırsak ortamından kaynaklanabilir. Bu kronik inflamasyon; kırılgnalık, sarkopeni, diyabet, depresyon gibi sistemik bozukluklar ile Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi merkezi sinir sistemini etkileyen dejeneratif bozukluklarla bağlantılı olabilir (Soenen ve ark., 2016).

3. GASTROİNTESTİNAL MUKOZA ve İMMÜNİTE

Sindirim sistemini kaplayan bağırsak mukozası, mide maddelerinin salgılanması ve enterik organizmalara karşı bariyer görevi görmesi gibi hayati işlevleri yerine getirir. Midedeki savunma mekanizmaları epitel öncesi, epitelyal ve epitel sonrası faktörleri içerir, ancak bu savunma sistemleri yaşla birlikte zayıflar ve yaşlıları mide hasarına yatkın hale getirir. Yaşlanma, mide bezlerinin atrofisine, mukozal ve bikarbonat sekresyonunun bozulmasına, prostaglandin kapasitesinin azalmasına ve genel mide kan akışının azalmasına neden olur (Tarnawski ve ark., 2014). Bu durum, yaşlılarda non-steroid antiinflamatuvarlar ile ilişkili gastropati ve gastrointestinal kanama riskinin artmasına katkıda bulunur (Laine ve ark., 2010). Gastrik atrofi, azalmış gastrik asit sekresyonu, azalmış pepsin salınımı, azalmış mukus üretimi ve prostoglandin seviyeleri, azalmış kan akımı (özellikle aterosklerozun yaygın olduğu yaşlılarda) yaşlanma ile meydana gelen mide mukozasındaki değişikliklerdir. Dispepsi, peptik ülser ve gastroözofageal reflü hastalığı yaşa bağlı gelişen mide hastalıklarından bazılarıdır (Ağar, 2020). Moore ve arkadaşlarının çalışmasında yaşlılar arasında gastroözofageal reflü prevalansı yaklaşık %23 olarak bildirilmiş olup, yaklaşık 20.000 huzurevi sakini arasında en yaygın görülen klinik durumlardan biri olarak tespit edilmiştir (Moore ve ark., 2012). Proton pompa inhibitörleri (PPI) tedavinin temel dayanağıdır, ancak PPI tedavisiyle ilişkili yan etkiler (artmış osteoporoz riski, *Clostridium difficile* kolit gelişimi, interstisyel nefrit ve toplum kökenli pnömoni) göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak, yaşlıların ilaca bağlı gastrik yan etkiler yaşama olasılığı gençlere göre daha yüksektir. Bu durum ilaca uyumlarını

azaltarak morbidite ve mortaliteye daha fazla katkıda bulunur (Dumic ve ark., 2019).

İnce bağırsak ve kolon mukozal hücrelerinde yaşa bağlı azalma görülür. Mukozal epitelyumun yüksek devir hızı bozulur. Yaşlanan kolonik epitel, artan apoptoz oranları ve bozulmuş proliferatif potansiyel ile karakterize edilen hücresel hasara eğilimlidir (van der Flier ve Clevers, 2009). Bu değişiklikler, yaşlanma sürecinde bağırsak mukozasının kırılmasını ve bunun gastrointestinal sağlık üzerindeki etkilerini ön plana çıkarmaktadır (Kim ve ark., 2017).

Gastrointestinal kanalın mukozal tabakası, içeri sızan patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak görev yapar. Bu mukozal tabaka alkalın mukus sekresyonu, epitelyal hücreler arası sıkı bağlantılar, antioksidanlar, otofaji, bikarbonat ve antimikrobiyal peptidlerin sekresyonu ile doğuştan gelen mukozal bağışıklık sistemi gibi çok sayıda savunma mekanizmasına sahiptir. Yaşlanan mukozal yüzeyler yaralanmalara karşı hassas hale gelir (Soenen ve ark., 2016). Mukus salgılanması, epitel hücrelerinin patojenlerden korunmasının yanı sıra asitlerden, sindirim enzimlerinden ve gıda parçacıklarının aşınmasından korunması da dahil olmak üzere birçok fonksiyona hizmet eder (Kemmerly ve Kaunitz, 2013).

Yaşlanma süreci boyunca meydana gelen bir diğer önemli değişiklik ise insan bağırsak mikrobiyotasındaki değişimdir. Yaşlı bireylerin büyük bir kısmında gastrointestinal sistemin bağışıklık fonksiyonları ve sindirilen besinler ile mevcut florayı tolere etme kapasitesinde azalma meydana gelir. Yaşlanma, yapısal ve fonksiyonel mukozal savunma defektleri, artan oksidatif stres, inflamasyon ve otoimmünite vakalarıyla ilişkilidir (Soenen ve ark., 2016). İnsan vücudundaki en büyük bağışıklık organı olan bağırsak, bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen ve konakçı sağlığını ve hastalığını etkileyen çok sayıda mutualist bakteriyi barındırır (Pabst ve ark., 2008). Mikrobiyota ve konakçı arasındaki etkileşimler karmaşıktır ve obezite, diyabet, alerji, psikiyatrik bozukluklar ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli durumlarla ilişkilendirilmiştir (Patterson ve ark., 2016; Shore ve Cho, 2016). Stres, hastalık, antibiyotikler, diyet ve yaşlanma gibi faktörler bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir; yaşlılarda genel mikrobiyal yükte önemli bir azalma yaşanır (Kim ve ark., 2017). İnsan mikrobiyotasındaki yaşa bağlı değişiklikler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), irritabl bağırsak sendromu ve metabolik bozukluklarla (tip 1 ve 2

diyabet, obezite) ilişkilendirilmiştir. İnsan mikrobiyotasının iki ana şubesi *Firmicutes* (gram pozitif bakteriler) ve *Bacteroidetes* (gram negatif bakteriler)'dir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından sağlanan bağışıklık homeostazisi, bu iki ana tür arasındaki denge ile sağlanır (Dumic ve ark., 2019).

Bağırsak sağlığının ayrılmaz bir parçası olan mukozal bağışıklık yaşla birlikte değişikliklere uğrar. İleri yaş, kazanılmış bağışıklıkta bir azalma, doğuştan gelen bağışıklıkta bir artış ve kronik düşük dereceli proinflatuar bir durumun gelişimi ile ilişkilidir (Desai ve ark., 2010). Bağırsak mukozasında yüksek doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücreleri gibi lenfosit popülasyonlarında yaşa bağlı değişiklikler gözlenir. Bağırsaktaki bağışıklık homeostazisi yaşlılarda dengesiz hale gelir ve potansiyel olarak daha yüksek gastrointestinal enfeksiyon vakalarına yol açar (Biswas ve Shone, 2011). Gastrointestinal sistemin bakteriyel ve viral enfeksiyonlarının, yaşlılarda gençlere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Soenen ve ark., 2016).

4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEN ABSORBSİYON

Yaşlı bireyler, morbidite ve mortalitenin önemli bir göstergesi olan yetersiz beslenmeye karşı oldukça hassastır. Yaşın ilerlemesi ile tat, koku ve dokunma duyusundaki değişiklikler, iştahta azalmaya, uygun olmaya besin öğeleri seçimine ve yetersiz beslenmeye neden olur (Baltacı ve ark., 2022). Duyusal fonksiyon bozukluğu, gastrik uyumun azalması ve kolesistokinin düzeylerinin yükselmesi gibi yaşlanmadaki fizyolojik değişiklikler iştahın azalmasına ve erken doymaya yol açar (Boyce ve Shone, 2006). Yaşlanan midedeki hipoklorhidri, bağırsağın malabsorbsiyonuna ve bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olur (Dumic ve ark., 2019). Enteral emilimdeki bu düşüş öncelikle bağırsak mukozasındaki hücresel yaşlanmayla ilişkilendirilir. Mevcut çalışmalar, yaşlılar arasında makro besin alımının azaldığını, karbonhidrat ve lipit emiliminin bozulduğunu göstermektedir (Kim ve ark., 2017). İştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, steatore en sık rastlanan semptomlardır. Besin alımındaki yetersizliklerine bağlı olarak anemi, glossit, hipoalbuminemi, osteoporoz, parestezi gibi klinik bulgular gelişebilir (Rakıcıoğlu, 2021). Malnütrisyon yaşlılarda sık görülen bir durumdur. Yaşlı popülasyonda enfeksiyonlara ve akut hastalık durumlarına verilen yanıt, yetersiz beslenme nedeniyle genellikle daha da kötüleşir (Soenen ve ark., 2016). Malnütrisyon prevalansı toplum içinde yaşayan yaşlılarda %2 ile %32 arasında değişirken, bakımevlerinde %25-60, hastanede yatan yaşlılarda ise %35-65 arasında değişmektedir (Gil-Montoya ve ark., 2013). Ülkemizde evde bakım hizmeti

alan yaşlı bireylerde %27.5 oranında malnütrisyon geliştiği bildirilmiştir (Şimşek ve Çubukçu, 2023).

Sonuç olarak, gastrointestinal sistem fonksiyonundaki hangi değişikliklerin normal yaşlanma süreçlerinin bir parçasını temsil ettiği ve hangilerinin bir hastalık sürecinin patolojik sonuçları olduğu sıklıkla kafa karıştırıcı olabilmektedir. Bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Sıklıkla eşlik eden komorbidite durumları, polifarmasi ve sınırlı yaşam beklentisi yaşlı bireylerde süreci daha da zorlaştırabilmektedir. Yaşlılar, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından benzersiz ihtiyaçları olan, spesifik bir popülasyonu temsil etmektedir. Bu kırılğan hasta popülasyonunda yaşam kalitesinin üst düzeye çıkarılması, kanıta dayalı ve uygun maliyetli tıbbi bakım sağlanabilmesi açısından gelişen fizyolojik değişikliklerin bilinmesi önemlidir.

KAYNAKÇA

- Ağar, A. (2020). Yaşlılarda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 3(3), 347–354. <https://doi.org/10.38108/onhed.752133>
- Baltacı, P., Alp, A.G. & Yavuzer, H. (2022). Yaşlılık Döneminde Gastrointestinal Hastalıklar ve Beslenme. In: Baygut H, ed. Sağlık ve Bilim: Beslenme 1. *Efe Akademi Yayınları*.
- Besanko, L.K., Burgstad, C.M., Mountifield, R., Andrews, J.M, Heddle, R., Checklin, H. & Fraser R.J.L. (2011). Lower esophageal sphincter relaxation is impaired in older patients with dysphagia. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 17(10), 1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1326>
- Biswas, A., Wilmanski, J., Forsman, H., Hrcir, T., Hao, L., Helena Tlaskalova-Hogenova, H. & Kobayashi, K.S. (2011). Negative regulation of Toll-like receptor signaling plays an essential role in homeostasis of the intestine. *European Journal of Immunology*. 41(1), 182–194. <https://doi.org/10.1002/eji.201040479>
- Bitar, K., Greenwood-Van, Meerveld, B., Saad, R. & Wiley, J.W. (2011). Aging and gastrointestinal neuromuscular function: Insights from within and outside the gut. *Neurogastroenterology and Motility*. 23(6), 490. <https://10.1111/j.1365-2982.2011.01678.x>
- Boyce, J.M. & Shone, G.R. (2006). Effects of ageing on smell and taste: This article is part of a series on ageing edited by Professor Chris Bulpitt. *Postgraduate Medical Journal*. 82(966), 239–241. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.039453>
- Britton, E. & McLaughlin, J.T. (2013). Ageing and the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*. 72(1), 173–177. <https://doi.org/10.1017/S0029665112002807>
- Desai, A., Grolleau-Julius, A. & Yung, R. (2010). Leukocyte function in the aging immune system. *Journal of Leukocyte Biology*. 87(6), 1001–1009. <https://doi.org/10.1189/jlb.0809542>
- Dumic, I., Nordin, T., Jecmenica, M., Lalošević, M.S. & Tamara, M (2019). Gastrointestinal tract disorders in older age. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 6757524. <https://doi.org/10.1155/2019/6757524>
- Gil-Montoya, J.A., Ponce, G., Sanchez, Lara, I., Barrios, R., Llodra, J.C. & Bravo, M. (2013). Association of the oral health impact profile with

- malnutrition risk in Spanish elders. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 57(3), 398–402. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.05.002>
- Goldstein, A.M., Hofstra, R.M. & Burns, A.J. (2013). Building a brain in the gut: Development of the enteric nervous system. *Clinical Genetics*. 83(4), 307–316. <https://doi.org/10.1111/cge.12054>
- Gomez-Pinilla, P.J., Gibbons, S.J., Sarr, M.G., Shen, K.R., Cima, R., E Dozois, E.J, Larson, D.W., Ordog, T., Pozo, M.J & Farrugia, G. (2011). Changes in interstitial cells of cajal with age in the human stomach and colon. *Neurogastroenterology & Motility*. 23(1), 36–44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01590.x>
- Grassi, M., Petracchia, L., Mennuni, G., Fontana, M., Scarno, A., Sabetta, S. & Fraioli, A. (2011). Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. *Nutricion Hospitalaria*. 26(4), 659–668. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000400001>
- Hanani, M., Fellig, Y., Udassin, R. & Freund, H.R. (2004). Age-related changes in the morphology of the myenteric plexus of the human colon. *Autonomic Neuroscience*. 113(1-2), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2004.05.007>
- Kemmerly, T. & Kaunitz, J.D. (2013). Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology*. 29(6), 642–649. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000124>
- Kim, N., Park, Y.S., Cho, S., Lee, H.S., Choe, G., Kim, I.W., Won, Y., Park, J.H., Kim, J.S., Jung, H.C. & Song I.S. (2008). Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter*. 13(4), 245–255. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00604.x>
- Kim, S.H., Park, B.S., Kim, H.S. & Kim, J.H. (2017). Synchronous quintuple primary gastrointestinal tract malignancies: Case report. *World Journal of Gastroenterology*. 23(1), 173–177. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.173>
- Laine, L., Curtis, S.P., Cryer, B., Kaur, A. & Cannon, C.P. (2010). Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34-701 arthritis patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 32(10), 1240–1248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04465.x>
- Li, Z., Zhang, Z., Ren, Y., Wang, Y., Fang, J., Yue, H., Ma, S & Guan, F. (2021). Aging and age-related diseases: From mechanisms to therapeutic

- strategies. *Biogerontology*. 22(2), 165–187. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09910-5>
- Madsen, J.L. & Graff, J. (2004). Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age Ageing*. 33(2), 154–159. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh040>
- Moore, K.L., Boscardin, W.J., Steinman, M.A. & Schwartz, J.B. (2012). Age and sex variation in prevalence of chronic medical conditions in older residents of us. nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 60(4), 756–764. <https://doi.org/10.1111/j.15325415.2012.03909.x>
- Pabst, R., Russell, M.W. & Brandtzaeg, P. (2008). Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunology*. 29(5), 206–208; author reply 9–10. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.02.006>
- Patterson, E., Ryan, P.M., Cryan, J.F., Ginan, T.G., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F & Stanton, C. (2016). Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal*. 92(1087), 286–300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>
- Rakıcıoğlu, N. (2021). Yaşlılarda Enerji ve Besin Ögesi Gereksinimi. In: Neslişah Rakıcıoğlu EA, ed. Geriatriye Beslenme. *Hedef Yayıncılık*. 50–56.
- Shore, S.A. & Cho, Y. (2016). Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 54(5), 609–617. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0052PS>
- Şimşek, Yurt, N. & Böcek, Aker, E. (2023). Dysphagia Frequency and Associated Risk Factors in Geriatric Patients Receiving Home Care. *Konuralp Medical Journal*. 15(2), 236–242. <https://doi.org/10.18521/ktd.1230312>
- Şimşek, Yurt, N. & Çubukçu, M. (2023). Evaluation of Malnutrition in Geriatric Patients Receiving Home Care Services. *Ankara Medical Journal*. 23(2), 176–186. <https://doi.org/10.5505/amj.2023.88557>
- Soenen, S., Rayner, C.K., Jones, K.L. & Horowitz, M. (2016). The ageing gastrointestinal tract. *Current Opinion Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 19(1), 12–18. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000238>.
- Sura, L., Madhavan, A., Carnaby, G. & Crary, M.A. (2012). Dysphagia in the elderly: Management and nutritional considerations. *Clinical Interventions in Aging*. 7, 287–298. <https://doi.org/10.2147/CIA.S23404>

- World Health Organisation. (2022). Accessed 15.01.2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Tarnawski, A.S., Ahluwalia, A. & Jones, M.K. (2014). Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 20(16), 4467–4482. <https://doi.org/>
- Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK). İstatistiklerle Yaşlılar. 2023. Accessed 17.12.2023. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2022-49667>
- van der Flier, L.G. & Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual Review of Physiology.* 71, 241–260. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145>

BÖLÜM 10

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONUNDAKİ GÜNCEL EĞİLİMLER VE ZORLUKLAR: GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI İÇİN İŞE YARAYAN KOLAY BİR YÖNTEM Mİ?

Doç. Dr. Elif ÇİL¹
Prof. Dr. Ülkü KARAMAN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177758>

¹ Ordu Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü
Ordu, Türkiye. elifcil@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1420-8729

²Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ulkukaraman@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

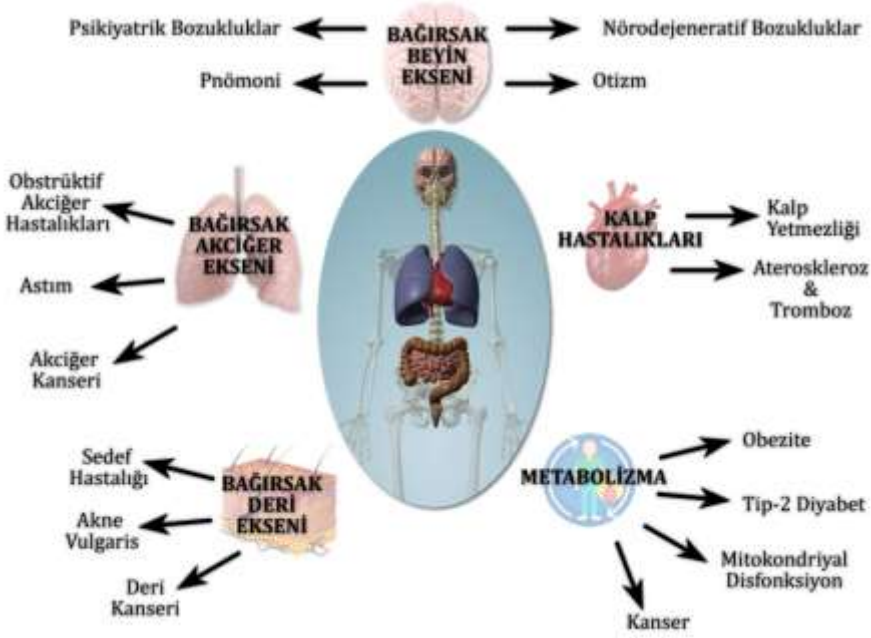
GİRİŞ

İnsan bağırsağında yaklaşık olarak yüz trilyon mikroorganizma yaşadığı öngörülmektedir. Bu sayının büyüklüğünü daha iyi kavrayabilmek için ortalama bir hücremize karşılık on mikroorganizmanın denk geldiğini tasavvur edebiliriz (Backhed, 2005). Mikrobiyota, vücudumuzda bizim hücrelerimizle birlikte yaşayan mikroskobik canlıların tamamına verilen isimdir (Lederberg ve McCray, 2001). Bakteri başta olmak üzere mikroskobik mantar, protozoa hatta virüsler de mikroorganizma komünitesine ait farklı hiyerarşilerde taksonlar olabilir. Dolayısıyla mikrobiyotamızın fonksiyonel bir ekolojik dengesi mevcuttur (Cresci ve Bawden, 2015; Santacroce ve ark., 2021). Bilim insanları tarafından karmaşık bir endokrin organ olarak kabul görmeye başlanan bağırsak mikrobiyotası çeşitli mekanizmalar yoluyla etkileşime giren gastrointestinal sistemdeki bakteri barınaklarını ifade eder (Clarke ve ark., 2014; Qi ve ark., 2021). Birçok çalışma, sindirim sistemindeki bazı bakteri türlerinin patojenik potansiyele sahip olduğu, diğerlerinin ise koruyucu olduğu ve yakın zamanda keşfedilen çeşitli mekanizmalar yoluyla kolonizasyonu önlediği fikrini desteklemektedir (Dey ve Ray, 2023).

Antibiyotik kullanımı, aşılama, dezenfeksiyonlu temizlik ürünleri ve yüksek kalorili beslenme gibi modern yaşamın hayatımıza yansımaları mikrobiyotamızda önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki zenginlik ve çeşitliliğin azalması, yani yararlı bakterilerin azalması zararlı bakterilerin artmasına **disbiyozis** olarak adlandırılır ve bu süreç bazı hastalıklarda **patofizyolojik başlangıcı** temsil edebilmektedir (Brüssow, 2020) (Şekil 1). Bu bizlere Hipokrat'ın şu sözünü hatırlatmaktadır (M.Ö. 460) "Bütün hastalıklar bağırsakta başlar." (Vrieze, 2013).

Birçok çalışma, sindirim kanalındaki bazı bakteri türlerinin patojenik potansiyele sahip olduğu, diğerlerinin ise koruyucu ve önleyici olduğu fikrini desteklemektedir (Almeida ve ark., 2022). Fırsatçı olarak da adlandırılan bu mikroorganizmalar disbiyoz durumunda sayılarını hızla arttırma eğiliminde oldukları bilinmektedir. Bağırsak epitelindeki mukus tabakası ve sıkı bağlantı proteinleri, bakteriler ve yabancı antijenler için fiziksel bir bariyer oluşturur. Mikrobiyotanın değişmesiyle bağırsak epitel duvarında mikro hasarlar meydana gelebilir ve bağırsak epitel geçirgenliği artabilir. Böylece mikroorganizmaların neden olduğu zararlı maddeler sistemik dolaşıma salınarak bağışıklık tepkisi başlatılabilir. Bu duruma "**sızdıran bağırsak**" denir. Bu ekosistemin bozulması nörolojik, solunum, kardiyovasküler ve metabolik

hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Michielan ve D'Inçà, 2015; Kinashi ve Hase, 2021).



Şekil 1. İnsan mikrobiyotasının disbiyozisi (Elif & İlhan Çil tarafından hazırlanmıştır).

Mikrobiyotanın dinamik ama aynı zamanda ‘sanal’ bir organ olduğunu unutmamak gerekir. Çevresel faktörler özellikle de beslenmeyle değişikliğe uğramaktadır (Demirel, 2017). Ağızımızı besinlerle birlikte bu mikroorganizmaların giriş noktası kabul edersek, tüm gastrointestinal sistem bu mikroorganizmalara ev sahipliği yapmaktadır. Özellikle polifenol bileşenlerin bu karmaşık mikroekosistemin değişimi üzerindeki etkisinin büyük olduğu bilinmektedir (Tomás-Barberán ve ark., 2016). Bu sebeple akdeniz diyeti gibi polifenoller, çoklu doymamış yağ asitleri ω -3 ve lifçe zengin diyetler bağırsak mikrobiyotasını modüle edebilmekte ve bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri çeşitliliğinin artmasına neden olmaktadır (Merra ve ark., 2020). Beslenme tipinden doğrudan etkilenen mikrobiyotanın özellikle son yıllarda tercih edilen geniş spektrumlu her antibiyotik kullanımında uğradığı yıkımın boyutunun oldukça büyük olduğu unutulmamalıdır.

Çeşitli sebeplerle oluşan bu disbiyozlarda son yıllarda probiyotikler, prebiyotikler ve dışkı nakli bozulan mikrobiyotayı düzenleyerek tedavi etmek

amacıyla tercih edilen uygulamalar arasındadır (Evrensel ve Ceylan, 2016; Almeida ve ark., 2022). Bu konudaki en büyük handikap her bireyin farklı bir mikrobiyomu olduğu için ideal bir mikroorganizma kompozisyonundan bahsedilememesidir. Bununla birlikte, günümüzde stabil bir mikrobiyomun önemine dair pek çok çalışma mevcuttur (Coyte ve ark., 2015; Mehta ve ark., 2018). Birçok çalışma, sindirim kanalındaki bazı bakteri türlerinin patojenik potansiyele sahip olduğu, diğerlerinin ise koruyucu ve önleyici olduğu fikrini desteklemektedir (Kumamoto ve ark., 2020; Day ve Chaudhuri, 2023).

Bu çalışmada her ne kadar “**Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)**” kelimesi tercih edilse de literatürde “**Fekal Transplantasyon**”, “**Fekal Mikrobiyota Nakli**”, “**Fekal Bakteriyoterapi**”, “**Fekal Transfüzyon**” ve “**Gaita Transplantasyonu**” gibi farklı isimlerle aynı konunun ele alındığı görülmektedir. Her ne kadar M.Ö. 4.yy. da Çinliler tarafından “sarı çorba” olarak adlandırılan bu uygulama doğu tıbbında yeni olmasa da batı tıbbı için son derece yeni ve deneysel bir alan olma özelliğini korumaktadır (Zhang ve ark., 2012).

1. FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU (FMT)

Bu yeni teknik, sağlıklı bir donörden alınan dışkı materyalinin hastanın yani mikrobiyotasında dengesizlik olan bir alıcının gastrointestinal sistemine aktarılmasını içermektedir. Hedef bağırsak mikrobiyotasının onarması ve semptomların çözülmesidir (Almeida ve ark., 2022). Bu prosedür:

- Dikkatli bir donör seçimi,
- Dışkı materyalinin hassas bir şekilde toplanması ve işlenmesi,
- Alıcının dengeli bir şekilde hazırlanması ve
- Hazırlanan içeriğin uygulanması anlamına gelir.

FMT sonrası süreç de tedavinin başarısı üzerinde etkili olmaktadır. Tekrar FMT gereksiniminin ortadan kaldırılması için temas izolasyonun sürdürülmesi, transfer edilen mikroorganizmaların gelişimini destekleyecek uygun beslenme alışkanlıklarının geliştirilmesi ve diğer önemli kurallara uyum önem taşımaktadır (Bıkmaz ve Çiçek, 2020). 2011 yılından itibaren kan, sperm hatta gen bankalarından sonra dışkı bankaları kurulmaya başlamıştır. FMT için dışkı sağlamanın iki yolu vardır: Hasta tarafından seçilen donörler ve dışkı bankaları. Hasta tarafından seçilen donör yönteminde hasta veya velisi kendi dışkı donör adayını belirler. Tedaviyi yapan doktor, donör adayının uygunluğunu

araştırır ve donörün dışkısını FMT için hazırlar. Donör genellikle yalnızca o tek hasta için dışkı bağışlar. Bu yaklaşım hekime önemli bir lojistik yük getirmektedir (Bakken ve ark., 2013) ve FMT'nin endikasyonunun belirlenmesi ile tedavinin verilmesi arasında gecikmelere neden olmaktadır. Örneğin, bir hastanın ilk donör aday taramayı geçemezse, hasta tedavi edilmeden önce, taramayı da geçebilecek başka bir donör bulunmalıdır. Bu yöntemin bir diğer dezavantajı ise donör dışkısı, doktor muayenehanesi gibi kontrolsüz, özel bir çalışma alanında, kontaminasyon riskini arttıran bir FMT tedavisine dönüştürülebilir olmasıdır. FMT'ye hızlı erişimin önündeki engellerin başında, hastaların "kendin yap" (DIY) FMT'ye yönelme nedenleri olarak da rapor edilmiştir, bu da hasta güvenliği açısından önemli bir risk oluşturmaktadır (Chen ve ark., 2021).

Diğer FMT preparatı elde yöntemi olan dışkı bankası; bağışçıları tarayan, dışkıyı işleyen, FMT preparatlarını depolayan, klinisyenlerin ve araştırmacıların bu preparatlara yönelik taleplerini karşılayan ve materyalin güvenliğini ve etkinliğini izleyen merkezi bir tesistir (Panchal ve ark., 2018). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yakın zamanda standart tedavilere yanıt vermeyen *Clostridium difficile* enfeksiyonlarını tedavi etmek için FMT'nin kullanılmasına ilişkin bir taslak kılavuz belge yayınlamıştır (Federal Register, 2016). Bu kılavuzda dışkı bankası, FMT'yi toplayan, hazırlayan ve saklayan bir kuruluş olarak tanımlanmaktadır (Bolan ve ark., 2016). Dışkı bankalarından FMT preparatlarının temininin çeşitli avantajları bulunmaktadır. Nitelikli bağışçılar önceden belirlendiği için birden çok hastanın tedavisi için materyal sağlar ve amaca yönelik olarak inşa edilmiş bir tesiste, sıkı üretim kalite standartlarına olanak dışkı preparatları hazırlanır. Dışkı bankacığı ile hastanın tedavisindeki gecikme en aza indirilir. Çünkü doktorlar, gece boyunca teslim edilen iyi taranmış, kalite güvenceli bir FMT preparatına erişebilir. Böylece dışkı bankacılığı, FMT malzemesinin hem güvenliğini hem de erişilebilirliğini geliştirmeyi amaçlamaktadır (Chen ve ark., 2021). İlk dışkı bankası 2012 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde açılmıştır ve sayıları gün geçtikçe artmaya devam etmektedir. Tablo 1'de FMT yapıldığı bazı hastaneler ve dışkı bankaları iletişim adresleriyle listelenmiştir.

Tablo 1. Dünyada FMT Yapılan Bazı Dışkı Bankaları ve Hastaneler

Dışkı Bankası	İnternet Adresi
Amerika Birleşik Devletleri	https://openbiome.org/
Avustralya	https://www.biomebank.com/
Avusturya	https://biobank.medunigraz.at/en/
Almanya	https://www.uk-koeln.de/uniklinik-koeln/
Fransa	https://saintantoine.aphp.fr/
İngiltere	https://www.porthosp.nhs.uk/qahospital.html
İngiltere	https://www.birmingham.ac.uk/university/colleges/mds/facilities/medicines-manufacturing-facility/microbiome-treatment-centre.aspx
İspanya	https://www.comunidad.madrid/en/hospital/ramonycajal/profesionales/biobanco-0
Hong Kong	https://asiabiobank.com/
Japonya	https://fmt-japan.org/technical-features/japanbiome
Kore	https://microbiotix.net/
Kanada	https://www.cadth.ca/fecal-microbiota-therapy-canada-environmental-scan
Türkiye	https://gulhaneeah.saglik.gov.tr/TR-114925/gastroenteroloji.html

1.1. Donör Seçimi

Donör ve alıcı bağırsak mikrobiyomu arasındaki krallıklar arası savaş, dışkı mikrobiyota nakli sonucunu etkileyen belki de en önemli aşama olduğu için donör seçimi titizlikle yapılmalıdır (Kazemian ve ark., 2020). Önceleri FMT işleminden daha fazla verim alıp, vücudun FMT preparatını reddetme olasılığını azaltmak için seçilecek donörün hastanın bir akrabası olması gerektiği düşünülüyordu. Ancak son araştırmalar akraba olmayanlardan alınan dışkı materyalinin yakın akrabalarından alınanlarla aynı etkiye sahip olduğunu dolayısıyla gerekli parametreleri karşıladığı sürece donörün bir aile üyesi, arkadaş veya akraba olmayan bir gönüllü olabileceğini ortaya koymuştur (Kassam ve ark., 2013; Almeida ve ark., 2022). Bu durum dışkı bankalarının da önünü açmıştır. Dünya üzerinde farklı ülkelerde farklı donör kriterleri uygulansa da temelde bu kriterlerin büyük bir kısmı benzerlik taşımaktadır. Tüm potansiyel bağışçılarla, bulaşıcı hastalıklara ilişkin risk faktörleriyle ilgili kişisel bir görüşme yapılmalıdır. FMT süreci titiz bir donör seçimiyle başlamalıdır. Böylece bulaşıcı hastalıkların alıcıya bulaşma potansiyeli en aza indirilmiş olacaktır. Potansiyel donörler önce ön tarama anketine tabi tutulur. Ön elemeyi geçenler klinik değerlendirmeye alınır. Örneğin potansiyel bağışçıların seyahat geçmişleri, geçirmiş oldukları cerrahi müdahaleler, cinsel davranışları, kan nakilleri, antibiyotik kullanımlarının yanı sıra astım, alerji, otoimmün veya metabolik hastalıklar gibi klinik durumları ve bağışıklığı arttıran diğer faktörler hakkında sorular sorulur. Son olarak laboratuvar incelemesine geçilir ki bu aşamada dışkı örneklerinde *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis*, *Clostridium difficile* ve Rotavirüs varlığı nedeniyle pek çok donör adayı reddedilir (Bibbò ve ark., 2020).

Hariç tutma kriterleri, Avrupa Komisyonu'nun insan doku nakli allojenik canlı donörlerinin seçimine ilişkin gerekliliklerini listelemektedir (Komisyon Direktifi 2006/17/EC, 8 Şubat 2006, Direktif 2004/23/EC'nin uygulanması).

Avrupa Komisyonu'nun ön görüşmede potansiyel bağışçıları seçmek için kullandığı temel konuların listesi aşağıda listelenmiştir:

1. HIV 1-2, HBV veya HCV, frengi, insan T-lenfotropik virüs I ve II, sıtma, tripanozomiyaz, tüberküloza maruz kalma
2. Bağış sırasında kontrol altında olmayan sistemik enfeksiyon
3. Yasadışı uyuşturucu kullanımı
4. Riskli cinsel davranışlar
5. Daha önce doku/organ nakli yapılmış olması

6. Daha önce (<12 ay) kan ürünü alımı
7. Yakın zamanda (<6 ay) iğne batması kazası
8. Yakın zamanda (<6 ay) vücut dövmesi, piercing, küpe, akupunktur yaptırılması
9. Hijyenik olmayan koşullarda yakın zamanda yapılan tıbbi tedavi
10. Prionların neden olduğu hastalıkların bulaşma riski
11. Rotavirüs, *Giardia lamblia* ve gastrointestinal tutulumu olan diğer mikroplardan kaynaklanan yeni parazitoz veya enfeksiyon
12. Gastrointestinal patojenlerin endemik olduğu bölgelerde yakın zamanda (<6 ay) seyahat
13. Yakın zamanda (<6 ay) canlı zayıflatılmış virüsle aşılama öyküsü (olası bir bulaşma riski varsa)
14. Sağlık çalışanları (çoklu ilaca dirençli organizmaların bulaşma riskini dışlamak için)
15. Hayvanlarla çalışan birey (zoonotik enfeksiyonların bulaşma riskini ortadan kaldırmak için)
16. Metabolik ve nörolojik bozukluklar
17. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, irritabl bağırsak sendromu, kronik kabızlık, çölyak hastalığı ve diğer kronik gastrointestinal bozuklukların geçmişi
18. Gastrointestinal tutulumu olan kronik, sistemik otoimmün bozuklukların geçmişi
19. Gastrointestinal kanser veya polipozis öyküsü veya yüksek risk
20. Son zamanlarda ortaya çıkan ishal, hematokezya
21. Nörolojik/nörodejeneratif bozuklukların geçmişi
22. Psikiyatrik durumların geçmişi
23. Aşırı kilo ve obezite (BMI > 25)
24. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu bozabilecek ilaç
25. Yakın zamanda (<3 ay) antibiyotiklere, immün baskılayıcılara, kemoterapiye maruz kalma
26. Proton pompası inhibitörleriyle kronik tedavi

Bağış günü görüşmesinde bağışçıları onaylamak için önemli konuların listesi ise aşağıdaki gibidir:

1. Yeni ortaya çıkan gastrointestinal belirti ve semptomlar; örneğin ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı ve sarılık
2. Yeni ortaya çıkan hastalık veya ateş, boğaz ağrısı, şişmiş lenf düğümleri gibi genel belirtiler

3. Son taramadan bu yana bağırsak mikrobiyotasını bozabilecek antibiyotik veya diğer ilaçların kullanımı, yeni cinsel partnerler veya yurtdışına seyahatler

4. Yakın zamanda alıcılara zarar verebilecek bir maddenin yutulması

5. Tropikal bölgelerde seyahat, insan kanıyla temas (yara, piercing, dövme) ve yüksek riskli cinsel davranışlar

6. Bağıştan önceki 4 hafta içinde çevredeki bireylerde (çocuklar dahil) ishal (günde üçten fazla gevşek veya sıvı dışkı)

Bu rutin eleme kriterlerinin dışında FMT öncesinde cinsiyetin dikkate alınması gerektiğine dair bazı çalışma sonuçları mevcuttur (Antushevich, 2020). Bu nokta hala tartışma konusu olsa da, insan ve hayvan modellerinde mikrobiyotanın cinsiyete göre değiştiği, erkek ve dişilerin aynı bakterilerle farklı eylem ve profillere sahip olduğu düşünülmektedir.

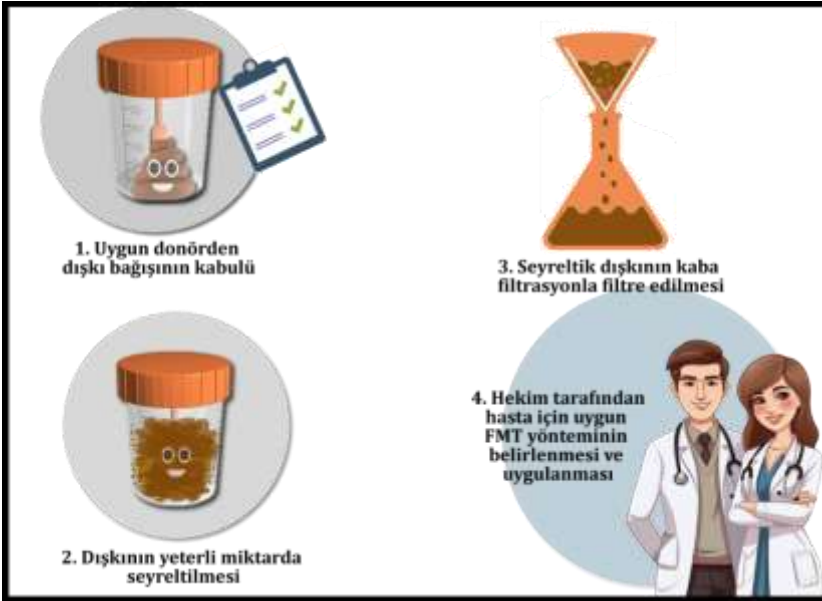
1.2. Dışkı Materyalinin İşlenmesi

FMT işleminde kullanılacak olan gaita numunesi taze ya da dondurulmuş olarak kullanılabilir. Dondurulmuş dışkı içindeki mikroorganizmalar moleküler bütünlüklerini korudukları ve FMT'nin etkinlik sonuçlarını etkilemediği görüldüğü için, nakil işlemi için kullanılabilir (Uygun, 2017). Taze dışkı materyali kullanıldığında, biyomateryalin doğrudan işleneceği yerde tek kullanımlık bir kaptan toplanması tavsiye edilmektedir (Almeida ve ark., 2022). Donörün dışkı materyalinin nakil için hazırlanmasında laboratuvarlar arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Ancak dışkıların bakteriyostatik bir solüsyonla birleştirilmesi, parçacıklı kısmın uzaklaştırılması ve alıcıya iletilen dışkı miktarının artırılması gibi benzer adımlar ortaktır. Ek olarak, donörler ve alıcılar arasındaki dışkı mikroorganizmalarının heterojenliğindeki olası değişiklikleri sebebiyle seyreltme oranları da dikkate alınır. Bu nedenle numunenin başlangıçta genellikle tuzlu su çözeltisi veya suyla seyreltilmesi, ardından homojenizasyon ve gerekirse herhangi bir partikül veya kaba malzemeyi çıkarmak için steril bir gazlı bez veya paslanmaz çelik elek aracılığıyla filtrasyon yapılması gerekmektedir (Chu ve ark., 2017) (Şekil 2). Daha sonra hazırlanan dışkıların gliserin ilavesiyle en az -80°C 'de dondurulabilir veya hemen kullanılabilir. Eğer dondurulmuş dışkı materyali kullanılacaksa çözüldükten sonra tekrar dondurulmamalıdır (Nicco ve ark., 2020).

Bununla birlikte FMT standart bir tedavi değildir ve protokoller yerel prosedürlere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde sağlıklı olduğu

düşütülen donörden 150 g gaita işlemden altı saat önce alınır. Bazı kaynaklarda bu 50-300 g arasında değişiklik göstermektedir (Matsuoka ve ark., 2014).

Son yıllarda yeni dışkı işleme ve depolama teknikleri denenmeye başlamıştır. Örneğin dışkı alikot pipet tekniği (FAST), daha az kaynakla basit ve tekrarlanabilir bir dışkı işleme/depolama işlemine olanak tanıyarak numunelerin çok düşük sıcaklıklarda uzun süre saklanmasına ve birkaç kez çözülmesine gerek kalmadan kolayca alt numune alınmasına olanak tanıyan bir tekniktir (Romano ve ark., 2018).



Şekil 2. Dışkı materyalinin işlenmesi (Elif & İlhan Çil tarafından hazırlanmıştır).

1.3. Alıcının Hazırlanması

İşlemden bir gece önce magnezi kalsine uygulanmalı. İşlemden bir saat önce iki tablet antidiyareik, tercihen lopermid verilmeli ki uygulanan transfer materyali en az dört saat bağırsakta kalabilsin. Nazoduodenal/nazojejunal sonda ile FMT gerçekleştirilimsinden önce ön hazırlığa gerek yoktur (Uygun, 2017). Çünkü işlemin ardından defekasyon refleksinin de uyarılması söz konusu olabilir.

1.4. FMT Uygulama Yöntemi

FMT; üst gastrointestinal sistemde oral kapsüller, nazogastrik veya gastroenterik tüp ile gerçekleştirilirken alt gastrointestinal sistemde kolonoskopi veya lavman gibi çeşitli yöntemler tercih edilmektedir (Ünal, 2016). Endoskopik yöntemde dışkı materyali jejunuma, kolonoskopik yöntemde ise kolona gönderilmektedir. Tüm bu prosedürler arasında en çok kullanılan yöntem kolonoskopidir çünkü dışkı materyali çekumun derinliklerine aktarıldığından diğer yöntemlere göre daha fazla avantaj sunmaktadır. Ayrıca lavman uygulamalarında olduğu gibi dışkı materyalinin hızlı bir şekilde uzaklaştırılması riski de yoktur. Benzer şekilde oral kapsüllerin uygulanmasının daha az invazivlik, daha yüksek hasta kabul edilebilirliği ve sedasyon riskinin olmaması gibi çeşitli avantajları bulunmaktadır. Ancak oral kapsüllerin diğer yöntemlere nazaran pahalı olması ve yüksek miktarda kapsül yükü yöntemin en büyük dezavantajlarıdır. Lavman kullanımına gelince; maliyetinin düşük olması, daha az invaziv olması, sedasyon riskinin olmaması ve kolaylıkla tekrarlanabilmesi nedeniyle tercih edilebilir. Çalışmalar FMT prosedürlerinin etkinliğini arttırmak için biyomateryallerin çoklu uygulamalarla kullanılabilceğini öne sürmektedir. Tüm umut vadeden sonuçlara rağmen, FMT'nin ideal uygulama yolu konusunda bilim insanları ve hekimler arasında bir fikir birliği yoktur. Yine de üst gastrointestinal sistemde kullanılan yöntemler ile tedavi edilen hastaların alt gastrointestinal sistemde kullanılan yöntemler ile tedavi edilenlere kıyasla 3 kat daha fazla klinik başarısızlık riskine sahiptir. Bu nedenle alt gastrointestinal sistemde FMT uygulanması üst gastrointestinal sistemdeki uygulamaya tercih edilebileceğini ortaya koymaktadır (Furuya-Kanamori ve ark., 2017; Nicco ve ark., 2020). Türkiye'de FMT ilk uygulayan Uygun'a göre iyi ve etkili yol, hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre seçilen yoldur. Çölyak, insülin rezistansı gibi metabolik hastalıkların tedavisi için ise en iyi yolun duodenal infüzyon olduğu aynı çalışmada bahsedilmektedir. Ayrıca hastaların klinik durumu ve kişisel tercihleri, uygulama yöntemine karar verilmesinde hekime yardımcı olabilir. Uygulama sonrası en sık raporlanan yan etki ise uygulamanın yapıldığı gün ateş, gaz, abdominal hassasiyet, diyare ya da kabızlıktır. Bu minor yan etkiler dört-beş gün devam edebilmektedir (Uygun, 2017).

2. DIŞKI MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU İÇİN DIŞKI BANKACILIĞI ETİK VE YASAL DÜZENLEMELER

Fekal materyal transplantasyonunun etik ve yasal olarak düzenlemesi, dünya çapında ülkeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Çünkü düzenleyici kurumların dışkı mikrobiyota naklini onaylama konusunda kararsız kalmasına neden olan çeşitli nedenler mevcuttur. Bunların arasında yeterli klinik çalışmaların olmaması, insan mikrobiyotasının sınıflandırılması ve kontrol edilmesindeki zorluk ve FMT'nin tıp camiası tarafından kabul edilebilir bir tedavi olarak tanınmaması yer almaktadır. Aslında bu yöntemin uygulanması etik açıdan tartışmalı iki alana yani klinik ve terapötik araştırmalara ve organ nakline yaklaşım anlamına gelmektedir. Her ne kadar dışkı nakli gibi basitleştirilerek medyaya aktarılmış olsa da bağırsak mikrobiyotası organ olarak kabul gördüğü için işlem organ nakliyle benzer etik düzenlemelere sahiptir. Ülkemizde de FMT organ nakli statüsünde kabul görmektedir. Ek olarak, bilgilendirilmiş onam formu ve sözlü onamları alınmadan önce katılımcılara kapsamlı bir açıklama yapılması gerekmektedir. Bu amaçla donör ve alıcıya öncelikle hedeften, her katılımcının herhangi bir klinik bilgisinin mahremiyetinin korunacağından ve örneklerin mülkiyeti gibi diğer etik konulardan bahsedilmelidir. Ancak hastaların hassasiyeti, yöntemin test edilmemiş olması ve olası yan etkilere ilişkin bilgi eksikliği nedeniyle bilgilendirilmiş onam almak zor olabilir. Ayrıca, klinik araştırmalarda hastaların katılımı gönüllü olmalı ve anonimlik garanti edilmelidir. Her ne kadar Avrupa İlaç Ajansı (EMA) FMT'nin sınıflandırılması konusunda henüz bir pozisyon almamış olsa da bu prosedür, araştırma ortamlarında sadece hastalarda uygulanan deneysel bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, FMT kapsamındaki önemli bir boşluk, tıp topluluğu ve halk arasında farkındalığın artırılmasıdır. Böylece insanların bu yöntemle daha açık olma olasılığı arttırılacaktır. EMA'nın aksine Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), FMT'yi bilim adamlarının ve hekimlerin tedaviyi kullanmasını gerektiren yeni bir deneysel ilaç olarak görmektedir. Örneğin kurumun uygulama politikası kapsamında FMT'nin standart tedavilere yanıt vermeyen *Clostridium difficile* enfeksiyonu olan hastaları tedavi etmek için kullanılabileceği açıklanmıştır. Aslında FDA, FMT'nin kullanımını kolonoskopi, lavman veya oral kapsüller gibi herhangi bir özel uygulama yolu ile sınırlamamaktadır.

Clostridium difficile enfeksiyonu olan hastalar gibi başka rahatsızlıkları olan hastalar da klinik araştırmalara katılarak bu tedaviye erişebilirler. Bu nedenle, FMT'nin etik ve yasal sonuçları, sağlık hizmetleri yöneticileri ve

uzmanlar tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Bununla ilgili teknik ve kamusal tartışmalar titizlikle yapılmalıdır.

Özetle donörden alınan mikrobiyota içeriği “altın oran” diyebileceğimiz çeşitlilikte mikroorganizma içerirse ve alıcı dokuları ile ne kadar uyumlu olursa işlemin başarılı olma ihtimali o kadar artacaktır. Araştırmacılar ve hekimler her ne kadar bilgi alışverişinde bulunarak standardizasyonu sağlamaya çalışsalar da, mikroekosistemimizdeki canlıların birbirleriyle ve dokularla çapraz etkileşimini önceden kestiremediğimiz için FMT hala deneysel çalışma olarak literatürde geçmektedir. Vücudumuz için faydalı olduğu düşünülen bazı probiyotik ve prebiyotiklerle yapılan çalışmalar vücutta sınırlı sürede kaldıkları için FMT’a göre başarı şansları daha düşüktür (Evrensel ve Ceylan, 2016). Organ bağıışı kapsamında değerlendirilen FMT’ye bağlı allerjik durumların ya da istenmeyen immün yanıtların ortaya çıkmasını engellemek için son yıllarda sentetik dışkı ürünleriyle ilgili çalışmalar mevcuttur (Petrof ve ark., 2013).

Avrupa Mikrobiyoloji, Avrupa Bulaşıcı Hastalıklar Derneği ve Amerikan Gastroenteroloji Koleji’nin tümü, FMT’yi *Clostridium difficile* enfeksiyonu tedavisi olarak tavsiye etmektedir (Surawicz ve ark., 2013; Debast ve ark., 2014). FMT şu anda crohn hastalığı için yeni ortaya çıkan bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Weissshof ve ark., 2018; Weingarden ve Vaughn, 2017). Dünyada mikrobiyota alanındaki çalışmalar hız kesmeden devam etmesine rağmen ne yazık ki ülkemizde bu konu ile ilgili oldukça az çalışma vardır. Türkiye’de ilk kez 5 Ocak 2015’te Dr. Ahmet Uygun ve ekip arkadaşları güncel ismiyle Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Sağlık Bakanlığı Doku ve Etik Kurulu’ndan izin alarak FMT denemelerine başlamıştır (Cetin ve ark., 2015; Evrensel ve Ceylan, 2016). Bu yöntemin en büyük handikapı FMTnin uzun süreli etkilerinin bilinmemesidir. Konu ile ilgili uzun süreli boylamsal çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Sonuç olarak FMT gelecek vaad eden, potansiyel olarak disbiyozisin eşlik ettiği hastalıklara çalışma konusu olabilecek, maliyeti düşük bir tedavidir. Ancak en önemli sorunların başında uzun dönem güvenlik gelmektedir. Bunun dışında metodoloji, uygun donör ve alıcı özellikleri henüz net değildir. Mikrobiyota testlerinin ucuzlaması ve hızlanması ile birlikte alıcı verici mikrobiyotaları FMT öncesi bakılabilir hatta FMT sonrası vericinin mikrobiyotasının alıcıda kolonizasyonu takip edilebilir. Ancak muhtemelen yapay olarak daha standart mikrobiyal çözeltilerin gelecekte feçesin yerini alma ihtimali mevcuttur. İdeal mikrobiyotayı tanımlayamamamız ise en büyük

sorunsalıdır. Gün geçtikçe çalışmalardan elde edilen veriler ışığında “İdeal donör kimdir ve kaç seans, ne kadar sıklıkla FMT yapılmalıdır?” soruları netlik kazanacaktır. Bu süreçte unutmamamız gereken “Mikropsuz hiçbir organımız yok, hiçbir yerimiz steril değil.” Sloganımız ise “Sağlıklı Vücut Sağlıklı Mikroflorayla Başlar” olmalıdır.

Teşekkür: Bu çalışmanın imla hatalarının giderilmesindeki yardımlarından dolayı Esra DEMİR’e ve bu bölümde yer alan şekillerin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı İlhan ÇİL’e teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

- Almeida, C., Oliveira, R., Baylina, P., Fernandes, R., Teixeira, F.G. & Barata, P. (2022). Current trends and challenges of fecal microbiota transplantation—An easy method that works for all? *Biomedicines*. 10(11); 2742. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112742>
- Antushevich, H. (2020). Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 503, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.010>
- Backhed, F. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 307, 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>.
- Bakken, J.S., Polgreen, P.M., Beekmann, S.E., Riedo, F.X. & Streit, J.A. (2013). Treatment approaches including fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI) among infectious disease physicians. *Anaerobe*. 24, 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.08.007>
- Bıkmaz, Z. & Çiçek, M. (2020). Fekal mikrobiyota transplantasyonu ve hemşirelik. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2(2), 91–108. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jgehes/issue/56493/732198>
- Bibbò, S., Settanni, C.R., Porcari, S., Bocchino, E., Ianiro, G., Cammarota, G. & Gasbarrini, A. (2020). Fecal microbiota transplantation: screening and selection to choose the optimal donor. *Journal of Clinical Medicine*. 9(6), 1757. <https://doi.org/10.3390%2Fjcm9061757>
- Bolan, S., Seshadri, B., Talley, N.J. & Naidu, R. (2016). Bio-banking gut microbiome samples. *EMBO Reports*. 17(7), 929–930. <https://doi.org/10.15252%2Fembr.201642572>
- Brüssow, H. (2020). Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotechnology*. 13(2), 423–434. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13479>
- Chen, J., Zaman, A., Ramakrishna, B. & Olesen, S.W. (2021). Stool banking for fecal microbiota transplantation: methods and operations at a large stool bank. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 11, 622949. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.622949>
- Clarke, G., Stilling, R.M., Kennedy, P.J., Stanton, C., Cryan, J.F. & Dinan, T.G. (2014). Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ.

- Molecular Endocrinology*. 28(8), 1221–1238.
<https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Coyte, K.Z., Schluter, J. & Foster, K.R. (2015). The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science*. 350(6261), 663–666.
<https://doi.org/10.1126/science.aad2602>
- Cresci, G.A., Bawden, E. (2015). Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition in Clinical Practise*. 30, 734–746.
<https://doi.org/10.1177/0884533615609899>
- Chu, N.D., Smith, M.B., Perrotta, A.R., Kassam, Z. & Alm, E.J. (2017). Profiling living bacteria informs preparation of fecal microbiota transplantations. *PloS ONE*. 12, e0170922
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170922>
- Çetin, R., Güven, G.B., Tunçbilek, V., Develi, S., Aykutlug, O. & Korkmaz, A. (2015). Microorganisms and their interaction with human body. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 14, 273-278.
<https://doi.org/10.5455/pmb.1-1422383762>
- Debast, S.B., Bauer, M.P., Kuijper, E.J. (2014). “European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection,” *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 20, 1–26.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- Demirel, Z. (2017). Beslenme ve mikrobiyota. *TÜBA-Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyum Raporu*. 10.04.2017. Ankara, Türkiye. 37–60.
<https://www.tuba.gov.tr/files/yayinlar/raporlar/T%C3%9CBA-Mikrobiyota%20ve%20%C4%B0nsan%20Sa%C4%9Fl%C4%B1%20ve%20Sa%C4%B1%20Sempozyumu%20Raporu.pdf>
- Dey, P. & Ray, Chaudhuri, S. (2023). The opportunistic nature of gut commensal microbiota. *Critical Reviews in Microbiology*. 49(6), 739–763. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2133987>
- Evrensel, A. & Ceylan, M.E. (2016). Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 14(3), 231. <https://doi.org/10.9758%2Fcpn.2016.14.3.231>

- Federal Register 10632 (2016). FDA Notices. 81(40) March 1 2016, Maryland, USA. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2016-03-01/pdf/2016-04372.pdf>
- Furuya-Kanamori, L., Doi, S.A., Paterson, D.L., Helms, S.K., Yakob, L., McKenzie, S.J., Garborg, K., Emanuelsson, F., Stollman, N., Kronman, M.P., et al. (2017). Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 51, 145–150. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000511>
- Kassam, Z., Lee, C.H., Yuan, Y. & Hunt, R.H. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 108, 500–508. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.59>
- Kazemian, N., Ramezankhani, M., Sehgal, A., Khalid, F.M., Kalkhoran, A.H.Z., Narayan, A., Wong G.K., Kao, D. & Pakpour, S. (2020). The trans-kingdom battle between donor and recipient gut microbiome influences fecal microbiota transplantation outcome. *Scientific Reports*. 10(1), 18349. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75162-x>
- Kinashi, Y. & Hase, K. (2021). Partners in leaky gut syndrome: intestinal dysbiosis and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 12, 673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>
- Kumamoto, C.A., Gresnigt, M.S. & Hube, B. (2020). The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Current Opinion in Microbiology*. 56, 7–15. <https://doi.org/10.1016%2Fj.mib.2020.05.006>
- Lederberg, J. & McCray, A.T. (2001). ‘Ome sweet ‘omics - a genealogical treasury of words. *Scientist*. 15(7), 8–8. <https://lhncbc.nlm.nih.gov/LHC-publications/PDF/pub2001047.pdf>
- Matsuoka, K., Mizuno, S., Hayashi, A., Hisamatsu, T., Naganuma, M. & Kanai, T. (2014). Fecal transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio Journal of Medicine*. 63(4), 69–74. <https://doi.org/10.2302/kjm.2014-0006-re>
- Mehta, R. S., Abu-Ali, G. S., Drew, D. A., Lloyd-Price, J., Subramanian, A., Lochhead, P., Joshi A.D., Ivey, K.L., Khalili, H., Brown, G. T., DuLong,

- C., Song, M., Nguyen, L.H., Mallick, H., Rimm, E.B., Izard, J., Huttenhower, C. & Chan, A.T. (2018). Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men. *Nature Microbiology*. 3(3), 347–355. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0096-0>
- Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M.G., Capacci, A. & De Lorenzo, A. (2020). Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*. 13(1), 7. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>
- Michielan, A. & D’Inca, R. (2015). Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: Pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators of Inflammation*. 2015, 628157. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
- Nicco, C., Paule, A., Konturek, P., Edeas, M. (2020). From donor to patient: Collection, preparation and cryopreservation of fecal samples for fecal microbiota transplantation. *Diseases*. 8(2), 9. <https://doi.org/10.3390/diseases8020009>
- Qi, X., Yun, C., Pang, Y. & Qiao, J. (2021). The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes*. 13(1), 1–21 <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
- Panchal, P., Budree, S., Scheeler, A., Medina, G., Seng, M., Wong, W. F., Elliott, R., Mitcell, T., Allegretti, J.R. & Osman, M. (2018). Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: Past, present, and future. *Current Gastroenterology Reports*. 20, 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0619-8>
- Petrof, E.O., Gloor, G.B., Vanner, S.J., Weese, S.J., Carter, D., Daigneault, M.C., Brown E.M., Schroeter, K. & Allen-Vercoe, E. (2013). Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: ‘RePOOPulating’ the gut. *Microbiome*. 1, 1–12. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-3>
- Romano, K.A., Dill-McFarland, K.A., Kasahara, K., Kerby, R.L., Vivas, E.I., Amador-Noguez, D., Herd, P. & Rey, F.E. (2018). Fecal Aliquot Straw Technique (FAST) allows for easy and reproducible subsampling: assessing interpersonal variation in trimethylamine-N-oxide (TMAO) accumulation. *Microbiome*. 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0458-8>

- Santacroce, L., Man, A., Charitos, I.A., Haxhirexha, K. & Topi, S. (2021). Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*. 26, 135–148. <https://doi.org/10.52586/4930>
- Surawicz, C.M., Brandt, L.J., Binion, D.G., Ananthakrishnan, A.N., Curry, S.R., Gilligan, P.H., McFarland L.V., Mellow, M. & Zuckerbraun, B.S. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*. 108(4), 478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
- Tomás-Barberán, F.A., Selma, M.V. & Espín, J.C. (2016). Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 19(6), 471–476. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000314>
- Uygun, A. (2017). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 1 (Special issue), 132–140. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/378364>
- Ünal, N.G. (2016). Fekal mikrobiyota transplantasyonu. *Güncel Gastroenteroloji*. 20(4), 437–441. <https://guncel.tgv.org.tr/journal/68/pdf/100504.pdf>
- Weisshof, R., El Jurdi, K., Zmeter, N., Rubin, D.T. (2018). Emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Advances in Therapy*. 35(11), 1746–1762. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0795-9>
- Weingarden, A.R. & Vaughn B.P. (2017). Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 8(3), 238–252. <https://doi.org/10.1080%2F19490976.2017.1290757>
- Vrieze, A. (2013). The role of gut microbiota in human metabolism. Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam. https://pure.uva.nl/ws/files/2256563/119960_thesis.pdf
- Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z. & Ji, G. (2012). Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *The American Journal of Gastroenterology*. 107(11), 1755. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.251>

BÖLÜM 11

İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

Doç. Dr. Yasemin KAYA¹

Prof. Dr. Ahmet KAYA²

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177771>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Ordu, Türkiye. ysmnkmz@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7360-8090

²Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı. Ordu, Türkiye. doktorahmetkaya@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

³Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı. Ordu, Türkiye. mutluyarr@gmail.com, Orcid ID 0000-0002-7145-7476

GİRİŞ

İrritabl bağırsak sendromu (IBS), herhangi bir organik neden olmaksızın kronik karın ağrısı ve değişen bağırsak alışkanlıklarıyla karakterize bir gastrointestinal sistem hastalığıdır (Everhart ve Renault, 1991). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre IBS'nin prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekle birlikte yaklaşık olarak %11 olduğu tahmin edilmektedir (Hungin ve ark., 2003). Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastaların %12'sini (Saha, 2014), gastroenterologlara başvuran hastaların yaklaşık ise %25-50'sini oluşturmaktadır (Everhart ve Renault, 1991). IBS prevalansının 50 yaş üstü kişilerde gençlere kıyasla %25 oranında daha az olduğu, yine kadınlarda IBS prevalansının erkeklere göre daha yüksek olduğu ve kadınlarda erkeklere göre kabızlığın baskın olduğu bildirilmiştir (Lovell ve Ford, 2012). Bu hastaların daha kötü bir yaşam kalitesine sahip oldukları ve diğer fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığı olan bireylere göre sağlık bakım sistemini daha fazla kullandıkları kanıtlanmıştır. IBS'li hastalar; doktora daha sık gider, daha fazla tanısal test kullanır, daha fazla ilaç tüketir, daha fazla iş gücü kaybınan neden olur ve daha az iş verimine sahiptirler (Saha, 2014).

IBS ve alt kategorileri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) DMS-IV kod sınıflandırmasına göre, ishalin baskın olduğu (IBS-İshal), kabızlığın baskın olduğu (IBS-Kabızlık), dışkı düzeninin değiştiği IBS ve ağrılı (IBS-Ağrı) olarak sınıflandırılmaktadır (Camilleri, 2012).

1. İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU

1.1. Patofizyoloji

İrritabl bağırsak sendromunun patofizyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (Camilleri, 2012) ve birçok faktörün etkileşimi sonucunda oluşan bir bozukluk olarak bildirilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi daha çok gastrointestinal motilitedeki değişiklikler ve visseral aşırı duyarlılık ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Son yapılan çalışmalar sonucunda inflamasyonun, dışkı florasındaki değişikliklerin ve bakteriyel aşırı çoğalmanın da patofizyolojiye katkısı olabileceği söylenmektedir. Gıda duyarlılığı ve genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği konusunda bilgiler de mevcuttur (Wald, 2022). Kısaca, değişen gastrointestinal motilite, visseral aşırı duyarlılık, enfeksiyon sonrası reaktivite, beyin-bağırsak etkileşimleri, dışkı mikroflorasında değişiklik, bakteriyel aşırı büyüme, gıda duyarlılığı,

karbonhidrat malabsorbsiyonu ve bağırsak iltihabının tümü IBS'nin patogenezinde suçlanan nedenler olmuştur (Saha, 2014).

İrritabl bağırsak sendromunun patofizyolojisine çeşitli faktörler etki etmektedir.

1.1.1. Gastrointestinal Sistem Motilitesi

IBS'li bazı hastalarda gastrointestinal sistemde kasılmaların sıklığında ve düzensizliğinde artış şeklinde motor anormallikler tespit edilmiştir (Simrén ve ark., 2000). Kabızlığın baskın olduğu IBS'de uzamış geçiş süresi (Agrawal ve ark., 2009) ve diyarenin baskın olduğu IBS'de kolesistokinin ve yemek alımına karşı abartılı bir motor yanıt vardır (Chey ve ark., 2001). Bu motor fonksiyon değişikliklerinin semptomlarla ilişkisi henüz belirlenmemiştir ancak IBS hastalarında bağırsak hareketliliğini düzenleyen farmakolojik ajanlar verildiğinde bağırsakta gaz tutulmasının azaldığı ve semptomların iyileştiği bildirilmiştir. Bu durum hastalarda mevcut şikayetin altında bir hareketlilik bozukluğunun yattığını düşündürmektedir (Caldarella ve ark., 2002).

1.1.2. Visseral Hipersensivite

Visseral aşırı duyarlılık IBS hastalarında sık görülen bir bulgudur.

Darlık

IBS'li hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda, bağırsakta balon şişkinliğinin neden olduğu farkındalık ve ağrının, kontrollere kıyasla daha düşük balon hacimlerinde yaşandığını ve bu durumun reseptör aşırı duyarlılığını düşündürdüğünü göstermiştir (Bouin ve ark., 2002; Zuo ve ark., 2006; Nozu ve ark., 2006). Duyarlılıktaki olası bu artış, visseral afferentlerden dolayı olabilir, çünkü IBS hastalarının somatik ağrıya karşı normal veya artmış eşiklere sahip olduğu bildirilmektedir (Iovino ve ark., 2006), ancak bunun tersini gösteren veriler de mevcuttur (Wilder-Smith ve Robert-Yap, 2007).

Şişkinlik

IBS'li hastaların yaklaşık yarısında (çoğunlukla kabızlığı olanlarda), bağırsak gazının hacmiyle ilişkili olmasa da, şişkinlikle ilişkili karın çevresinde belirgin bir artış bulunmaktadır (Houghton ve ark., 2006). Şişkinlik ve aşırı gazdan şikayetçi olan hastaların gastrointestinal kanalında asemptomatik kontrollere benzer miktarda gaz vardır (Serra ve ark., 2001). Bağırsakların normal duylara karşı artan duyarlılığının, lokal gastrointestinal sinir sistemi tarafından mı, beyinden gelen merkezi modülasyonla mı yoksa ikisinin bir

kombinasyonu tarafından mı gerçekleştiği açık değildir (Tillisch ve ark., 2011; Aizawa ve ark., 2012; Valdez-Morales ve ark., 2013). Ek olarak, spesifik gastrointestinal mediyatörler (serotonin, kininler) (Buéno ve ark., 2000) veya bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün aktivasyonuna bağlı olarak omuriliğin uyarılabilirliğindeki artışlar (Willert ve ark., 2004) gibi diğer faktörler de visseral hiperaljeziye katkıda bulunuyor olabilir. Bu etkileşimlerin tanınması, IBS'nin bir beyin-bağırsak eksenini bozukluğu olduğu kavramına yol açmıştır ve bu terim artık daha önceki "fonksiyonel bağırsak bozukluğu" tanımı yerine kullanılmaktadır (Powell ve ark., 2017).

1.1.3. İntestinal İnflamasyon

İmmünohistolojik araştırmalar, IBS'si olan bazı hastalarda özellikle ishal ağırlıklı IBS'si olan ve enfeksiyon sonrası IBS geliştiği varsayılan hasta gruplarında bağışıklık hücreleri ve bağışıklık sistemi belirteçlerindeki değişikliklerin yer aldığı mukozal bağışıklık sistemi aktivasyonunu ortaya çıkarmışlardır (Liebregts ve ark., 2007; Chadwick ve ark., 2002). Sitokinler bilindiği gibi bağışıklık sistemine aracılık eden proteinlerdir. IBS hastalarında plazmada yüksek proinflatuar interlökin seviyeleri gözlenmiştir (Guilarte ve ark., 2007). Aynı zamanda mast hücrelerinin ve lenfositlerin kolon ve ince bağırsakta arttığı gösterilmiştir (Törnblom ve ark., 2002; Guilarte ve ark., 2007).

1.1.4. Post Enfeksiyon

18 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz sonucunda akut gastrointestinal enfeksiyon sonrası IBS gelişme ihtimalinin altı kat arttığını bildirmiştir. Enfeksiyon sonrası IBS gelişimi için risk faktörleri arasında genç yaş, kadın cinsiyet, uzun süreli ateş, anksiyete ve depresyon yer almaktadır (Thabane ve ark., 2007). Prospektif çalışmalar, enterik enfeksiyonların %3-36'sının kalıcı IBS semptomlarına yol açtığını göstermiştir. Enfeksiyon sonrası IBS insidansı, enfekte eden organizmaya göre değişmektedir. Viral gastroenteritin yalnızca kısa süreli etkileri var gibi görünse de bakteriyel, protozoan ve helmint enfeksiyonlarını uzun süreli IBS yaptıkları görülmektedir. Post enfeksiyöz IBS gelişimi için risk faktörleri, önem sırasına göre, başlangıçtaki hastalığın ne kadar uzun sürdüğünü, enfeksiyona neden olan bakteri şuşunun toksisitesini, sigara içmeyi, inflamasyonun mukozal belirteçlerini, kadın cinsiyetini, depresyonu, hipokondriyazisi ve önceki 3 aydaki olumsuz yaşam koşullarını içermektedir. 60 yaşın üzeri hastalar post

enfeksiyöz IBS'ye karşı koruma sağlayabilirken, antibiyotik tedavisi artan riskle ilişkilendirilmiştir. Post enfeksiyöz IBS'ye neden olan mekanizmalar bilinmemekle birlikte rezidüel inflamasyon, mukozal immünoisitler, enterokromaffin ve mast hücreleri, enterik sinirlerde ve gastrointestinal mikrobiyotada kalıcı değişiklikler olduğu söylenmektedir (Spiller ve Garsedi, 2009).

Akut enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan IBS konusunda çeşitli teoriler öne sürülmüştür:

1.Malabsorbsiyon: Enterik enfeksiyonların ardından idiyopatik safra asidi malabsorbsiyonunun geliştiği gözlemlenmiştir ve bu da ishalin baskın olduğu IBS ile sonuçlanabilir (Sinha ve ark., 1998).

2.Enteroendokrin hücrelerde/lenfositlerde artış: Akut *Campylobacter* enteritini takiben serotonin içeren enteroendokrin hücrelerde ve T lenfositlerde bir artış olduğu gösterilmiştir (Spiller ve ark., 2000). Artan serotonin seviyeleri, gastrointestinal sistemde motilite artışına ve visseral aşırı duyarlılığa yol açar.

3.Antibiyotik kullanımı: Gastrointestinal sistem veya diğer enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımının, fonksiyonel bağırsak semptomlarının gelişmesi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Törnblom ve ark., 2007).

1.1.5. Dışkı Mikroflorasında Değişiklik

Dışkı mikroflorasının karmaşık ekolojisi, bileşimindeki değişiklikler, IBS dahil olmak üzere birçok hastalık veya bozukluklarla ilişkili olabileceği yönünde spekülasyonlara yol açmıştır. Ortaya çıkan veriler, IBS'li bireylerde dışkı mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu ve baskın semptomla göre değiştiğini göstermektedir (Wald, 2022). IBS'deki potansiyel mikroflora değişiklikleri göz önüne alındığında, ishalin baskın olduğu IBS hastalarının, mikrofloranın kompozisyonunu ve metabolizmasını etkileyen probiyotiklerden fayda görmesi mümkün olabilir (Camilleri, 2008). Plasebo kontrollü, randomize bir çalışma, *Lactobacillus plantarum* uygulamasının IBS'li hastaların bağırsak florasını önemli ölçüde etkilemediğini, ancak probiyotik alan hastalarda gaz semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir (Nobaek ve ark., 2000). IBS'de probiyotiklerin etkisi olup olmadığı konusunda daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır.

1.1.6. Bakteriyel Aşırı Çoğalma

İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, üst gastrointestinal kanalda bakteri sayısının ve/veya türünün artmasıyla ilişkilidir. Ancak IBS ile ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma arasında bir ilişki olduğunu gösteren veriler çelişkilidir (Wald, 2022). Bakteriyel aşırı çoğalmanın IBS semptomlarından önce bulunmadığına ve IBS ortaya çıktıktan sonra ortaya çıktığına dair belirgin bir kanıt bulunmamaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça tutarsızdır (Saha, 2014).

1.1.7. Gıda Hassasiyeti

IBS patofizyolojisinde gıdanın rolü açık değildir. IBS'li bazı hastalar, yemek yedikten sonra semptomların kötüleştiğini ve belirli gıdalara karşı gıda intoleransı bildirmektedirler (Monsbakken ve ark., 2006). IBS'li hastalarda gıda duyarlılığına katkıda bulunan birçok faktörün olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar gıdaya özgü antikorlar, karbonhidrat malabsorbsiyonu ve gluten duyarlılığı üzerine yoğunlaşmıştır (Wald, 2022).

1.1.8. Genetik

Ailesel çalışmalar ve seçilmiş gen polimorfizmleri üzerine yapılan çalışmalar, IBS olan bazı hastalarda genetik bir yatkınlığa işaret etmektedir (Saito ve ark., 2005). IBS'li bir ebeveyne sahip olmanın ve IBS den etkilenmiş bir ikiz kardeşe sahip olmaktan daha büyük bir bağımsız belirleyici olduğunu bulmuştur. Elde edilen bu sonuç IBS'nin ailesel yapısının, genetiğin yanı sıra sosyal öğrenmeye bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Levy ve ark., 2001).

1.1.9. Psikososyal Bozukluk

IBS'de psikososyal faktörler önemli gibi görünse de bu faktörlerin gastrointestinal fonksiyonu doğrudan değiştirip değiştirmediği hala belirsizliğini koruyor. Ayrıca gastrointestinal disfonksiyonun merkezi süreçleri de düzenlemesi mümkündür. Örneğin, çocuklukta veya yetişkinlikte istismarın IBS ile ilişkili olduğuna dair çok iyi kanıtlar bulunmaktadır, ancak bunun etiyolojik öneme sahip olup olmadığı konusu hala tartışmalıdır (Koloski ve ark., 2005). İBS hastalarında anksiyete ve depresyon da yaygındır (Talley ve Spiller, 2002). Bazıları IBS'yi bir somatizasyon bozukluğu olarak kavramsallaştırmıştır, ancak bazı IBS vakalarında organik bir patofizyolojiye dair açık kanıtların ve bulguların olması bunu olası kılmamaktadır (Koloski ve ark., 2005). IBS semptomları veya ülser dışı dispepsi semptomları olan hastalar

üzerinde yapılan bir çalışmada, gastrointestinal semptomları olan hastalar, kontrol gruplarına göre daha fazla yaşam boyu ve günlük stres bildirmişlerdir (Locke ve ark., 2005). Başka bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IBS hastalarında daha fazla anksiyete, depresyon, fobi ve somatizasyon gözlemlenmiştir (Solmaz ve ark., 2003). Prospektif bir çalışmada, psikososyal faktörlerin (anksiyete, uyku sorunları, somatik semptomlar), daha önce bu hastalıkla teşhis edilmemiş bir popülasyonda IBS gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Nicholl ve ark., 2003).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin (AGA) (Drossman ve ark., 2002) bu alandaki araştırmaları, dört genel gözlem ortaya çıkarmıştır. Birincisi, psikolojik stres, mide-bağırsak semptomlarını şiddetlendirerek ishalin, karın rahatsızlığının vb. şiddetini artırır. Psikososyal faktörlerin, predispozan, hızlandırıcı veya devam ettirici faktörler olarak fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarını, gastrointestinal sensörimotor fonksiyonunu ve/veya semptom oluşumunu etkilediğine inanılmaktadır. Çoğunlukla duygudurum veya anksiyete bozuklukları olmak üzere psikiyatrik bozukluklarla birliktelik sık görülmektedir. Modern epidemiyolojik, psikofizyolojik ve fonksiyonel beyin görüntüleme araştırmaları, bu psikososyal faktörlerin gastrointestinal fonksiyon veya semptomatoloji üzerinde etkili olabileceği mekanizmaları kısmen açıklığa kavuşturmuştur, ancak ilişkilerinin kesin doğası bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir (van Oudenhove ve ark., 2010).

1.1.10. Serotonin Düzensizliği

Serotonin (5-HT), bağırsaktaki enterokromaffin hücrelerinde büyük oranda bulunur ve bağırsaktaki peristaltik refleksin ana düzenleyicisidir (Talley, 2001). Serotonin, özellikle 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleri aracılığıyla etki ederek gastrointestinal motilite, duyu ve sekresyonun kontrolünde önemli rol oynar (Spiller, 2001). IBS'de serotonin düzenlemesinin anormal olduğu görüşünü destekleyen iki kanıt bulunmaktadır. Plazmadaki serotonin salınımının, kabızlığın baskın olduğu IBS'de azaldığı ve diyarenin baskın olduğu IBS'de arttığı görülmüştür (Dunlop ve ark., 2005). Ayrıca hem IBS'de hem de ülseratif kolitte serotonin sinyallesinde bir kusur olduğu bulunmuştur; her iki hastalıkta da normal mukozal serotonin ve serotonin taşıyıcı immünoreaktivitesinde azalma olduğu görülmüştür (Coates ve ark., 2004). 5-HT₄ reseptöründeki agonistlerin gastrointestinal sistemde prokinetik

etkisi olduğu ve 5-HT₃ reseptöründeki antagonistlerin gastrointestinal geçişi yavaşlattığı bilinmektedir (Tack ve ark., 2006).

1.1.11. Merkezi Sinir Sisteminde Düzensizlik ve Beyin-Bağırsak Etkileşimi

Merkezi sinir sistemi; salgı, gastrointestinal sistem hareketi ve kan akışı gibi çeşitli fonksiyonları düzenler (Koloski ve ark., 2005). Bağırsaktan gelen sinyaller de reflekslerin düzenlenmesinde rol oynar. Bağırsaktaki olayların algılanması, bilginin hem periferik hem de merkezi olmak üzere farklı seviyelerde modüle edilmesiyle afferent yolların aktivasyonunu içerir (Mayer ve Gebhart, 1994). Beyin-bağırsak etkileşimi ve bunun IBS'deki değişimine ilişkin bilgilerdeki büyük ilerlemeler, fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin kullanılmaya başlanmasıyla meydana geldi. Bu teknik, sağlıklı denekler ile IBS hastaları arasındaki bağırsak stimülasyonuna yanıt olarak kortikal fonksiyondaki farkın değerlendirilmesine olanak sağladı (Mayer ve ark., 2006). IBS'li hastaların beyin tepkilerinde belgelenen farklılıklar bulundu (Mayer ve ark., 2005). Bu bulgular potansiyel farmakolojik ve davranışsal müdahaleler için bir kapı açtı (Mayer ve ark., 2006). Örneğin, rektal distansiyon sırasında bölgesel serebral kan akışının ölçümleri, ülseratif kolitli hastalar ve kontrollerin aksine IBS hastalarının anterior singulat korteks, amigdala ve dorsomedial frontal kortekste daha fazla aktivasyona sahip olduğunu göstermiştir (Mayer ve ark., 2005). IBS'si olmayan kişilerin beyinlerinin, endojen ağrı engelleme alanlarını daha iyi aktive edebildiği öne sürülmüştür. Bu IBS'ye genetik yatkınlığı temsil edebilir. Antidepresan amitriptilinin rektal ağrıyı azalttığı gösterilmiştir ve bu, sağ prefrontal korteks, sağ insula ve perigenual anterior singulat korteksin aktivasyonu ile ilişkilidir (Morgan ve ark., 2005). Bu tür merkezi değişiklikler, antidepresanların IBS'deki potansiyel faydasını açıklayabilir.

1.2. İrritabl Bağırsak Sendromunun İlişkili Olduğu Hastalıklar

IBS, fibromiyalji, baş ağrısı, sırt ağrısı kronik yorgunluk sendromu (sistemik efor intoleransı hastalığı olarak da bilinir), gastroözofageal reflü hastalığı, fonksiyonel dispepsi, kalp dışı göğüs ağrısı ve majör depresyon, anksiyete ve somatizasyon gibi psikiyatrik bozukluklar, genito-üriner semptomlar gibi diğer durumlarla ilişkilidir (Wald, 2022).

1.3.Klinik Bulgular

İrritabl bağırsak sendromu, kronik karın ağrısı ve değişen bağırsak alışkanlıklarıyla karakterizedir.

1.3.1. Kronik Karın Ağrısı

IBS'de karın ağrısı genellikle değişen şiddette ve periyodik alevlenmelerle birlikte kramp hissi olarak tanımlanır. Ağrının yeri ve karakteri büyük ölçüde değişebilmektedir (Longstreth ve ark., 2006). Yine ağrının şiddeti de hafiften şiddetliye kadar geniş bir aralıkta seyredabilmektedir. Ağrı sıklıkla dışkılamayla ilişkilidir. Bazı hastalarda karın ağrısının dışkılamayla hafiflediği, bazı hastalarda ise dışkılamayla ağrının kötüleştiği bildirilmektedir (Simren ve ark., 2017). Duygusal stres ve yemekler ağrıyı şiddetlendirebilir. IBS'li hastalar ayrıca sıklıkla karın şişkinliği ve şişkinlik veya geçirme şeklinde artan gaz üretimini bildirirler.

1.3.2. Değişen Bağırsak Alışkanlıkları

IBS semptomları arasında ishal, kabızlık, dönüşümlü ishal ve kabızlık veya ishal ve/veya kabızlık ile değişen bağırsak alışkanlıkları yer alır. İshal genellikle küçük ile orta hacimli, sık sık gevşek dışkılamayla karakterize edilir. Bağırsak hareketleri genellikle uyanma saatlerinde, çoğunlukla sabahları veya yemeklerden sonra meydana gelir. Çoğu bağırsak hareketinden önce alt karın bölgesinde kramp şeklinde ağrı, aciliyet ve tam boşaltılamama veya tenesmus hissi gelir. IBS'li tüm hastaların yaklaşık yarısı dışkıyla birlikte mukus akıntısından şikayetçidir. Büyük hacimli ishal, kanlı dışkılar, gece ishalleri ve yağlı dışkılar IBS ile ilişkili değildir. Dışkılar genellikle serttir ve topaklar şeklinde tanımlanabilir. Hastalar ayrıca rektum boş olsa bile tenesmus yaşayabilir (Manning ve ark., 1978).

1.4. Tanı Kriterleri

Bireysel semptomlar IBS'nin teşhisinde tamamen doğru ve yeterli olmadığından, hastalığı teşhis etmek için semptomların bir kombinasyonunu tanımlamak üzere kriterler geliştirilmiştir. Manning ve arkadaşları (Manning ve ark., 1978) hastalık tanısı ile ilgili bir kriter yayımlamışlardır. Manning kriterlerinin doğruluğunu değerlendiren dört çalışmadan ikisi, bu kriterlerin %78 duyarlılık ve %72 özgüllük ile iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Kruis ve arkadaşları da (Kruis ve ark., 1984) başka bir dizi kriter geliştirmişlerdir. Kruis semptom skorunun doğruluğunu inceleyen dört

çalışmadan üçü, bunun yüksek duyarlılık (%77) ve özgüllük (%89) ile mükemmel bir pozitif öngörü değeri sağladığını öne sürmüştür. Daha sonra Roma kriterleri geliştirilmiştir ve üç kez güncellenmiştir. Bir çalışma Roma I kriterlerinin doğruluğunu değerlendirmiş ve %71 duyarlılığa ve %85 özgüllüğe sahip olduğunu belirlemiştir. Çalışmalar, Manning, Rome I ve Rome II arasında duyarlılık veya özgüllük açısından tutarlı bir farklılık olmadığını göstermiştir (Whitehead ve Drossman, 2010).

Biyolojik bir hastalık belirtecinin yokluğunda, IBS tanısını standardize etmek için çeşitli semptom bazlı kriterler önerilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı Roma IV kriterleridir (Mearin ve ark., 2016).

1.4.1. IBS İçin Roma IV Kriterleri

Roma IV kriterlerine göre IBS tanısı aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilir. Son üç ayda ortalama haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı ile birlikte aşağıdakiler ile ilişkili iki veya daha fazla durum olduğunda hastaya IBS tanısı konulur:

- Dışkılamayla ilgili
- Dışkı sıklığındaki değişiklik ile ilişkili
- Dışkı biçimindeki (görünüm) değişiklik ile ilişkili

1.4.2. IBS Alt Tipleri İçin Tanı Kriterleri

IBS'nin alt tipleri, hastanın anormal bağırsak hareketlerinin olduğu günlerde bildirdiği baskın bağırsak alışkanlığına göre tanınır. Dışkı kıvamını kaydetmek için Bristol dışkı formu ölçeği (BSFS) kullanılmalıdır (Şekil 1) (Dengiz ve ark., 2022). Alt tipler ancak hasta bağırsak alışkanlığı anormalliklerini tedavi etmek için kullanılan ilaçlarla birlikte değerlendirildiğinde güvenli bir şekilde belirlenebilir. IBS alt tipleri klinik uygulamalar için aşağıdaki şekilde tanımlanır:

• Kabızlığın baskın olduğu IBS – Hasta, anormal bağırsak hareketlerinin genellikle kabızlık olduğunu bildiriyor (BSFS'de tip 1 ve 2).

• İshalin baskın olduğu IBS – Hasta, anormal bağırsak hareketlerinin genellikle ishal olduğunu bildiriyor (BSFS'de tip 6 ve 7).

• Karışık bağırsak alışkanlıkları olan IBS – Hasta, anormal bağırsak hareketlerinin genellikle hem kabızlık hem de ishal olduğunu bildirmektedir.

• Sınıflandırılmamış İBS – İBS tanı kriterlerini karşılayan ancak diğer üç alt tipten birine doğru şekilde sınıflandırılmayan hastalar (Wald, 2024).



Şekil 1. Bristol Dışkı Skalası (Dengiz ve ark., 2022).

İBS'li hastaların fizik muayenesi genellikle normaldir.

1.4.3. İBS Laboratuvar Testleri

İBS için kesin bir tanısal laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testlerinin amacı öncelikle alternatif bir tanıyı dışlamaktır. Alternatif tanıyı dışlamak için aşağıdaki laboratuvar testleri yapılabilir:

- İBS şüphesi olan tüm hastalara tam kan sayımı yapılır.
- İshalli hastalarda aşağıdakileri tahliller yapılır:
 - Dışkı kalprotektin veya dışkı laktoferrin
 - *Giardia* için dışkı testi (antijen tespiti veya nükleik asit amplifikasyon testi)
 - Çölyak hastalığı için serolojik testler
 - C-reaktif protein seviyeleri, yalnızca dışkıda kalprotektin ve dışkıda laktoferrin gerçekleştirilemediğinde

1.4.5. İBS Alarm Özellikleri

Alarm özellikleri şunları içerir:

- 50 yaşından sonra başlangıç yaşı

- Rektal kanama veya melena
- Gece ishali
- İlerici karın ağrısı
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Laboratuvar anormallikleri (demir eksikliği anemisi, yüksek C-reaktif protein veya dışkıda kalprotektin/laktoferrin)
- Ailede IBD veya kolorektal kanser öyküsü (American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, 2009)

IBS'den şüphelenilen hastalarla tedavi seçeneklerini tartışmadan önce doktor, IBS'ye benzer semptomları olan diğer tanıları dışlamak için ayrıntılı bir öykü almalı ve fizik muayene yapmalıdır. Amerikan Gastroenteroloji Koleji Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar Görev Grubu, mevcut verilerin IBS hastalarında kapsamlı testleri desteklemediğini belirtmiştir (de Ponti, 2004). IBS hastalarında organik hastalık prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek değildir. Kilo kaybı, hematokezya, demir eksikliği ve IBS'ye özgü olmayan semptomlar gibi endişe verici bulgular yoksa rutin tanı testi önerilmez.

Semptomlar tipik değilse veya alarm özellikleri mevcutsa, bakılacak tahliller; tam kan hücreleri sayımı, kapsamlı metabolik profil, eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein gibi bir inflamatuvar belirteç ve tiroid uyarıcı hormon düzeyini içermelidir. İshalin baskın olduğu durumlarda, dışkıda lökositler ve uygun olduğunda *Clostridium difficile* için dışkı analizi yapılmalıdır (örneğin; son 3 ay içinde antibiyotik kullanan veya yakın zamanda kemoterapi almış hastalar gibi). Seyahat ve sosyal öykü, *Giardia* ve *Cryptosporidium* antijenleri için dışkı testlerini uygun hale getirebilir. Çölyak hastalığına yönelik seroloji, tercihen doku transglutaminaz veya TTG-IgA, diyare veya karışık alt tip ile ilişkili IBS olduğundan şüphelenilen tüm hastalar için çalışmanın bir parçası olarak gerçekleştirilmelidir (Sanders ve ark., 2001).

IBS hastalarında çölyak hastalığı prevalansının genel popülasyonla (<%1) karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu (%4,67) göstermişlerdir. Ancak yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, IBS hastalarının %1.7'sinin TTG pozitif olduğunu ve bunun plasebo grubundan farklı olmadığını bulunmuştur (Biesiekierski ve ark., 2011). Bununla birlikte, kabızlık yapmayan İBS'de çölyak hastalığı testi yapılabilir. Ailesinde kolon kanseri ve inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan, 50 yaş üstü, hematokezya, gece veya ilerleyici karın ağrısı, kilo kaybı, anemi, yüksek inflamatuvar belirteçleri veya elektrolit

bozuklukları gibi alarm semptomları olan hastalara kolonoskopi önerilebilir. IBS-ishal'li hastalarda kolonoskopi yapıldığında, mikroskopik koliti dışlamak için rastgele biyopsiler yapılmalıdır. Bunlar genel önerilerdir, çünkü her hasta kendine özgü özelliklerle ortaya çıkacaktır. Hekim, güçlü bir hekim-hasta ilişkisinin etkili tedavinin ve gerçekçi beklentilerin temeli olacağını bilincinde olmalıdır (Occhipinti ve Smith, 2012).

IBS tanı kriterlerini karşılayan ve alarm özelliği olmayan hastalarda, ilk değerlendirmenin ötesinde rutin olarak herhangi bir ek test yapılması önerilmemektedir. (Schmulson ve Chang, 1999). Alarm özelliği olan hastalarda, benzer semptomların diğer nedenlerini dışlamak için ek değerlendirme yapılır (O'Connor ve ark., 2012). Tanısal değerlendirme klinik tabloya dayanır ve genellikle tüm hastalarda endoskopik değerlendirmeyi ve seçilmiş vakalarda görüntülemeyi içerir. İshalli hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığını değerlendirmek için kolonoskopi yapılır ve mikroskopik koliti dışlamak için biyopsi alınır (Guagnozzi ve ark., 2016). Yapısal bir lezyona ilişkin klinik şüphe varsa kolon görüntülemesi (örneğin; abdominal bilgisayarlı tomografi taraması) yaptırılır (O'Connor ve ark., 2012).

1.5. Tedavi

1.5.1. Farmakoloji Dışı Tedavi

İrritabl bağırsak sendromu kronik bir hastalık olduğu için klinisyen-hasta ilişkisinin kurulması tedavinin sürekliliği açısından tedavide kritik öneme sahiptir. Tedavide başlangıç olarak, yaşam kalitesini bozmayan, hafif ve aralıklı semptomları olan hastalarda başlangıçta spesifik farmakolojik ajanlar yerine yalnızca yaşam tarzı ve diyet değişikliği önerilmektedir. Hafif ile orta derecede semptomları olan ve ilk tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve yaşam kalitesini etkileyen orta ila şiddetli semptomları olan hastalarda, yardımcı tedavi olarak farmakolojik tedavinin ilave edilmesi önerilmektedir.

1.5.1.1. Eğitim ve Güvence

Hastanın semptomlarını doğrulamak için terapötik bir klinisyen-hasta ilişkisi kurmak önemlidir. Hastalara ayrıca IBS'nin malignite riskini artırmamasına rağmen kronik bir hastalık olduğu konusunda uyarılmalıdır. Klinisyen tutarlı sınırlarla gerçekçi beklentiler oluşturmalı ve hastayı tedavi kararlarına dahil etmelidir (Kaptchuk ve ark., 2008).

1.5.1.2. Diyet Değişikliği

Dikkatli bir diyet öyküsü, belirli yiyeceklerle ilgili semptom olup olmadığını ortaya çıkarabilir. IBS'li hastalar gaz üreten gıdaların hariç tutulmasından fayda görebilirler. Fermente edilebilir oligo-, di- ve monosakkaritler ve polioller (FODMAP'ler) bakımından düşük bir diyet ve seçilmiş vakalarda laktozdan kaçınma hastaların semptomlarını azaltabilir. IBS'li hastalarda rutin gıda alerjisi testini destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Hem düşük FODMAP diyeti hem de sıkı bir geleneksel IBS diyeti (düzenli yemek düzeni; büyük öğünlerden kaçınma; yağ, çözünmeyen lif, kafein ve fasulye gibi gaz üreten gıdaların azaltılmış alımı) IBS semptomlarını iyileştirir. Randomize bir çalışmada, IBS'li 75 hasta, düşük FODMAP diyetine ve daha geleneksel bir IBS diyetine alındı. Dört haftalık denemenin sonunda, her iki diyet grubunda da IBS semptom şiddetinde başlangıca kıyasla anlamlı bir azalma oldu. Ancak iki grup arasında semptom şiddetinin azalması veya yanıt verenlerin oranında anlamlı bir fark yoktur (Böhn ve ark., 2015).

Gaz üreten gıdaların hariç tutulması

IBS hastalarına şişkinliği artıran gıdaları (örneğin; fasulye, soğan, kereviz, havuç, kuru üzüm, muz, kayısı, kuru erik, Brüksel lahanası, buğday tohumu, simit ve simit) hariç tutmaları tavsiye edilmelidir (Hasler ve Owyang, 2003). Altta yatan visseral aşırı duyarlılık, IBS hastalarının gaz üreten gıdaların tüketimiyle yaşadığı abartılı rahatsızlığı açıklayabilir (Zhu ve ark., 2013).

Düşük FODMAP diyeti

Gaz üreten gıdaların hariç tutulmasına rağmen karın şişkinliği veya ağrısı olan IBS hastalarına FODMAP'ler açısından düşük bir diyet önerilir (Chey ve ark., 2022). Bu kısa zincirli karbonhidratlar zayıf bir şekilde emilir ve bağırsak lümeninde ozmotik olarak aktif olduklarında hızla fermente edilirler, bu da karın şişkinliği ve ağrı semptomlarına neden olur. Düşük FODMAP diyeti, yalnızca gaz üreten gıdalardan (örneğin; bal, yüksek fruktozlu mısır şurubu, elma, elma gibi fruktoz içeren gıdalar) ve çok sayıda yüksek FODMAP gıdalarından (armut, mango, kiraz veya buğday dahil oligosakkaritler) oluşmaktadır. Bu nedenle gereksiz aşırı diyet kısıtlamalarından kaçınmak için düşük FODMAP diyet eğitimi eğitilmiş bir diyetisyen tarafından sağlanması önemlidir (Shepherd ve ark., 2013). Düşük FODMAP eğitimi, başlangıçta FODMAP'lerin altı ila sekiz hafta boyunca diyetten çıkarılmasını ve ardından semptomların çözülmesini takiben, spesifik fermente edilebilir karbonhidratlara karşı bireysel toleransı belirlemek için fermente edilebilir

karbonhidratlar açısından yüksek gıdaların kademeli olarak yeniden sunulmasını içerir (McKenzie ve ark., 2012).

Glutenden kaçınma

Glutenin diyareli IBS'li hastalarda bağırsak bariyeri fonksiyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir (Vazquez-Roque ark., 2013). Non-çölyak gluten duyarlılığının, IBS'li hastalarda semptom oluşumunun altında yatan bir mekanizma olduğu varsayılmıştır, ancak IBS'li hastalarda glutenden kaçınmayı destekleyen kanıtlar çelişkilidir (Verdu ve ark., 2008).

Laktozdan kaçınma

Bilinen laktoz intoleransı olan hastalara laktozdan kısıtlı diyet önerilmelidir. Ayrıca, gaz üreten gıdaların dışlanmasına rağmen inatçı karın şişkinliğinden şikayetçi olan hastalarda laktoz içermeyen bir diyetin ampirik olarak denenmesini önerilmektedir. Semptomların iyileşmesi mutlaka laktozun sindirim bozukluğu anlamına gelmediğinden, laktoz intoleransının tanısı, açık bir sindirim bozukluğu kanıtı olmaksızın uzun vadede laktozdan kısıtlı bir diyet uygulamak istemeyen hastalarda nefes testi ile doğrulanabilir (Yang ve ark., 2013). Nefes testinde laktoz intoleransı kanıtı olmayan ancak süt alımıyla semptomları olan kişiler, diğer süt bileşenlerine (örneğin; inek sütü proteini) karşı intoleransı olabilir ve diğer memelilerden elde edilen sütü veya soya tüketimini tolere edebilir.

Lif alımı

Çözünür lif IBS hastalarına önerilmelidir (Moayyedi ve ark., 2019). IBS semptomlarını iyileştirmede plasebodan önemli ölçüde daha iyi olmadığı ve şişkinliğe neden olabileceği için çözünmeyen lif kullanımından (örneğin; kepek) kaçınılmalıdır (Vasant ve ark., 2021). *Psyllium*'un hem kabızlığı hem de ishali iyileştirdiği gösterilmiştir. Lif, dışkı miktarını artırabilir ve ayrıca gazlı fermantasyon ürünlerinin üretimindeki değişiklikleri ve bağırsak mikrobiyomunda değişiklikleri de içerebilir. Bazı hastalarda şişkinlik ve gazda artış olabileceğinden, günde yaklaşık 3-4 gram çözünür lif sağlayan düşük başlangıç *Psyllium* dozu önerilebilir (Wald, 2024).

Meyve ve sebzelerden lif alımı şişkinlikle ters orantılıdır. Özellikle kabızlığı baskın olan IBS'li kişiler için *Psyllium* lifinin eklenmesi, bazı kişilerde IBS semptomlarını azaltırken buğday kepeği veya düşük lifli diyetin, etkisiz olduğu bulunmuştur. Genel olarak, çözünür lif tüketimi genel IBS semptomlarında ve kabızlıkta azalmaya yol açarken, çözünmeyen lif daha az anlamlı bir etki gösterir. Ancak her iki lifli diyet IBS hastalarında karın ağrısını

azaltmamaktadır. Orta derecede etkinliği nedeniyle, ön planda kabızlık olan IBS hastaları için ek olarak çözünür lif alımı önerilebilir. Çalışmalar ayrıca ağrının azalmasının artan lif alımıyla ilişkili olmadığını ve diyetle fındık veya tam tahıllar gibi çözünmeyen liflerin eklenmesinin hiçbir etkisinin olmadığını veya IBS de ağrı semptomlarını şiddetlendirebileceğini ortaya çıkarmıştır (Saha, 2014).

1.5.1.3. Gıda Alerjisi Testi

IBS'de gıda alerjisinin rolü belirsizdir. Besin alerjisinin semptomların gelişiminde rol oynaması mümkün olsa da bu tür kişileri tespit edecek güvenilir bir yöntem de mevcut değildir. Spesifik diyet antijenlerine yönelik serum immüno globulinlerinin test edilmesi ve sorumlu gıdaların ortadan kaldırılması önerilmiştir, ancak bu tür testlerin sonuçları ile semptomların iyileşmesi arasındaki ilişki, böyle bir yaklaşımın önerilmesinden önce ek çalışma gerektirir (Atkinson ve ark., 2004).

1.5.1.4. Fiziksel Aktivite

Egzersiziz IBS semptomları ve genel sağlık yararları açısından potansiyel faydası göz önüne alındığında, IBS hastalarına fiziksel aktivite önerilmelidir. Randomize bir çalışmada, IBS'li 102 hastanın bir kısmına artan fiziksel aktivite önerildi, bir kısmına da mevcut aktivite seviyelerinin korunması önerildi (kontrol grubu). Artan fiziksel aktivite, haftada üç ile beş gün, 20 ila 60 dakika orta ila şiddetli aktiviteden oluşmaktaydı. Yetmiş beş hasta çalışmayı tamamladı (38'i fiziksel aktivite kolunda ve 37'si kontrol kolunda). 12 hafta sonra, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fiziksel aktivite kolunda IBS semptomlarının şiddetinde klinik iyileşme gösteren daha fazla hasta vardı. Ek olarak, fiziksel aktivite kolundaki hastaların IBS semptomlarında kötüleşme olasılığı, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (Johannesson ve ark., 2011).

Egzersiziz gastrointestinal fonksiyonunun korunmasına ve stresin azaltılmasına yardımcı olabilir, bu da bazı IBS semptomlarını hafifletebilir. IBS konusunda yapılan çalışmalar, fiziksel aktivite ile semptomların hafifletilmesi arasında pozitif ilişkiler olduğunu göstermektedir. Bisiklet pedalı çevirmek gibi fiziksel aktivite, çeşitli çalışmalarda gastrointestinal semptomların şiddetlenmesine karşı koruma sağladığı ve gazı azalttığı gösterilmiştir (Sigaeva ve ark., 1981). Yoga uygulamasının aynı zamanda hem yetişkin hem de ergen popülasyonunda IBS semptomlarının azaldığı gösterilmiştir (van Tilburg ve

ark., 2008). İki aylık bir çalışmada, yoga müdahale grubu günde iki kez egzersiz yaparken, geleneksel tedavi grubu günde 2-6 mg loperamid aldı. Sonuçlar, yoganın IBS semptomlarında geleneksel tedaviye eşdeğer bir iyileşmeye neden olduğunu gösterdi (Taneja ve ark., 2004).

1.5.2. Farmakolojik Tedavi

Yaşam kalitesini bozan orta ila şiddetli IBS semptomları olan hastalar farmakolojik ajanlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. IBS genellikle bir semptom kompleksi olarak ortaya çıktığından, tedavi baskın semptom ve alt tipe göre belirlenmelidir.

1.5.2.1. Karın Ağrısı İçin Tedavi

IBS hastalarının yaşadığı karın ağrısına katkıda bulunan en önemli faktör visseral aşırı duyarlılıktır. IBS'de karın ağrısının tedavisinde son on yılda önemli bir değişiklik olmadı. Hala antispazmodikler tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Disiklomin ve hiyosiyamin gibi antispazmodik ajanlar antikolinerjik özelliklerle etki gösterirler. Düz kas gevşeticilere yönelik yapılan meta-analiz çalışmalarında bile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu ajanların tedavi etkinliğine ilişkin kanıtlar ikna edici değildir. Bir meta-analizde, karın ağrısı ve şişkinlik açısından antispazmodiklerin plaseboya göre avantajlı olduğu sonucunu söylerken, başka bir metaanaliz sonucunda faydalı olmadığı yönünde sonuç çıkmıştır. Bir çalışmada genel IBS semptomları ve karın ağrısında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenirken aynı zamanda IBS hasta grubunda plaseboya kıyasla antikolinerjik yan etkilerin daha sık olduğunu (%69'a karşı %16) gösterilmiştir. Bu durumu antispazmodikler hakkında neden yetersiz veri bulunduğunu açıklamaktadır. Her ne kadar antispazmodik ilaçlar istatistiksel olarak çok büyük bir avantaj göstermemiş olsa da, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ajanların kullanılması yaygın bir uygulamadır. Kabızlık, ağız kuruluğu, görme bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinerjik etkiler bu ilaçların kesilmesine yol açabilir. Belirli bir diyet veya stres gibi bilinen alevlendirici faktörler bekleniyorsa, bu ilaçlar profilaktik bir önlem olarak verilebilir. Disiklomin gibi ilaçların kronik kullanımla etkinliğini kaybedebileceği de belirtilmektedir. Kabızlığın potansiyel yan etkisi göz önüne alındığında, bu ilaçlar kabızlığın baskın olduğu İBS'de dikkatli kullanılmalıdır (Saha, 2014).

1.5.2.2. Şişkinlik İçin Tedavi

Şişkinlik, ne yazık ki IBS hastaları arasında oldukça subjektif bir şikayettir ve tedavisi son derece zordur. Bu endikasyon için tasarlanan ilaçların çoğunluğu yararlı olmamıştır. Simetikon ve aktif kömür teorik olarak şişkinliğin hafifletilmesine yardımcı olmaktadır, ancak gerçek bir klinik ve hatta istatistiksel fayda göstermemiştir. Prokinetik ajanların rolü henüz tanımlanmamıştır ve daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Diyetle lif takviyesi gibi IBS tedavileri bile sindirilmeyen liflerin kolonik metabolizmasına bağlı olarak şişkinliği daha da kötüleştiribildiğinden, önemli şişkinlik sorunu olan hastalara lif reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Kabızlığın hakim olduğu hastalarda potansiyel olarak kullanılan laktuloz gibi emilmeyen şekerler, gaz şişkinliğini şiddetlendirebilir. Hekim hastaya gazlı yiyeceklere (yani fasulye, gazlı içecekler vb.) dikkat etmesi konusunda talimat vermeli ve herhangi bir aerofaji semptomunu ortaya çıkarmaya çalışmalıdır (Saha, 2014).

1.5.2.3. IBS-Kabızlık İçin Tedavi

Çözünür lif (örneğin; *Psyllium/Ispaghula*) denemesinde başarısız olan IBS-kabızlık hastalarına polietilen glikol (PEG) öneriyoruz. Lubiproston, linaklotid veya plekanatid ile PEG kabızlık tedavisinde kullanılır (Chang ve ark., 2022). Kabızlığa yönelik diğer tedavilerin başarısız olduğu hastalarda tenapanor kullanılabilir (Wald, 2024).

Ozmotik laksatifler

PEG ucuzdur, yaygın olarak bulunur ve diğer ozmotik laksatiflerle (örneğin; laktuloz, magnezya sütü) karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahiptir. Ancak şişkinlik ve karın rahatsızlığı gibi yan etkiler PEG kullanımını sınırlamaktadır. PEG ile tedavi kabızlığı iyileştirir ancak karın ağrısını iyileştirmez (Khoshoo ve ark., 2006).

Lubiproston

Lubiprostone, klorür açısından zengin bağırsak sıvısı salgısını artıran, lokal olarak etkili bir klorür kanalı aktivatörüdür. PEG'e rağmen kabızlığın devam ettiği İBS hastalarında lubiproston kullanılması önerilir.

Guanilat siklaz agonistleri

Linaklotid ve plekanatid, bağırsak sıvısının salgılanmasını ve geçişini uyaran guanilat siklaz agonistleridir. Uzun vadeli riskler bilinmediğinden IBS-

kabızlık tedavisindeki rolleri PEG tedavisine rağmen inatçı kabızlığı olan hastalarla sınırlıdır.

Sodyum/hidrojen değiştirici 3 (NHE3) inhibitörü

Bir sodyum/hidrojen değiştirici olan Tenapanor, sodyum ve fosfat emilimini azaltır ve bağırsak sıvısı hacmini ve geçişini artırır. Kabızlığa yönelik diğer tedavilerin başarısız olduğu hastalarda tenapanor kullanılabilir. İyileşme yedi gün içinde görülebilir; dört haftalık bir çalışmaya yanıt vermeyen hastalarda tenapanoru bırakılır (Chey ve ark., 2021).

5-Hidroksitriptamin (serotonin) 4 reseptör agonistleri

5-hidroksitriptamin-4 (5-HT4) reseptörünün agonistleri, nörotransmitterlerin salınımını uyarır ve kolonik hareketliliği artırır. Tegaserod piyasadan çekilmiştir ancak IBS'de karın ağrısını azalttığı ve kabızlığı iyileştirdiği gösterilmiştir. Tegaserod'un güvenliği IBS-kabızlık olan erkeklerde veya 65 yaş üstü kadınlarda belirlenmemiştir. İskemik kolit öyküsü, bağırsak iskemisi, bağırsak tıkanıklığı veya adezyonlar, semptomatik safra kesesi hastalığı ve şüpheli Oddi sfinkteri disfonksiyonu kontrendikasyonlardan bazılarıdır (Wald, 2024).

1.5.2.4. IBS-İshal İçi Tedavi

IBS'li ishale yatkın hastalarda dışkılar karakteristik olarak gevşek ve sıktır ancak toplam günlük hacim normaldir. İshalin baskın olduğu semptomları olan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak antidiyare ilaçları (örneğin; loperamid) kullanıyoruz ve ikinci basamak tedavi olarak safra asidi tutucuları kullanıyoruz (Lembo ve ark., 2022).

İshal önleyici ajanlar

IBS-ishalli hastalarda, düzenli olarak planlanmış dozlarda yemekten 45 dakika önce loperamid 2 mg'ı önerilir. İshal önleyici ajanlar peristaltizmi engeller, geçiş süresini uzatır ve dışkı hacmini azaltır.

Safra asidi tutucuları

İshal önleyici ilaçlara rağmen inatçı ishali olan hastalarda safra asidi tutucuları (örneğin; kolestiramin, kolestipol, kolesevelam) kullanılabilir. Bununla birlikte, bunların kullanımı tartışmalıdır ve şişkinlik, şişkinlik, karın rahatsızlığı ve kabızlık gibi ilişkili gastrointestinal yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (Lacy ve ark., 2021). IBS-Diyareli hastalarda safra asidi tutucularının kullanılmasının mantığı, fonksiyonel ishal ve IBS-Diyareli hastaların yüzde

50'ye varan oranda safra asidi malabsorbsiyonuna sahip olmasıdır. Safra asitleri kolonun salgılanmasını ve hareketliliğini uyararak ishale neden olur (Wald, 2024).

5-hidroksitriptamin (serotonin) 3 reseptör antagonistleri

Bir 5-hidroksitriptamin-3 reseptör (5HT-3) antagonisti olan alosetron, semptomları altı ay boyunca devam eden, diğer tüm tedavilere cevap vermeyen ve şiddetli IBS-ishal tedavisi için onaylanmıştır. Alosetron, gastrointestinal sistemden visseral afferent aktiviteyi modüle eder, böylece kolonik hareketliliği ve sekresyonu azaltır ve karın ağrısını iyileştirebilir (Zigheboim ve ark., 1995). İskemik kolit yan etkileri ve şiddetli kabızlık komplikasyonları nedeniyle bir dönem alosetron, Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasadan çekilmiştir. Ancak pazarlama sonrası verilerin değerlendirilmesi sonrasında alosetron artık Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcuttur. Ondansetron, alosetron'a bir alternatiftir ancak karın ağrısı açısından plaseboya göre faydası olmayabilir.

Antidepresanlar

Bazı antidepresan sınıfları, duygudurum iyileştirici etkilerinden bağımsız olarak analjezik özelliklere sahiptir (Ford ve ark., 2009). Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar), antikolinerjik özellikleri yoluyla bağırsak geçiş süresini de yavaşlatır ve bu da ishali baskın olduğu IBS'de fayda sağlayabilir (Alderson ve ark., 2022). Bağırsak geçişi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, TCA'lar kabızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Clouse ve ark., 1994). İBS'de karın ağrısının tedavisi için antidepresanlara düşük dozlarda başlanmalıdır. Başlangıç dozu tolerans ve cevaba göre ayarlanmalıdır. Antidepresanların etkisinin başlaması geciktiğinden, dozu artırmadan önce üç ile dört haftalık tedavi denenmelidir. Amitriptilin, nortriptilin, desipramin ve imipramin yatmadan önce 10 ile 25 mg'lık bir dozda başlatılabilir. Hastanın bir TCA'ya karşı toleransı yoksa diğeri denenebilir (Ford ve ark., 2023).

Altı ayda, düşük doz amitriptilin ile tedavi edilen hastaların IBS semptom şiddeti skorları, plaseboya kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur ve IBS semptomlarında önemli ölçüde veya tamamen iyileşme bildirme olasılıkları anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir (%23'e karşı %36). TCA'larla karşılaştırıldığında, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) veya serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) gibi diğer antidepresanlarla ilgili daha az çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları (çoğunlukla SSRI'larla) tutarsızdır (Alderson ve ark., 2022). IBS'li yetişkinlerde antidepresanlarla ilgili 12 randomize çalışmayı içeren 2015 tarihli

bir meta-analizde, antidepresanların global IBS semptomlarını iyileştirmede plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Xie C ve ark., 2015). Bununla birlikte, alt grup analizinde, TCA'larla tedavi (SSRI'larla değil) kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında genel semptomlarda iyileşme görülmüştür. Semptomlarda iyileşme gösteren tutarlı, yüksek kalitede kanıtların bulunmaması göz önüne alındığında, IBS rutin tedavisi için SSRI'lar/SNRI'ları kullanılmamaktadır (Weinberg ve ark., 2014). Ancak depresyonun kofaktör olduğu IBS hastaları için SSRI'lar/SNRI'lar kullanılabilir (Tabas ve ark., 2004).

Antibiyotikler

Antibiyotikler tüm IBS hastalarına rutin olarak tavsiye edilmemelidir, ancak kabızlığı olmayan orta ila şiddetli IBS hastalarına, özellikle de şişkinliği olan ve diğer tedavilere (FODMAP diyeti, antispazmodikler ve TCA'lar), iki haftalık bir rifaximin denemesi önerilmektedir. Tekrarlayan semptomlar geliştiren, rifaksimin tedavisine yanıt veren hastalar, rifaximin ile yeniden tedavi edilebilir (Lembo ve ark., 2022). Beş randomize çalışmanın meta-analizinde rifaximin, genel IBS semptomlarının iyileştirilmesinde plasebodan daha etkiliydi (OR 1.57) ve plaseboyla karşılaştırıldığında (OR 1.55) şişkinliği daha çok azalttığı görüldü (Menees ve ark., 2012). Bununla birlikte, meta-analizde kabızlığı olmayan IBS'li hastalarda karın şişkinliğindeki iyileşme orta düzeydeydi (Nayak ve ark., 1997).

TARGET 1 ve TARGET 2 çalışmalarında, IBS'li ve kabızlığı olmayan hastalar, 2 hafta boyunca günde üç kez rifaximin 550 mg veya plasebo almak üzere rastgele atandılar. Bu çalışmada sonuçlar, rifaximin alan hastaların plasebo alanlara göre genel IBS semptomlarında iyileşme bildirme olasılıklarının daha yüksek olduğunu gösterdi (Pimentel ve ark., 2011). Bunlar, 1200'den fazla hastanın kaydedildiği ve %70'ten fazlasının çalışmayı tamamladığı ve hastaları tedaviden sonra 12 hafta boyunca takip eden büyük çalışmalardı. Çoğu IBS çalışmasında olduğu gibi, plasebo grubunda da öngörülebilir bir yanıt vardı. Şu anda, optimal test belirsiz olduğundan, tüm IBS hastalarında SIBO için nefes testi önermek için yeterli veri yoktur. Ayrıca antibiyotiklerin neden etkili olduğu da açık değil; ince bağırsaktaki bakteriyel aşırı çoğalmayı mı tedavi ediyorlar yoksa kolonik florayı mı değiştiriyorlar? Tedaviden elde edilen fayda geçici gibi görünmektedir. Bu nedenle tüm İBS hastalarında rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, kabızlığı olmayan ve özellikle şişkinlik gibi orta ila şiddetli semptomları olan ve diğer tedavilerin başarısız olduğu IBS hastalarında 2 haftalık bir rifaximin

denemesi yapmak mantıklıdır. Denemeler, kanıtın kalitesi düşük olsa da, *Psyllium* lifi, bazı antispazmodikler ve nane yağının IBS hastalarında etkili olduğunu ileri sürüyor. Kanıtlar, bazı probiyotiklerin genel IBS semptomlarını azaltmada etkili olabileceğini, ancak daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Saha, 2014).

KAYNAKÇA

- Agrawal, A., Houghton, L.A., Reilly, B., Morris, J. & Whorwell, P.J. (2009). Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of gastrointestinal transit. *American Journal of Gastroenterology*. 104 (4), 1998–2004. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.251>
- Aizawa, E., Sato, Y., Kochiyama, T., Saito, N., Izumiyama, M., Morishita, J., Kanazawa, M., Shima, K., Mushiake, H., Hongo, M. & Fukudo, S. (2012). Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology*. 143, 1188–1198. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.104>
- Alderson, S.L., Wright-Hughes, A., Ford, A.C., et al. (2022). Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment (The ATLANTIS trial): Protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial in primary care. *Trials*. 23(1), 552. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06492-6>
- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome; Brandt, L.J., Chey, W.D., Foxx-Orenstein, A.E., Schiller, L.R., Schoenfeld, P.S., Spiegel, B.M., Talley, N.J. & Quigley, E.M. (2009). An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 104, 1–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>
- Atkinson, W., Sheldon, T.A., Shaath, N. & Whorwell, P.J. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *Gut*. 53, 1459–1464. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037697>
- Biesiekierski, J.R., Newnham, E.D., Irving, P.M., Barrett, J.S., Haines, M., Doecke, J.D., Shepherd, S.J., Muir, J.G. & Gibson, P.R. (2011). Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology*. 106, 508–514. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.487>
- Bouin, M., Plourde, V., Boivin, M., Riberdy, M., Lupien, F., Laganière, Verrier, P. & Poitras, P. (2002). Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*. 122 (7), 1771–1777. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33601>
- Böhn, L., Störsrud, S., Liljebo, T., Collin L., Lindfors, P., Törnblom, H. & Simrén, M. (2015). Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 149, 1399–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.054>

- Buéno, L., Fioramonti, J. & Garcia-Villar, R. (2000). Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: A source of new therapeutic targets for abdominal pain. *American Journal Physiology, Gastrointest Liver Physiology*. 278, G670–676. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.5.g670>
- Caldarella, M.P., Serra, J., Azpiroz, F. & Malagelada, J.R. (2002). Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology*. 122, 1748–1755. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33658>
- Camilleri, M. (2012). Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *New England Journal of Medicine*. 367, 1626–1635. <https://doi.org/10.1056/nejmra1207068>
- Camilleri, M. (2008). Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale, mechanisms, and efficacy. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 42(3), 123–125. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3181574393>
- Chadwick, V.S., Chen, W., Shu, D., Paulus, B., Bethwaite, P., Tie, A. & Wilson, I. (2002). Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 122(7), 1778–1783. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33579>
- Chang, L., Sultan, S., Lembo, A., Verne, G.N., Smalley, W. & Heidelbaugh, J.J. (2022). AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*. 163, 118–136. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.016>
- Chey, W.Y., Jin, H.O., Lee, M.H., Sun, S.W. & Lee, K.Y. (2001). Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *American Journal of Gastroenterology*. 96(5), 1499–1506. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x>
- Chey, W.D., Hashash, J.G., Manning, L. & Chang, L. (2022). AGA clinical practice update on the role of diet in irritable bowel syndrome: Expert review. *Gastroenterology*. 162, 1737–1745. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.248>
- Chey, W.D., Lembo, A.J., Yang, Y. & Rosenbaum, D.P. (2021). Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2). *American Journal of Gastroenterology*. 116, 1294–1303. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001056>
- Clouse, R.E., Lustman, P.J., Geisman, R.A. & Alpers, D.H. (1994). Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: A five-year clinical experience. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 8, 409–416. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1994.tb00308.x>
- Coates, M.D., Mahoney, C.R., Linden, D.R., Sampson, J.E., Chen, J., Blaszyk, H., Crowell, M.D., Sharkey, K.A., Gershon, M.D., Mawe, G.M. &

- Moses, P.L. (2004). Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 126, 1657–1664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.013>
- Dengiz, K.S., Hisar, F., Cingil, D. & Saçıkara, Z. (2022). Determination of prevalence of bowel disorders in adults. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*. 5(2), 72–83. <https://doi.org/10.54189/hbd.1113658>
- de Ponti, F. (2004). Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*. 53, 1520–1535. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.035568>
- Drossman, D.A., Camilleri, M., Mayer, E.A & Whitehead, W.E. (2002). AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 123, 2108–2131. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.37095>
- Dunlop, S.P., Coleman, N.S., Blackshaw, E., Perkins, A.C., Singh, G., Marsden, C.A. & Spiller, R.C. (2005). Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3, 349–357. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00726-8](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00726-8)
- Everhart, J.E. & Renault, P.F. (1991). Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology*. 100, 998–1005. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90275-p](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90275-p)
- Ford, A.C., Talley, N.J., Schoenfeld, P.S., Quigley, E.M.M. & Moayyedi, P. (2009). Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 58, 367–368. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163162>
- Ford, A.C., Wright-Hughes, A., Alderson, S.L., et al. (2023). Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 402, 1773–1785. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01523-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01523-4)
- Guagnozzi, D., Arias, Á. & Lucendo, A.J. (2016). Systematic review with meta-analysis: Diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 43, 851–862. <https://doi.org/10.1111/apt.13573>
- Guilarte, M., Santos, J., de Torres, I., Alonso, C., Vicario, M., Ramos, L., Martínez, C., Casellas, F., Saperas, E. & Malagelada, J.R. (2007). Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 56(2), 203–209. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.100594>
- Hasler, W.L. & Owyang, C. (2003). Irritable bowel syndrome. In: *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed., Yamada, T. (Ed), JB Lippincott, Philadelphia, 1817. <https://sci-hub.se/downloads/2019-10-30/8d/inadomi2019.pdf>

- Houghton, L.A., Lea, R., Agrawal, A., Reilly, B. & Whorwell, P.J. (2006). Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology*. 131(4), 1003–1010. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.015>
- Hungin, A.P., Whorwell, P.J., Tack, J. & Mearin, F. (2003). The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40,000 subjects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 17, 643–650. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01456.x>
- Iovino, P., Tremolaterra, F., Consalvo, D., Sabbatini, F., Mazzacca, G. & Ciacci, C. (2006). Perception of electrocutaneous stimuli in irritable bowel syndrome. *American Journal Gastroenterology*. 101(3), 596–603. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00414.x>
- Johannesson, E., Simrén, M., Strid, H., Bajor, A. & Sadik, R. (2011). Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal Gastroenterology*. 106, 915–922. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480>
- Kaptchuk, T.J., Kelley, J.M., Conboy, L.A., Davis, R.B., Kerr, C.E., Jacobson, E.E., Kirsch, I., Schyner, R.N., Nam, B.H., Nguyen, L.T., Park, M., Rivers, A.L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D.A., Goldman, P. & Lembo, A.J. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 336, 999–1003. <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.39524.439618.25>
- Khoshoo, V., Armstead, C. & Landry, L. (2006). Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 23, 191–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02705.x>
- Koloski, N.A., Talley, N.J. & Boyce, P.M. (2005). A history of abuse in community subjects with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: The role of other psychosocial variables. *Digestion*. 72, 86–96. <https://doi.org/10.1159/000087722>
- Kruis, W., Thieme, C., Weinzierl, M., Schüssler, P., Holl, J. & Paulus, W. (1984). A diagnostic score for the irritable bowel syndrome: Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology*. 87, 1–7. PMID: 6724251
- Lacy, B.E., Pimentel, M., Brenner, D.M., Chey WD., Keefer, L.A., Long, M.D. & Moshiree, B. (2021). ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *American Journal Gastroenterology*. 116, 17. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
- Lembo, A., Sultan, S., Chang, L., Heidelbaugh, J.J., Smalley, W. & Verne, G.N. (2022). AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 163, 137. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017>

- Levy, R.L., Jones, K.R., Whitehead, W.E., Talley, N.J. & Corey, L.A. (2001). Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 121, 799–804. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27995>
- Liebregts, T., Adam, B., Bredack, C., Röth, A., Heinzl, S., Lester, S., Downie-Doyle, S., Smith, E., Drew, P., Talley, N.J. & Holtmann, G. (2007). Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 132(3), 913–920. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.046>
- Locke, G.R., Weaver, A.L., Melton, L.J. & Talley, N.J. (2004). Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *American Journal Gastroenterology*. 99, 350. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04043.x>
- Longstreth, G.F., Thompson, W.G., Chey, W.D., Houghton, L.A., Mearin, F. & Spiller, R.C. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 130, 1480. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>
- Lovell, R.M. & Ford, A.C. (2012). Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: Systematic review and meta-analysis. *American Journal Gastroenterology*. 107, 991. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.131>
- Lovell, R.M. & Ford, A.C. (2012). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 10, 717–721. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
- Manning, A.P., Thompson, W.G., Heaton, K.W. & Morris, A.F. (1978). Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British Medical Journal*. 2, 653–654. <https://doi.org/10.1136%2Fbmj.2.6138.653>
- Mayer, E.A. & Gebhart, G.F. (1994). Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology*. 107, 271–293. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90086-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90086-8)
- Mayer, E.A., Berman, S., Suyenobu, B., Labus, J., Mandelkern, M.A., Naliboff, B.D. & Chang, L. (2005). Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain*. 115, 398–409. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.023>
- Mayer, E.A., Naliboff, B.D. & Craig, A.D. (2006). Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*. 131, 1925–1942. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.026>
- McKenzie, Y.A., Alder, A., Anderson, W., Wills, A., Goddard, L., Gulia, P., Jankovich, E., Mutch, P., Reeves, L.B., Singer, A. & Lomer, M.C. (2012). British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 25, 260. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277x.2012.01242.x>

- Mearin, F., Lacy, B.E., Chang, L., Chey, W.D., Lembo, A.J., Simren, M., & Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 150, 1393. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Menees, S.B., Maneerattannaporn, M., Kim, H.M. & Chey, W.D. (2012). The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *American Journal Gastroenterology*. 107, 28. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.355>
- Moayyedi, P., Andrews, C.N., MacQueen, G., Korownyk, C., Marsiglio, M., Graff, L., Kvern, B., Lazarescu, A., Liu, L., Paterson, W.G., Sidani, S. & Vanner, S. (2019). Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2, 6. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071>
- Monsbakken, K.W., Vandvik, P.O. & Farup, P.G. (2006). Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome--etiology, prevalence and consequences. *European Journal Clinical Nutrition*. 60, 667. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602367>
- Morgan, V., Pickens, D., Gautam, S., Kessler, R. & Mertz, H. (2005). Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 54, 601–607. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.047423>
- Nayak, A.K., Karnad, D.R., Abraham, P. & Mistry, F.P. (1997). Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: The confusion with so-called 'chronic amebiasis'. *Indian Journal Gastroenterology*. 16, 137. PMID: 9357184
- Nicholl, B.I., Halder, S.L., Macfarlane, G.J., Thompson, D.G., O'Brien, S., Musleh, M. & McBetha, J. (2008). Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome--results of a large prospective population-based study. *Pain*. 137, 147. <https://doi.org/10.1016%2Fj.pain.2007.08.029>
- Nobaek, S., Johansson, M.L., Molin, G., Ahmé, S. & Jeppsson, B. (2000). Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *American Journal Gastroenterology*. 95, 1231. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x>
- Nozu, T., Kudaira, M., Kitamori, S. & Uehara, A. (2006). Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology*. 41, 217. <https://doi.org/10.1007/s00535-005-1748-z>
- Occhipinti, K. & Smith, J.W. (2012). Irritable bowel syndrome: A review and update. *Clinics in Colon Rectal Surgery*. 25, 46–52. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301759>

- O'Connor, O.J., McSweeney, S.E., McWilliams, S., O'Neill, S., Shanahan, F., Quigley, E.M.M. & Maher, M.M. (2012). Role of radiologic imaging in irritable bowel syndrome: Evidence-based review. *Radiology*. 262, 485. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110423>
- Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W.D., Zakko, S., Ringel, Y., Yu, J., Mareya, S.M., Shaw, A.L., Bortey, E. & Forbes, W.P. (2011). Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *New England Journal of Medicine*. 364, 22–32. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1004409>
- Powell, N., Walker, M.M. & Talley, N.J. (2017). The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology*. 14, 143. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.191>
- Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*. 20(22), 6759–73. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6759>
- Saito, Y.A., Petersen, G.M., Locke, G.R. & Talley, N.J. (2005). The genetics of irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3, 1057. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00184-9](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00184-9)
- Sanders, D.S., Carter, M.J., Hurlstone, D.P., Pearce, A., Ward, A.M., McAlindon, M.E. & Lobo, A.J. (2001). Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: A case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*, 358, 1504–1508. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06581-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06581-3)
- Schmulson, M.W. & Chang, L. (1999). Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *American Journal of Medicine*. 107, 20. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00278-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00278-8)
- Serra, J., Azpiroz, F. & Malagelada, J.R. (2001). Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 48, 14. <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.14>
- Shepherd, S.J., Lomer, M.C. & Gibson, P.R. (2013). Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *American Journal Gastroenterology*. 108, 707. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.96>
- Sigaeva, V.A., Malinina, E.A. & Gaziev, A.I. (1981). Formation of UV-induced DNA-protein cross-links in bacterial cells and the potentials for their elimination. *Radiobiologia*. 21, 568–571. PMID: 7029608
- Sinha, L., Liston, R., Testa, H.J. & Moriarty, K.J. (1998). Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 12, 839. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00388.x>
- Simrén, M., Castedal, M., Svedlund, J., Abrahamsson, H. & Björnsson, E. (2000). Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS) [correction of (IBD)]. *Digestive Diseases*

- and *Science*. 45(11), 2151–2161.
<https://doi.org/10.1023/a:1010770302403>
- Simren, M., Palsson, O.S. & Whitehead, W.E. (2017). Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Current Gastroenterology Reports*. 19, 15.
<https://doi.org/10.1007%2Fs11894-017-0554-0>
- Solmaz, M., Kavuk, I. & Sayar, K. (2003). Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *European Journal of Medical Research*. 8, 549. PMID: 14711602
- Spiller, R.C. (2001). Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. *Current Opinion Gastroenterology*. 17, 99–103.
<https://doi.org/10.1097/00001574-200103000-00001>
- Spiller, R. & Garsed, K. (2009). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 136, 1979–1988. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.074>
- Spiller, R.C., Jenkins, D., Thornley, J.P., Hebden, J.M., Wright, T., Skinner, M. & Neal, K.R. (2000) Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter enteritis* and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 47, 804. <https://doi.org/10.1136/gut.47.6.804>
- Tabas, G., Beaves, M., Wang, J., Friday, P., Mardini, H. & Arnold, G. (2004). Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: A double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal Gastroenterology*. 99, 914. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x>
- Tack, J., Broekaert, D., Fischler, B., van Oudenhove, L., Gevers, A.M., & Janssens, J. (2006). A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 55, 1095–1103. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.077503>
- Talley, N.J. (2001). Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet*. 358, 2061–2068. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)07103-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)07103-3)
- Talley, N.J. & Spiller, R. (2002). Irritable bowel syndrome: A little understood organic bowel disease? *Lancet*. 360, 555–564. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09712-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09712-x)
- Taneja, I., Deepak, K.K., Poojary, G., Acharya, I.N., Pandey, R.M. & Sharma, M.P. (2004). Yogic versus conventional treatment in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized control study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 29, 19–33. <https://doi.org/10.1023/b:apbi.0000017861.60439.95>
- Thabane, M., Kottachchi, D.T. & Marshall, J.K. (2007). Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 26(4), 535–544. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x>

- Tillisch, K., Mayer, E.A. & Labus, J.S. (2011). Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 140, 91. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.053>
- Törnblom, H., Holmvall, P., Svenungsson, B. & Lindberg, G. (2007). Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: A five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 5, 461. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.01.007>
- Törnblom, H., Lindberg, G., Nyberg, B. & Veress, B. (2002). Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 123, 1972. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.37059>
- Valdez-Morales, E.E., Overington, J., Guerrero-Alba, R., Ochoa-Cortes, F., Ibeakanma, C.O., Spreadbury, I., Bunnett, N.W., Beyak, M. & Vanner, S.J. (2013). Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: A role for PAR2. *American Journal Gastroenterology*. 108, 1634. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.241>
- van Oudenhove, L., Vandenberghe, J., Demyttenaere, K. & Tack, J. (2010). Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: A historical perspective. *Digestion*. 82, 201–210. <https://doi.org/10.1159/000269822>
- van Tilburg, M.A., Palsson, O.S., Levy, R.L., Feld, A.D., Turner, M.J., Drossman, D.A. & Whitehead, W.E. (2008). Complementary and alternative medicine use and cost in functional bowel disorders: A six-month prospective study in a large HMO. *BMC Complement Alternative Medicine*. 8, 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-46>
- Vasant, D.H., Paine, P.A., Black, C.J., Houghton, L.A., Everitt, H.A., Corsetti, M., Agrawal, A., Aziz, I., Farmer, A.D., Eugenicos, M.P., Moss-Morris, R., Yiannakou, Y. & Ford, A.C. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 70, 1214. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324598>
- Vazquez-Roque, M.I., Camilleri, M., Smyrk, T., Murray, J.A., Marietta, E., O'Neill, J., Carlson, P., Lamsam, J., Janzow, D., Eckert, D., Burton, D. & Zinsmeister, A.R. (2013). A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: Effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 144, 903. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>
- Verdu, E.F., Huang, X., Natividad, J. & Lu, J. (2008). Gliadin-dependent neuromuscular and epithelial secretory responses in gluten-sensitive HLA-DQ8 transgenic mice. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 294, 217. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00225.2007>

- Wald, A. (2022). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Edit: Talley, N.J. <https://pro.uptodatefree.ir/Show/2629>
- Wald, A. (2024). Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. Edit: Talley, N.J. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults>
- Wald, A. (2024). Treatment of irritable bowel syndrome in adults. Edit: Talley, N. <https://medilib.ir/uptodate/show/2631>
- Weinberg, D.S., Smalley, W., Heidelbaugh, J.J. & Sultan, S. (2014). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 147, 1146. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.001>
- Whitehead, W.E. & Drossman, D.A. (2010). Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: A critical review. *American Journal Gastroenterology*. 105, 814–20. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.56>
- Wilder-Smith, C.H. & Robert-Yap, J. (2007). Abnormal endogenous pain modulation and somatic and visceral hypersensitivity in female patients with irritable bowel syndrome. *World of Journal Gastroenterology*. 13, 3699. PMID: 17659729
- Willert, R.P., Woolf, C.J., Hobson, A.R., Delaney, C., Thompson, D.G. & Aziz, Q. (2004). The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology*. 126, 683. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.047>
- Xie, C., Tang, Y., Wang, Y., Jiang L. & Lin, L. (2015). Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 10, e0127815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127815>
- Yang, J., Deng, Y., Chu, H., Fried, M., Dai, N. & Fox, M. (2013). Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 11, 262. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.034>
- Zhu, Y., Zheng, X., Cong, Y., Chu, H., Fried, M., Dai, N. & Fox, M. (2013). Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *American Journal of Gastroenterology*. 108, 1516. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.198>
- Zigheboim, J., Talley, N.J., Phillips, S.F., Harmsen, W.S. & Zinsmeister, A.R. (1995). Visceral perception in irritable bowel syndrome. Rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism.

Digestive Disease and Science. 40, 819.
<https://doi.org/10.1007/bf02064986>

Zuo, X.L., Li, Y.Q., Shi. L., Ping. L.G., Kuang, R.G., Lu, X.F., Li, J.M. & Desmond, P.V. (2006). Visceral hypersensitivity following cold water intake in subjects with irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology.* 41(4), 311–317. <https://doi.org/10.1007/s00535-005-1766-x>

BÖLÜM 12

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Doç. Dr. Mürüvvet AKÇAY ÇELİK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177785>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
dr.makcaycelik@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-0335-4045

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemde kronik, tekrarlayan inflamasyonla karakterize, yaşam boyu süren progressif bozukluklardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı; Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak iki alt tipe ayrılır. Her iki alt tipte birçok ortak özellikler bulunmaktadır, ancak klinik olarak da birbirinden farklılıklar göstermektedirler. İBH genellikle gelişmiş ülkelerde görülen hastalıklardandır. İBH'de vücutta homeostaz bozulur ve şu iki durum görülür. Normal floraya karşı şiddetli bir immün cevap oluşur ve epitelin koruyucu bariyer görevinde defektler ortaya çıkar.

1. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

1.1. Etiyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH)'nin etiyolojisi, net olarak bilinmemektedir, ancak genetik risk faktörleri ile çevresel maruziyetler arasındaki kompleks etkileşimin tetiklediği, bağışıklık sistemi ve mikrobiyotadaki bozukluklardan kaynaklandığına inanılmaktadır (de Souza ve Fiocchi, 2015).

Son zamanlarda mikrobiyomun İBH'nin gelişiminde, ilerlemesinde ve tedavisindeki potansiyel rolü büyük ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Aslında, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyomunun İBH hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı olduğunu göstermiştir. İBH'li hastalarda mikrobiyomun temel rolünü destekleyen diğer kanıtlar arasında, İBH'li hastalar arasında mikrobiyom-bağışıklık etkileşimlerinde yer alan genlerdeki mutasyonların tanımlanması ve antibiyotik kullanımı, sigara içimi, sanitasyon seviyesi, beslenme alışkanlığı gibi mikrobiyotayı modüle eden risk faktörlerini içeren epidemiyolojik gözlemler yer almaktadır. Bundan dolayı, İBH tedavisinde probiyotikler, prebiyotikler, antibiyotikler, dışkı mikrobiyota transplantasyonu ve gen manipülasyonu gibi mikrobiyom modüle edici müdahalelerin olası faydalarına büyük ilgi duyulmuştur (Glassner ve ark., 2020).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının temelini, mukozal mikrofloranın normal bileşenlerine aşırı tepki veren bir mukozal bağışıklık sistemi ile sonuçlanan bir veya daha fazla genetik olarak belirlenmiş kusurun varlığı olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki modern hayat biçiminin neticesi

olarak mukozal bariyerde gözlenen geçici hasarlanmalar immün sistemi, yerleşik mikrobiyotaya maruz bırakmakta ve kommensal spesifik efektör-T hücrelerine ek olarak patojen-spesifik T hücrelerinin artmasına neden olmaktadır (Shanahan ve Quigley, 2014).

İBH'li olguların yaklaşık %20'sinde hastalığın çocukluk ve adolesan çağda ortaya çıktığı saptanmıştır. İBH'lerden ÜK ve Crohn hastalıkları sindirim sistemi yansira birçok organ sisteminde bulgulara da yol açabilmektedir. ÜK, rektumdan kolon proksimaline doğru bölgede yer alan sağlam kısım bırakmadan tutulum göstermektedir, ayrıca remisyon ve aktivasyonlarla seyir göstermektedir. Crohn hastalığı ise ağız bölgesinden anüse kadar segmenter tarzda, arada etkilenmemiş bölgeler bulunduran, transmural tarzda tutulum ile gastrointestinal sistemde tutulum göstermektedir (Griffiths ve Buller, 2000).

İBH sıklığında; sosyoekonomik faktörler, lokalizasyon, kişisel faktörler gibi değişkenler oldukça etkili olmaktadır. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika'da görülme sıklığı yüksekken, Güney Afrika, Güneydoğu Avrupa'da görülme sıklığı daha düşük seyretmektedir (Markowitz, 1999).

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalıkları genç erişkin ve genç adolesan dönemin hastalıklarıdır. Bu hastalıkların sıklığı bimodal dağılım göstermektedir. Yaşamın 2-3. dekatlarında sıklıkları artış göstermektedir. İkinci artış ise 6. dekatta, özellikle Crohn hastalığında ortaya çıkmaktadır. Crohn hastalığı (CH) insidansı kadınlarda daha fazladır, buna karşı ÜK için böyle bir farklılık söylenemez. 10 yaş altı çocuklarda ÜK insidansı, Crohn hastalığından daha yüksek izlenmektedir (Griffiths ve Buller, 2000).

İBH sıklığı, etnik gruplara göre de çeşitli farklılıklar göstermektedir; beyazlarda siyahlara göre insidans daha yüksek seyreder (Ulshen, 1996).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi idiyopatik İBH'ler, karakteristik semptom ve bulguları bağırsakta güçlü, sitokin kaynaklı (ancak enfeksiyöz olmayan) bir inflamasyondan kaynaklanan, klinik olarak immün sistemi yeterli olan bireylerde ortaya çıkar (Podolsky, 2002).

Crohn hastalığı, ince bağırsağı ve kolonu etkileyen aşırı IL-12/IL-23 ve IFN- γ /IL-17 üretimi ile ilişkilidir; süresiz ülserasyon ve sıklıkla granülomlar da dahil olmak üzere tam kalınlıkta bağırsak duvarı iltihabı vardır. Crohn hastalığı olan hastalarda ayrıca bağırsakta, obstrüktif darlıklar ve bağırsak segmentleri arasında veya bağırsak ile cilt ve diğer organlar arasında iltihabi bağlantılar (fistüller) gelişebilir. Hastalarda karın ağrısı, diare ve rektal kanama

gibi gastrointestinal semptomlar yanı sıra kilo kaybı, ateş ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar da görülebilir (McLeod, 2003).

Ülseratif kolit ise aşırı IL-13 üretimi ile ilişkilidir; öncelikle kolonu etkiler, mukozanın sürekli inflamasyonu neredeyse her zaman rektumu da içine alır ve proksimale doğru uzanır (Fuss ve ark., 2004). Fistül gelişimi görülmesi de belirtileri Crohn hastalığına benzer. Genellikle her iki durum da kronik ve tekrarlayıcıdır, ancak ülseratif kolit, kolonun cerrahi olarak çıkarılmasıyla tedavi edilebilir. Crohn hastalığında ise cerrahi; bağırsak tıkanıklığını, fistül komplikasyonlarını ve inatçı kanamayı ve ağrıyı tedavi eder ancak tedavi için kullanılmaz (McLeod, 2003). Medikal tedavi, klasik antiinflamatuvar ve immüsupresan ilaçlara dayanır: Kortikosteroidler, mesalamin bileşikler, azatiyoprin ve diğerleri (Siegel ve Sands, 2005).

İBH patogeneğinde, çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yeni sanayileşmiş ülkelerde gözlemlenen artan vakalar, işlenmiş gıdalara, rafine şekerlere, süt ürünlerine daha fazla maruz kalma ve daha az bitki bazlı lifli besinleri alma gibi beslenme değişiklikleriyle ilişkilidir. İBH gelişimi için artan riskle bağlantılı diğer çevresel maruziyetler arasında Crohn hastalığında sigara kullanımı, çocuklukta antibiyotik maruziyeti, steroid olmayan ilaçlar, stres ve hijyen hipotezi yer alır (Windsor ve Kaplan, 2019).

Son yıllardaki çalışmalarda teşhis edilen İBH hastalarında D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu saptanmış ve düşük D vitamininin İBH riskinin artmasına katkıda bulunduğu görülmüştür (Leslie ve ark., 2008). Çocukları anne sütü ile beslemek Crohn hastalığı riskini azaltırken, apendektominin de ülseratif kolitten koruyabileceği bildirilmektedir (Krishnan ve Joshua, 2002).

Crohn hastalığında yeni çalışmalar hastalık dağılımında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir. Hastaların yaklaşık %15-38'i ileal hastalık, %24-65'i kolon hastalığı ve %10-45'i ileokolik hastalık ile saptanmıştır. İzole üst gastrointestinal enfeksiyon, %0-10 arasında izlenmiştir (Jeuring ve ark., 2016; Björnsson ve ark., 2015).

Ülseratif kolit gelişim riski, sigara içmenin azaltılması ile artmakta, Crohn hastalığı gelişim riski ise sigara içimi ile artmaktadır; sebebinin nikotin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral kontraseptifler ise CH riskini sigara kadar olmasa da arttırmaktadır (Krishnan ve Joshua, 2002).

1.2. ÜLSERATİF KOLİT

1.2.1. Epidemiyoloji

Ülseratif kolit sıklığı Crohn hastalığında olduğu gibi son dekatlarda yüksektir ve kadınlarda daha sık gözlenir. ÜK hastalığı genellikle 20-25 yaşlarında başlangıç gösterir, ancak daha yaşlı bireylerde ve daha genç bireylerde de görülebilir (Özkan, 2002).

ÜK'de asıl tutulum yeri kolondur. Rektumdan başlayarak proksimal kolona doğru tutulum belirgin bir özellik olarak izlenir. Ülseratif proktit'de sadece rektum tutulumu mevcuttur ve ÜK olgularının %20-50'sini teşkil eder. Distal tutulum (sadece rektum ve rektum + sigmoid kolon tutulumu) %40-50, sol kolon tutulumu (rektum, sigmoid kolon ve inen kolon) %40, çekuma kadar tüm kolon tutulursa pankolit %10-20 oranında görülebilmektedir (Özkan, 2002).

1.2.2. Makroskobik Bulgular

İntestinal inflamasyon, kolonik mukozada sınırlıdır. İnflamasyon şiddeti olgudan olguya farklılık gösterir. Hafif inflamasyonda, diffüz eritem ve normal vasküler görüntüde kayıp saptanır. Orta derecede inflamasyonda küçük süperfisiyel ülserasyonlar, kanama ve eksuda izlenir. Şiddetli inflamasyonda derin ülserasyonlar, artmış eksuda içeriği ve psödopolipler izlenir (Markowitz, 1999).

1.2.3. Mikroskobik Bulgular

Akut hastalıkta; nötrofil infiltrasyonu, kript abseleri, goblet hücrelerinde müsin kaybı, lamina propriada lenfosit ağırlıklı kronik iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Kronik hastalıkta lamina propriada lenfosit, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofil lökositlerin artışı izlenir. Asemptomatik ÜK'de mukozal değişiklikler saptanırken, ağır infiltrasyonda kriptlerde değişiklikler, dallanma gösteren sayıca azalmış distorsiyone kriptler ve Paneth hücre metaplazisi saptanabilir (Markowitz, 1999). Lamina propriada artmış hücresellik, lamina propriada eozinofil, bazal plazmositozis ve bazal lenfoid agregatların izlenebilir.

1.2.4. Klinik Bulgular

Ülseratif kolitte, kanlı ve mukuslu kronik diare izlenir. Genellikle hastalar kronik diare, rektal kanama, hematokezya ve karın ağrısı yakınmaları ile başvurur. Karın ağrısı kramp tarzındadır ve diareye eşlik eder. Karın ağrısı şiddeti CH'ye göre daha hafifçedir. Rektum tutulumu tek başına olan olgularda intermittan kanamalar izlenebilir. Sık ve sulu diare olabilir. Ağırlık kaybı olabilir ancak lineer büyüme de kayıp izlenmez. CH'ye göre ekstraintestinal bulgular daha az görülür (Özkan, 2002). Klinik semptomların şiddeti hafiften ağıra doğru ÜK'de farklılık içermektedir. Lökositoz, trombositoz, anemi ve hipoproteinemi laboratuvar bulguları olarak saptanabilir (Markowitz, 1999).

1.2.5. Komplikasyonlar

Kanama, perforasyon, karsinom ve toksik megakolon ÜK'de ilk akla gelen komplikasyonlardandır. ÜK'de, hematokezya da görülebilir. Serbest perforasyon nadiren görülse de toksik megakolon, akut fulminant kolit, kolonoskopi ve kontrastlı radyolojik incelemede görülme oranı artış gösterebilir (Jeuring ve ark., 2016).

ÜK'de kolon adenokarsinomları ortaya çıkabilir ve hastalığın 8-10. yılından sonra karsinom riski artış gösterebilir (Markowitz, 1999).

Toksik megakolonda; sepsis benzeri bir tablo olup akut kolonik dilatasyon görülür, transvers kolon çapı yaklaşık 6 cm üzerinde (ayakta direkt batin grafisinde) saptanabilir. Toksik megakolonda mortalite oldukça fazladır, daha çok hastalığın başlangıcındaki akut ataklar sırasında ve pankolit olgularında görülür. ÜK'de hastaların yaklaşık %10'unda lineer büyümede gerilik görülebilir (Markowitz, 1999).

1.3. CROHN HASTALIĞI

1.3.1. Epidemiyoloji

Crohn hastalığı, özellikle batılı gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada görülebilmektedir. En sık yaşının 2. ve 3. dekatlarında görülmesi beklense de erken çocukluk döneminden ileri yaşlara kadar ortaya çıkabilir. 6. ve 7. dekatlarda, ikinci sıklıktadır.

Ülseratif kolitten farklı olarak Crohn hastalığında, oral bölgeden anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde tutulum olabilir. Segmental tutulum olabileceği gibi bağırsakların tüm katları tutulabilir (Ulshen, 1996).

1.3.2. Makroskobik Bulgular

CH'de, bağırsak duvarında kalınlaşma ve lümen daralması izlenir. Mezenter kalınlaşmış ve kontrakte görünümlüdür; artış gösteren adipoz doku nedeniyle bağırsağın serozal yüzeyini çevreler. Transmural inflamasyon oluşabilir ve bağırsak lopları bir araya gelebilir. İnflamasyon nedeniyle ülserler oluşabilir ve fistül içeren fissürler izlenebilir (Podolsky, 2002).

1.3.3. Mikroskobik Bulgular

Mikroskobik olarak mukozal inflamasyon, kronik mukozal hasar, ülser, tüm duvar katlarını tutan transmural inflamasyon ile nonkazeifiye granülomlar görülmektedir. Sağlam mukoza yanında mukozal inflamasyon izlenir. Kriptlerde nötrofil infiltrasyonu (kriptit, kript absesi), submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozis görülebilir. Bağırsağın tüm katları ve seroza tutulumu vardır. Cerrahi biyopsilerde %60, mukozal biyopsilerde %20-40 oranında ve submukozal alanda nonkazeifiye granülomlar saptanmaktadır. Mukozal hasar ile birlikte transmural ve keskin sınırlı inflamatuvar süreç izlenir (Jeuring ve ark., 2016).

Morfolojik olarak CH olgularında; %40 ince bağırsak tutulumu, %30 ince bağırsak + kolon tutulumu ve %30 sadece kolon tutulumu izlenir. Bağırsak duvarı; ödem, inflamasyon, fibrozis ve muskularis propria hipertrofisi nedeniyle kalınlaşmıştır. Bağırsak lümeni daralmıştır ve radyolojik görüntü olarak 'string sign' olarak tanımlanır. CH'de, atlayan (skip) lezyonlar karakteristiktir, hastalıklı segment ile sağlam segment arasında keskin bir sınır bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde fokal mukozal ülserler ortaya çıkabilir. Ülserler arasındaki mukoza, kısmi korunmuş görünümdedir, mukoza kaldırım taşı görünümü alır. Mukoza kıvrımları arasında, dar fissürler ortaya çıkar. Fissürlerin ilerlemesi ile fistül veya sinüs yolları oluşur (Jeuring ve ark., 2016).

1.3.4. Klinik Bulgular

Crohn hastalığında, başlangıç bulguları oldukça sinsidir. ÜK ile karşılaştırıldığında CH'de bulgular, oldukça çeşitlilik göstermektedir. Başlangıçta karın ağrısı tipiktir; hastaları uykudan uyandırıcı niteliktedir.

Terminal ileum ve çekum tutulumunda sağ alt kadranda ağrı hissedilir. Kolon veya ince bağırsak tutulumunda periumblikal ağrı vardır. Akut apandisitte ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Bulantı, kusma, ateş, kanlı diare, kilo kaybı, büyüme hızında azalma ve pubertede gecikme görülebilir. Ekstraintestinal bulgular (artrit, ankilozan spondilit, hepatobilier hastalık, sakroileit vb.), ÜK'den daha sık saptanır (Griffiths ve Buller, 2000).

1.3.5. Komplikasyonlar

CH'de; hemoraji, obstrüksiyon, perforasyon, abse, toksik megakolon, fistül oluşumu ve karsinom gibi komplikasyonlar görülebilir. Bağırsağın transmural inflamasyonu, fistülizasyon ve perforasyon sonucu abse formasyonu oluşabilir. Perianal ve perirektal fistüller sık görülür. Enteroenterik, enterovajinal, enterovezikal, enterokutanöz fistüller izlenebilir. CH'de toksik megakolon çok nadiren izlenir. CH'de kolon tutulumunda karsinom riski, ÜK ile aynı seyredir. Ayrıca gastrointestinal lenfoma riskinde de artış görülür (Griffiths ve Buller, 2000).

1.4. İBH'de Tanı

İBH'lerde; anamnez, klinik bulgular, endoskopik bulgular, radyolojik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonucunda tanı koyulmaktadır. Bazen çok ayrıntılı araştırmalarla dahi ÜK ve CH ayırıcı tanısı yapılamadığı durumlar olabilir (Jeuring ve ark., 2016).

Bu esnada ayırıcı tanı açısından da oldukça dikkatli olunmalıdır. Kronik inflamasyona yol açan mikroorganizmalara veya parazitlere bağlı kolitler ekarte edilmelidir. Allerjik enterokolit, gıda intöleransları, hemolitik üremik sendrom, Henoch Schönlein purpurası gibi hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (Buller, 2015).

Crohn ileit'i ayırıcı tanısında Yersinia ileiti ve intestinal tüberküloz akla gelmelidir. İBH'larının tanısını koymada tanı yöntemleri, ayırıcı tanıları bir bütün olarak değerlendirilmelidir, histopatolojik inceleme de bunlara katkı sağlayıcı olmaktadır (Jeuring ve ark., 2016).

Ülseratif kolit hastalarında ve kolon tutulumlu Crohn hastalığında, hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile doğru orantılı olarak Kolorektal jarsinom (KRK) riski artmıştır. Pankoliti olanlarda genel popülasyona göre KRK riski 5-15 kat, sol kolon tutulumunda 3 kat artmıştır. Sadece proktiti olanlarda risk artışı yoktur. İnflamatuar bağırsak hastalığı yaşı 10 yılın üzerinde

olanlarda KRK insidansı yıllık % 0,5 civarındadır ve primer sklerozan kolanjit birlikteliğinde risk daha yüksektir. Pankoliti olanlarda 8 yıl, sol kolon tutulumu olanlarda 15 yıldan sonra biyopsili kolonoskopik tarama başlatılmalı ve deneyimli bir merkezde 1-2 yılda bir tekrar edilmelidir (Levin ve ark., 2008).

Sonuç olarak, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi idiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalıklar, karakteristik semptom ve bulguları bağırsakta güçlü, sitokin kaynaklı (ancak enfeksiyöz olmayan) bir inflamasyondan kaynaklanan, klinik olarak immün sistemi yeterli olan bireylerde ortaya çıkar. Yeni araştırma teknikleri, yavaş yavaş bu hastalıkların altında yatan ana patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına yol açmakta ve güçlü yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

İnflamatuvar hastalıklardan sorumlu olan temel faktörler arasında; genetik bileşenler, çevresel unsurlar, mikrobiyal flora ve bağışıklık sisteminin yer aldığı unutulmamalıdır. IBH'nin genetik ve çevresel unsurlar arasındaki son derece karmaşık bir etkileşimden, düzensiz bağışıklık yanıtlarından ve mikrobiyomdaki değişikliklerden kaynaklandığı ve bu faktörlerden hiçbirinin tek başına hastalığa neden olma ihtimalinin bulunmadığı düşünülmektedir.

Gelecekteki araştırmalarda mikrobiyom ve çevrenin bağışıklık tepkisi üzerindeki etkilerini daha fazla açıklığa kavuşturması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Björnsson, S., Tryggvason, F.P., Jónasson, J.G., Cariglia, N., Örvar, K., Kristjánsdóttir, S. & Stefansson, T. (2015). Incidence of inflammatory bowel disease in Iceland 1995-2009. A nationwide population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 50(11), 1368–1375. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1047792>
- Buller, H. (2003). Inflammatory bowel disease and genetics. The 36th Annual Meeting of Esophagus. Post-Graduate Course Book. Prag. 39-48.
- de Souza, H.S. & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology*. 13, 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
- Fuss, I., Heller, F., Boirivant, M., Leon, F., Yoshida, M., Fichtner-Feigl, S., Yang, Z., Exley, M., Kitani, A., Blumberg, R.S., Mannon, P. & Strober, W. (2004). Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *Journal Clinical Investigation*. 113, 1490–1497. <https://doi.org/10.1172/JCI200419836>
- Glassner, K.L., Abraham, B.P. & Quigley, E.M.M. (2020). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 145(1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- Griffiths, A.M. & Buller H.B. (2000). Inflammatory bowel disease in: Walker, Durie, Hamilton (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc. 613–652
- Jeuring, S.F., van den Heuvel, T.R., Zeegers, M.P., Hameeteman, W.H., Romberg-Camps, M.J.L., Oostenbrug, L.E. Masclee, AdA.M., Jonkers, D.M.A.E. & Pierik, M.J. (2016). Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age - an increasing distinct entity? *Inflammatory Bowel Diseases*. 22(6), 1425–1434. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000738>
- Krishnan, A. & Joshua, R. (2002). Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterology Clinics North America*. 31(1), 21–39. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(01\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(01)00003-6)
- Leslie, W.D., Miller, N., Rogala, L. & Bernstein, C.N. (2008). Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *American Journal Gastroenterology*. 103, 1451–1459. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01753.x>

- Levin, B., Lieberman, D.A., McFarland, B., Smith, R.A., Brooks, D., Andrews, K.S. et al. (2008). Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 134(5), 1370–1395. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.002>
- Markowitz, J.F. (1999). Ulcerative colitis. in: Willie/Hyams (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd Edition Philadelphia: W.B. Saunders Company. 419–432.
- McLeod, R. (2003). Surgery for inflammatory bowel diseases. *Digestive Disease*. 21, 168–179. <https://doi.org/10.1159/000073248>
- Özkan, T. (2002). İnflamatuar barsak hastalıkları: Klinik bulgular ve tanı. V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul. 33- 36.
- Podolsky, D.K. (2002). Inflammatory bowel disease. *New England Journal Medicine*. 347(6), 417–429. <https://doi.org/10.1056/nejmra020831>
- Shanahan, F. & Quigley, E.M. (2014). Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. *Gastroenterology* 146, 1554–1563. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.050>
- Siegel, C. & Sands, B. (2005). Practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 22, 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02520.x>
- Ulshen, M. (1996) Inflammatory bowel disease in: Behrman, Kliegman (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1080–1087.
- Windsor, J.W. & Kaplan, G.G. (2019). Evolving epidemiology of IBD. *Current Gastroenterology Reports*. 21, 40. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0705-6>

BÖLÜM 13

İMMÜN YETMEZLİKTE ÖNEMİ ARTAN BAĞIRSAK PROTOZOONLARI

Prof. Dr. Ülkü KARAMAN¹

Doç. Dr. Elif ÇİL²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177807>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
ulkukaraman@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7027-1613

²Ordu Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü Ordu,
Türkiye. elifcil@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1420-8729

GİRİŞ

Parazit enfeksiyonları, humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmalarını harekete geçirirler. Konaktaki yanıtın türü, parazitin türü ve enfeksiyon evresiyle ilgilidir (Güngör ve ark, 2008).

İmmün sistem, vücudu enfeksiyonlardan koruyan önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistem zayıfladığında veya baskılandığında ise vücut, normalde kontrol altında tutulan parazitlerle başa çıkmakta zorlanabilir. Bağırsaklar, özellikle sindirim sisteminin bir parçası olarak, birçok farklı parazitin yaşayabileceği ideal bir ortam sunar. Sağlıklı bir bağırsak, genellikle bu parazitleri kontrol altında tutar veya vücuttan uzaklaştırır. Ancak immün sistemi baskılanmış olan kişilerde bu kontrol mekanizması zayıflar.

Örneğin, HIV/AIDS gibi immün yetmezlik hastalıkları veya kanser tedavilerinde kullanılan immünsupresif ilaçlar ve transplantasyon hastalarının kullandığı ilaçlar, bağışıklık sistemini zayıflatarak parazitlerin bağırsaklarda çoğalmasına olanak tanır. Bu durum, özellikle fırsatçı patojenler olarak bilinen ve bağırsağa yerleşen *Cryptosporidium* türleri, *Cyclospora cayetensis*, *Cystoisospora belli* ve *Sarcocystis* türleri insanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda bağırsaklarda parazitlerin yerleşimi artabilir ve bu durum hastalar için ek sağlık riskleri doğurabilir. Bu nedenle, bu tür hastaların enfeksiyon riskini azaltmak için düzenli sağlık kontrollerinden geçmeleri ve uygun tedavi ve koruma yöntemlerini benimsemeleri önemlidir. Bu doğrultuda bağırsağa yerleşebilen immün yetmezlikte önemi artan bağırsak protozoonlarından *Cryptosporidium* türleri, *Cyclospora cayetensis*, *Cystoisospora belli*, *Microsporidia* türleri ve *Sarcocystis* türleri ilgili bulaşma, korunma, tedavi ve tanı yöntemlerinin bilinmesi önemlidir.

1. CRYPTOSPORIDIUM SPP.

İnsanlarda ve hayvanlarda ishal ve gastroenterit nedenidir. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, bu parazit tıp camiasında büyük ilgi görmüştür çünkü bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda inatçı ve bol ishal ile morbiditeye neden olur. Yine su kaynaklı salgınlar oluştururlar. *Cryptosporidium parvum* ve *C. hominis* insan enfeksiyonun önde gelen nedenleridir. *C. meleagridis*, *C.*

felis, *C. canis*, *C. ubiquitum*, *C. cuniculus*, *C. viatorum*, *Cryptosporidium mink* genotip ve *C. muris* de insanları enfekte edebilir.

Sağlıklı bireylerde genellikle asemptomatik enfeksiyonlara veya kendiliğinden geçen ishallere yol açarken, bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde ciddi kronik ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, subfebril ateş, halsizlik, kilo kaybı, pankreas, safra kesesi, mide, özofagus ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir ve hastalık ölümle sonuçlanabilir (Karaman ve ark., 2015).

1.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Cryptosporidium spp. ookistleri yaklaşık 4-6 µm çapında olup kalın bir duvarla çevrilmiştir. Şekilleri oval ya da yuvarlaktır. Kalın ve ince duvarlı olmak üzere 2 çeşit ookist vardır. Kalın duvarlı olanlar parazitin nesilden nesile aktarımı için dışkı ile dışarı atılmakta, ince duvarlı olan ookistler ise iç otoenfeksiyona sebep olabilmektedirler. Her 2 ookist türünde sporokist bulunmaz, 4 adet sporozoitler ookistlerin içinde çıplak halde bulunup, 5.5 µm uzunluğunda, ön uçları sivri, arka uçları kütür. Muz dilimi şeklinde paralel olarak yerleşirler. Bu sporozoitler de rhoptriler, mikronemler ve yoğun granüller bulunmaktadır. Apikal kompleks olarak isimlendirilen bir organelle sahiplerdir. *Cryptosporidium* türleri tüm gelişimlerini (şizogoni, merogoni, gametogoni ve sporogoni) tek bir konakta tamamlamaktadır. Önce sporozoitler; ookistlerden çıkan hareketli formlardır ve konak hücreye invaze olmaktadır, daha sonra sporozoitlerden trofozoitler meydana gelmektedir (Çeliksöz ve Çelik, 2003; Karaman ve ark., 2015; Yurdakul ve ark., 2021). Bunlar yuvarlak veya oval şekilli olup, mikrovilluslara yerleşmektedirler. Trofozoitlerden merontlar oluşmakta, bunlar birden fazla çekirdekli olup merozoitleri üretmektedirler. Merozoitler ise yeni epitelyum hücrelerini invaze etmektedirler. Merozoitlerden farklılaşan gametler mikro ve makrogamet olarak 2'ye ayrılmaktadır. Mikro ve makrogametlerin birleşmesiyle ookistler oluşmakta ve bunlar dışkı ile dışarı atılmaktadır (Çeliksöz ve Çelik, 2003).

Enfekte konak tarafından 4 sporozoit içeren sporlanmış ookistler dışkı ile dış ortama atılır. *Cryptosporidium* spp. bulaşması esas olarak dışkı ile kirlenmiş su (örneğin, içme veya kullanma suyu) veya gıdaların yutulması veya enfekte hayvan veya insanlarla doğrudan temas sonrasında gerçekleşir. Uygun bir konakçı tarafından yutulmasını (solunmasını) takiben eksistasyon görüntüsü oluşur. Sporozoitler serbest kalır ve gastrointestinal sistemin (ve muhtemelen solunum yolunun) epitel hücrelerini parazitleştirir. Mide ve bağırsak mukozal

epitel hücrelerinin mikrovillus bölgelerinde (brush border) yaşar. Yerleşim yeri olarak diğer hücre içi parazitlerinden farklı olarak hücrenin ekzositoplazmik alanında yerleşir (Chapella ve Okhuysen, 2002).

Ookistler atıldıklarında enfeksiyözdür, böylece doğrudan ve anında fekal-oral bulaşmayı mümkün kılar (Chapella ve Okhuysen, 2002).

Cryptosporidium; kuşlar, sürüngenler ve memeliler de dahil olmak üzere çok çeşitli omurgalı konakçıları enfekte edebilir. Birçok tür ve genotip konakçıya adapte olmuştur, ancak diğer memelilerde veya hayvanlarda patojen olan türlerin ve genotiplerin neden olduğu insan vakaları bildirilmiştir. Ağırlıklı olarak insanları enfekte eder ve genellikle antroponotik olarak kabul edilir, ancak hayvan konakçılarda sporadik raporlar mevcuttur. İnsan enfeksiyonlarına karışan *C. parvum*'un zoonotik alt tip aileleri genellikle sığırlarla, özellikle de buzağularla ilişkilidir (Chapella ve Okhuysen, 2002).

Zoonotik ve zoonotik olmayan *Cryptosporidium* türleri ve genotipleri dünya çapında yaygındır. *Cryptosporidiosis* salgınları, birçok ülkede rapor edilmiştir ve rapor edilmeye devam etmektedir. ABD'deki *cryptosporidiosis* salgınları yüzme havuzları, su oyun alanları ve diğer yüzme mekanları; pastörize edilmemiş elma şarabı, meyve suyu ve süt; hayvanlarla temas; çocuk bakım ortamları; kamplar ve gayri sıhhi müesseselerde çalışanlar ile ilişkilendirilmiştir (Akyon ve ark., 1999; Yurdakul Ertük ve ark., 2021).

1.2. Klinik

Cryptosporidium spp. ve genotipleri ile enfeksiyon çok çeşitli belirti ve semptomlara neden olur. İnkübasyon süresi ortalama 7 gündür. Bağışıklık sistemi güçlü hastalar kendi kendini sınırlayan ve tipik olarak 2-3 hafta içinde düzelen ishelli hastalıkla başvurabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden malabsorpsiyon ve ishal gibi daha ciddi komplikasyonlar görülebilir. İshelli hastalığa ateş veya yorgunluk eşlik etmektedir. Öncelikle ince bağırsak etkilenirken, bağırsak dışı *cryptosporidiosis* (örneğin; akciğer veya safra yollarında, nadiren pankreasta) bildirilmiştir (Akyon ve ark., 1999; Yurdakul Ertük ve ark., 2021).

1.3. Tanı

Dışkı örneğinde *Cryptosporidium* spp. ookistlerinin konvansiyonel ve immünoyagnostik yöntemlerle tanımlanmasına dayanır.

Sheather'ın şeker/çinko sülfat çözeltisiyle flotasyon, formal eter konsantrasyon yöntemi, formal etil asetat sedimantasyon tekniği, Ziehl-Neelsen (ZN), Kinyoun'un asit-hızlı yöntemi (KAF) ve Nigrosin, açık yeşil, malakit yeşili ve karbol fuksin kullanan bazı negatif boyama yöntemleri gibi çeşitli konvansiyonel teknikler cryptosporidiosis tanısında kullanılır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler teknikler günümüzde cryptosporidiosisin genotiplenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünofloresan mikroskopi en yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir ve bunu enzim immünoassayleri (EIA) yakından takip eder (Checkley ve ark., 2015).

1.4. Tedavi

Cryptosporidiosis için henüz etkin veya onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır, ancak birçok vakada hastalık kendiliğinden iyileşebilir. Hasta buzağuların temiz, sıcak ve kuru bir ortamda tutulması önemlidir. Dehidrasyonu önlemek ve ishal nedeniyle kaybedilen elektrolitleri yerine koymak için sıvı tedavisi gereklidir. Ayrıca, beslenmenin desteklenmesi, hastalıkla mücadele ve vücudun iyileşmesi için gerekli enerjinin sağlanması açısından kritiktir. Tedavi için Paramomisin, Nitozoxanide, Lasolasid sodyum, Halofuginon ve son zamanlarda makrolid grubu antibiyotikler de denenmektedir, fakat yine de bilinen özel bir tedavi seçeneği yoktur (Ryan ve ark., 2014).

2. CYCLOSPORA CAYETANENSIS

Cyclospora cayetanensis, insanlarda ve diğer primatlarda ishalleri bir hastalığa neden olan koksidiyan parazittir. İlk olarak 1980'lerde olası bir koksidiyan patojen olarak rapor edilmiş ve 1990'ların başında tanımlanmıştır. Dışkı ile kontamine olmuş ithal ürünlerle bağlantılı birkaç salgın yaşanana kadar gelişmiş ülkelerde neredeyse bilinmiyordu, o zamandan beri, *C. cayetanensis* tropikal ülkelerde endemik bir ishal hastalığı ve gelişmiş ülkelerde turist ishali ve gıda kaynaklı enfeksiyonların bir nedeni olarak tanınmıştır (Ortega ve Sanchez, 2010).

2.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Cyclospora cayetanensis, ishale neden olan apikompleksan, koksidiyan protozoan olup, morfolojik açıdan, çapı 7.5 ila 10 µm arasında olan küresel ookistlere sahiptir ve ayrıca bazı araştırmacılar tarafından kırışıklık olarak

adlandırılan dış iplik benzeri bir kaplamaya sahip 50 nm kalınlığında bir duvara sahiptir. Ookist formülü O.2.2'dir çünkü bir ookist iki sporokist içerir ve her sporokist iki sporozoit içerir. *C. cayetanensis*'in doğrulanmış tek konağı insanlardır. Bu protozoon, yaşam döngüsünü konakçının epitel hücreleri ve gastrointestinal sistemi içinde hücre içi paraziti olarak sürdürür. Enfeksiyon fekal-oral yolla bulaşır ve bir kişinin dışkıyla kontamine olmuş yiyecek veya sudaki ookistleri yutmasıyla başlar.

Dışkı ile çevrede, 22°C ila 32°C arasındaki sıcaklıklarda günler veya haftalar sonra sporlaşma meydana gelir ve sporontun her biri iki uzun sporozoit içeren iki sporokiste bölünmesiyle sonuçlanır. Sporlanmış ookistler taze ürünlere ve suya bulaşabilir ve bunlar daha sonra yutulur. Ookistler gastrointestinal sistemde eksistasyona uğrayarak sporozoitleri serbest bırakır ve bunlar ince bağırsağın epitel hücrelerini istila eder. Hücrelerin içinde eşeysiz çoğalarak tip I ve tip II merontlara dönüşürler. Tip I merontlardan gelen merozoitler muhtemelen aseksüel döngüde kalırken, tip II merontlardan gelen merozoitler başka bir konak hücrenin istilasını üzerine makrogametositlere ve mikrogametositlere cinsel gelişim geçirir. Döllenme gerçekleşir ve zigot, konak hücreden salınan ve dışkı görüntüsünde dökülen bir ookiste dönüşür. Bu ookist konak hücreyi parçalayarak dışkı ile atılır. Ancak, dış ortama atılan ookistler bulaşıcı değildir. Sporülasyon süreci bir ila birkaç hafta sürebilir, bu da kişiden kişiye direk bulaşım göstermediği şeklinde açıklanabilir. Bu özellik, *C. cayetanensis*'i, konakçıdan salındıktan sonra hemen bulaşıcı olan *Cryptosporidium* spp'den ayırır. Hücre içi replikasyon ve gelişimin çeşitli yönleri hala bilinmemektedir ve gıda ve suyun potansiyel kontaminasyon mekanizmaları hala araştırılmaktadır (Casillas ve ark., 2018; Markus ve Freaun., 2023).

2.2. Epidemiyoloji

İnsanlar *C. cayetanensis* için tek ana konak gibi görünmektedir. Nadiren hayvan dışkısında kistlere rastlanmaktadır, ancak bu muhtemelen koprofajiyi takiben sahte geçişi temsil etmektedir.

Cyclosporiasis birçok ülkede rapor edilmiştir, ancak en çok tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde vakaların çoğu ilkbahar ve yaz aylarında bildirilmektedir. Salgınlar 1990'ların ortalarından bu yana neredeyse her yıl tespit edilmiştir (Karaman ve ark., 2015).

2.3. Klinik

Ortalama bir haftalık kuluçka döneminden sonra, semptomatik enfeksiyonlar tipik olarak değişen şiddette sulu ishal olarak ortaya çıkar. Diğer belirtiler arasında dizanteri komplikasyonları, daha fazla abdominal semptom ve bazen spesifik olmayan sistemik semptomlar (örneğin; baş ağrısı, düşük dereceli ateş) yer alır. Tedavi edilmeyen enfeksiyonlar tipik olarak 10-12 hafta sürer ve nükseden bir seyir izleyebilir. HIV veya muhtemelen diğer immüno-supresif durumları olan bireylerde semptomların süresi ve ilişkili kilo kaybı daha fazladır. Enfeksiyonlar hastalığın endemik olduğu bölgelerde asemptomatik olabilir (Global Health, 2013).

2.4. Tanı

Dışkı, kültürden bağımsız tanı testleri (CIDT'ler) için yaygın olarak kullanılır ve gerekirse mikroskopi ve/veya PCR ile doğrulama testi için kullanılabilir. Numuneler soğutulmalı ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde teşhis laboratuvarına gönderilmelidir. Cyclospora ookistleri aralıklı olarak ve az sayıda salgılanabilir. Bu nedenle: tek bir negatif dışkı örneği tanıyı ortadan kaldırmaz; 2 veya 3 günlük aralıklarla üç veya daha fazla örnek gerekebilir (Ghimire ve Sherchan, 2006; Karaman ve ark., 2015).

Ookistlerin geri kazanımını en üst düzeye çıkarmak için konsantrasyon prosedürleri kullanılmalıdır. Laboratuvar uzmanlarının en aşına olduğu yöntem formalin-etil asetat sedimantasyon tekniğidir (500 × g'de 10 dakika santrifüj). Diğer yöntemler de kullanılabilir (Sheather'ın flotasyon prosedürü gibi). *Mikroskopik inceleme*; Sediment örnekleri; UV floresan mikroskobu veya diferansiyel girişim kontrastı ile ışık mikroskobu ile modifiye asit-fast boyası veya modifiye safranin boyası kullanılarak yapılır. Hem modifiye asit-fast boyası hem de modifiye safranin boyası Cyclospora kistlerini pembeden parlak kırmızıya kadar boyayacaktır. Modifiye asit-fast kullanılarak boyama daha değişken olabilir. Giemsa ve trikrom gibi boyalar Cyclospora'nın tanısında güvenilir değildir (Ghimire ve Sherchan, 2006).

2.5. Tedavi

C. cayetanensis'in neden olduğu hastalık cyclosporiasis olarak adlandırılır. Cyclosporiasis, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda uzun süreli ishale yol açar. Bu hastalık, günde 3-8 ishal atağına neden olabilir ve ishal atakları dönemsel olarak aylarca sürebilir. Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ), bir aydan uzun süren ishal vakalarını kronik ishal olarak tanımlar. Cyclosporiasis vakalarının bir ay ile 24 ay arasında değişen sürelerde seyrettiği bildirilmiştir. Cyclosporiasis vakalarının tedavisinde genellikle TMP/SMX (160 mg/800 mg) kullanılmıştır (Riner ve ark., 2007).

3. MICROSPORIDIA TÜRLERİ

Microsporidia tek hücreli zorunlu hücre içi parazitidir. Microsporidia cinsi içinde *Enterocytozoon*, *Encephalitozoon*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora* ve *Brachiola* olarak insanda hastalık oluşturabilen 7 cins tanımlanmıştır. En sık hastalık oluşturan ise *Enterocytozoon bienersi*'dir. Bu parazit 100 yıl öncesinden bilinmesine rağmen ilk insan microsporidiosis olgusu 1959'da bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda AİDS'li hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar oluşturduğu gözlemlenmiş olup dünyanın her bölgesinden microsporidia ile ilgili enfeksiyonlar bildirilmiştir (Yazar ve ark., 2013).

3.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Microsporidia, boyutları değişen (tıbbi açıdan önemli türler için genellikle 1-4 µm) dirençli sporları plan protozoondur. Sporun içinde sarmal halde bulunan polar tübül ya da polar filament adında organelle sahiptirler. Mikrosporidia ayrıca mitozom adı verilen dejenere mitokondriye sahiptir ve geleneksel golgi aygıtı bulunmaz. Mikrosporidaların enfektif formu, çevrede aylarca kalabilen dirençli sporlardır. Hücre içi paraziti olup ya polar tüp veya fagositoz yolu ile hücreyi enfekte eder. Hücre içinde sporoplazma, merogoni (ikili fisyon veya çoklu fisyon) yoluyla yoğun çoğalmanın görüldüğü proliferatif faza girerek merontlar oluşturur. Bu gelişim evresinin konak hücre içindeki konumu cinse göre değişir; konak hücre sitozölü ile doğrudan temas halinde (*Enterocytozoon*, *Nosema*), kaynağı bilinmeyen bir parazitofor vakuol içinde (*Encephalitozoon*), parazit tarafından salgılanan bir zarf içinde (*Pleistophora*, *Trachipleistophora*) veya konak hücre endoplazmik retikulumuyla çevrili olarak (*Endoreticulatus*, *Vittaforma*) meydana gelebilir. Proliferatif fazın ardından merontlar, kalın spor duvarı ve invazyon aparatının geliştiği sporogoni geçirerek sporontları ve nihayetinde tüm organeller polarize olduğunda olgun sporları oluşturur. Sporların sayısı arttığında ve konak hücre sitoplazmasını tamamen doldurduğunda, hücre zarı bozulur ve sporlar çevre görünüşüne salınır. Bu sporlar yeni hücreleri enfekte edebilir ve böylece döngü devam eder (Yazar ve ark., 2013).

Bağırsakta lokalize olan türlerin olgun sporları dışkı ile atılabilir, ancak bulaşma yolu birçok tür için belirsizliğini korumaktadır. Sudaki veya topraktaki sporlara maruz kalma, bu kaynaklarda sporların bulunmasına ve vaka geçmişlerine dayanarak potansiyel olarak önemli bir yol gibi görünmektedir. *E. bienewisi* ve *V. corneae* yüzey sularında, *Nosema* spp. (ve muhtemelen *A. algerae*) sporları ise hendek sularında tespit edilmiştir. Kemik iliği, böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonunu takiben donör kaynaklı mikrosporidiyoz (*Encephalitozoon cuniculi*) vakaları doğrulanmıştır (Watss ve ark., 2014).

3.2. Epidemiyoloji

Birçok evcil ve vahşi hayvan, çeşitli mikrosporidialar tarafından enfekte olabilirler. *Enterocytozoon bienewisi* genellikle bir insan paraziti olarak kabul edilir, ancak domuz, primat, sığır, kedi, köpek ve diğer bazı memelilerde tespit edilmiştir. *Encephalitozoon cuniculi* birçok tutsak ve yabani tavşan popülasyonunda endemiktir. Ayrıca zaman zaman evcil köpeklerde, kedilerde, tilkilerde, tutsak maymunlarda ve vizonlarda da bulunmuştur. Kuşlar, özellikle psittaciner (papağanlar, muhabbet kuşları, muhabbet kuşları vb.), *Encephalitozoon hellem* için rezervuarları temsil edebilir. Cinsin diğer iki önemli üyesinin aksine, *E. intestinalis* insanlar dışındaki hayvanlarda nadiren tespit edilmiştir. İnsanları enfekte ettiği bilinen diğer mikrosporidiaların konak aralığı o kadar iyi bilinmemektedir. *Vittaforma cornea* için hiçbir hayvan rezervuarı tanımlanmamıştır. Microsporidia, dünya çapında fırsatçı enfeksiyon etkenleri olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Türlerin ve genotiplerin küresel dağılımını karakterize etme çabaları devam etmektedir (Mathis ve ark., 2005).

3.3. Klinik

Tarihsel olarak, özellikle AIDS'li kişiler arasında olmak üzere, bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış kişilerde görülmüştür, ancak etkili anti-retroviral tedavilerin uygulanması bu gruptaki insidansı önemli ölçüde azaltmıştır. Vakaların immünokompetan bireylerde de görüldüğü bilinmektedir. Mikrosporidiyozun klinik belirtileri çok çeşitlidir, etken türe ve enfeksiyon yoluna göre değişir. Yaygın enfeksiyon ölümcül olabilir. Mikrosporidiyozun tüm belirtileri arasında *Enterocytozoon bienewisi* ile ilişkili ishal en yaygın olanıdır (Yazar ve ark., 2013).

3.4. Tanı

Boyanmış klinik yaymaların, özellikle de dışkı örneklerinin ışık mikroskopik incelemesi, mikrosporidilerin tür düzeyinde tanımlanmasına izin vermese de mikrosporidial enfeksiyonların teşhisi için ucuz bir yöntemdir. En yaygın kullanılan boyama tekniği Chromotrope 2R yöntemi veya modifikasyonlarıdır. Sporlar koyu menekşe renginde boyanır ve ekvatorial bant belirginleşir. Bazı durumlarda koyu boyanan Gram pozitif granüller de açıkça görülür. Calcofluor white gibi kemofloresan maddeler de dışkı yaymalarındaki sporların hızlı bir şekilde tanımlanmasında faydalıdır. Sporlar *Enterocytozoon bieneusi* durumunda 0.8 ila 1.4 µm ve *Anncaliia algerae*, *Encephalitozoon* spp., *Vittaforma corneae* ve *Nosema* spp. durumunda 1.5 ila 4 µm arasındadır (Yazar ve ark., 2013).

Transmisyon elektron mikroskopisi (TEM) hala altın standarttır ve polar tübül sarmallarının sayısı gibi sporun iç özelliklerine dayanan mikrosporidian türlerinin tanımlanması için gereklidir. Ancak TEM pahalıdır, zaman alıcıdır ve rutin tanı için uygun değildir. Yine İmmünofloresan Testleri (IFA), Mikrosporidia için monoklonal ve/veya poliklonal antikorlar kullanan IFA'lar ve Moleküler Yöntemler (PCR) kullanılır.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention), *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Encephalitozoon hellem* ve *Encephalitozoon cuniculi*'nin türe özgü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri kullanılarak moleküler tanımlamasını sunmaktadır. Diğer mikrosporidia türlerinin moleküler tanımlanması, türe özgü primerler ve duruma göre dizileme analizi kullanılabileceği bildirilmiştir (Karaman ve ark, 2009; Yazar ve ark, 2013).

3.5. Tedavi

Günümüzde, invaziv Mikrosporidia enfeksiyonlarının, özellikle Encephalitozoonidae türlerinin tedavisinde albendazol kullanılmaktadır. *E. bieneusi* enfeksiyonlarında ise en etkili ilaç olarak fumagillin öne çıkmaktadır. Bu nedenle, Mikrosporidia'nın tür düzeyinde doğru tanımlanması, hastaların tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır (Karaman ve ark., 2009).

4. SARCOCYTIS TÜRLERİ

Sarcocystosis, birçok memeli türünde iskelet ve kas fibrilleri içerisine yerleşen, bradizoitleri muz dilimine benzeyen, zorunlu heteroksen olan

Sarcocystis türleri ile enfekte olunan bir hastalıktır. İnsan bu paraziti için hem ara konak hem son konaktır.

Sarcocystis türlerinin insan dahil memeli, koyun, sığır, manda, keçi, deve, domuz, maymun, fare ve çeşitli sürüngenlerde buldukları bildirilmektedir. *Sarcocystis hominis* ve *S. suihominis* de insan, son konak olup intestinal sisteme yerleşir. *Sarcocystis lindemanni* de ise ara konak olup dokulara yerleşir (Markus, 1978; Markus ve ark., 1974).

4.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Hem sporlanmış ookistler (iki sporokist içeren) hem de tek tek sporokistler dışkıya geçebilirler. Sporokistler dört sporozoit ve refraktil bir artık cisim içerir. Ara konak (*S. hominis* için sığır ve *S. suihominis* için domuz) tarafından yutulan sporokistler parçalanarak sporozoitleri serbest bırakır. Sporozoitler kan damarlarının endotel hücrelerine girer ve şizogoni geçirek birinci nesil şizontları oluşturur. Birinci nesilden türeyen merozoitler küçük kılcal damarları ve kan damarlarını istila ederek ikinci nesil şizontlara dönüşür. İkinci nesil merozoitler kas hücrelerini istila eder ve nihai konak için enfektif aşama olan bradizoitleri içeren sarkokistlere dönüşür. İnsanlar bu sarkokistleri içeren az pişmiş et yediklerinde enfekte olurlar. Bradizoitler ince bağırsaktaki yırtılmış kistlerden salınır ve bağırsak epitelini istila eder. Burada makro ve mikrogametositlere farklılaşırlar. Erkek ve dişi gametlerin füzyonu ookist oluşumuyla sonuçlanır. Ookistler bağırsak epitelinde sporlanır ve konaktan dışkı ile atılır. Ookist duvarının kırılğan yapısı nedeniyle, tek tek sporokistler de dışkıda tespit edilebilir. Ara konak, köpek veya insan gibi son konakçı tarafından yenildiğinde, parazit bağırsakta cinsel üremeye uğrayarak makrogamontlar ve mikrogamontlar oluşturur. Parazit asemptomatik de seyrebilir. Bir makrogamont ve bir mikrogamontun füzyonu, bir ookist haline dönüşen bir zigot oluşturur. (Markus ve Frean, 2023).

4.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında, ancak çiftlik hayvanlarının yetiştirildiği bölgelerde daha yaygındır. Sarcocystis türleri insan ve hayvanlarda bulunmakla birlikte dünyada yüksek oranda kozmopolit bir yayılış göstermektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, pek çok ara konakta farklı Sarcocystis türleri tespit edilmiştir. Ara konaklar, av olarak son konaklara pasif bir şekilde bulaşırken, etçil hayvanlar ve insanlar dışkı ile çevreyi kontamine ederek enfeksiyonun yayılmasında rol oynamıştır (Munday ve ark., 1977).

4.3. Klinik

Bağırsak sarkosistozu vakalarında, insanlar kesin konak olup enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir ve kendiliğinden geçebilir. Nadiren hafif ateş, ishal, titreme, kusma ve solunum problemleri ortaya çıkabilir. İnsanlar insan olmayan türlerin sarkokistleri ile enfekte olduğunda, enfeksiyonlar bağırsakta değil kas kistlerinde ortaya çıkar; miyalji, kas güçsüzlüğü ve geçici ödem gibi semptomlar görülebilir. İnsanlarda sindirim sisteminde sarcocystosis kronik formda bulunur ve belirtiler genellikle belirgin ve spesifik değildir. Akut gastroenteritise yol açabilir, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi klinik belirtiler görülebilir (Fukuyo ve ark., 2002).

4.4. Tanı

S. hominis ve *S. sui hominis*'in neden olduğu bağırsak sarkosistozu için tanı, dışkıda ookistlerin veya sporokistlerin gözlemlenmesiyle konur. Genellikle az sayıda döküldükleri için kolayca gözden kaçabilirler. Ayrıca, iki tür ookist veya sporokist morfolojisi ile ayrılamaz. İnsanlar ara konak olduklarında tanı doku örneklerinde sarkokistlerin bulunmasıyla konur. Sarkosistler hematoksil-eozin ile tanımlanabilir. PAS boyası yararlı olabilir, ancak değişken leke alımı yaygındır. Sarkosistlerin yanı sıra iltihabi hücreler de bulunabilir. Diğer bulgular arasında miyozit, miyonekroz, perivasküler ve interstisyel inflamasyon, vaskülit ve eozinofilik miyozit yer alır (La Perle ve ark., 1999).

4.5. Tedavi

Enfeksiyon nadiren semptomatik olduğu için tedavi genellikle gerekli değildir. Tedavisi ampiriktir. Miyozit tedavisinde kullanılan ajanlar arasında albendazol, metronidazol ve kotrimoksazol bulunur. Semptomatik rahatlama için kortikosteroidler de kullanılmıştır.

Amprolium ve salinomisin, deneysel olarak enfekte edilmiş buzağı ve kuzularda ciddi hastalık ve ölümü önlemede etkili bulunmuştur. Ancak, bu ajanlar insanlarda denenmemiştir (Fukuyo ve ark., 2002).

5. CYSTOISOSPORA BELLI

Koksidiyan parazit *Cystoisospora belli*, ince bağırsağın epitel hücrelerini enfekte eder ve insanları enfekte eden üç bağırsak koksidiyası arasında en az

yaygın olanıdır. İnsanda diyare sebebi olup, Apicomplexa şubesinde olan protozondur. İlk kez 1860 yılında Vinchow tanımlanmış fakat isimlendirilmesi 1923 senesinde bildirilmiştir. Bu parazitin yaşam döngüsünün hem aseksüel hem de seksüel dönemleri insanın ince bağırsak epitelinde oluşmaktadır (Atambay ve ark., 2007).

5.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Cystoisospora cinsinin tamamen olgun (sporlanmış) bir ookisti, her biri dört sporozoit içeren iki sporokist içeren iğ şeklinde bir yapıya sahiptir. *Cystoisospora belli*'nin ookistleri uzun ve oval şekildedir. Bu ookistlerin uzunluğu 20 ila 33 mikrometre, genişliği ise 10 ila 19 mikrometre arasındadır. Dış ortama atıldıklarında olgunlaşmamış ookistler genellikle bir sporoblast içerir. Atılımdan sonraki olgunlaşmada sporoblast ikiye bölünür (ookist artık iki sporoblast içerir); sporoblastlar bir kist duvarı salgılar, böylece sporokist haline gelir ve sporokistler her biri dört sporozoit üretmek için iki kez bölünür. Enfeksiyon, sporokist içeren ookistlerin yutulmasıyla gerçekleşir; sporokistler ince bağırsakta eksistasyona uğrar ve epitel hücrelerini istila eden ve şizogoniye başlatan sporozoitleri serbest bırakır. Şizontların yırtılmasıyla merozoitler serbest kalır, yeni epitel hücrelerini istila eder ve aseksüel çoğalma döngüsüne devam eder. Trofozoitler, birden fazla merozoit içeren şizontlara dönüşür. En az bir hafta sonra, erkek ve dişi gametositlerin gelişmesiyle cinsel dönem başlar (Bachur ve ark., 2008).

5.2. Yaşam Döngüsü

Cystoisosporaların ara konağı bulunmaz tek konağı vardır. Monoksen bir parazittir. Bulaşma, enfekte olmuş birinden dışkı ile kirlenmiş yiyecek veya suyun tüketilmesi ile gerçekleşir. Dünya çapında, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde enfeksiyon, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde görülür ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kurumsallaşmış gruplarda salgınlar rapor edilmiştir. *Cystoisospora belli* enfeksiyonları esasen kozmopolit bir dağılıma sahiptir ancak tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle Haiti, Meksika, Brezilya, El Salvador, tropikal Afrika, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'da daha yaygındır. Örneğin, *Cystoisospora belli* Hindistan'da akut veya kronik ishali olan HIV ile enfekte hastalarda en yaygın protozoan parazit olarak bildirilmiştir. *C. belli*'li Fransız HIV hastalarında önemli bir risk faktörü Sahra altı Afrika'dan gelmiş olmaktır. Şili'nin Antofagasta şehrinde 1977 yılında bir *C. belli* enfeksiyonu salgını rapor edilmiştir. Bir kanalizasyon arıtma tesisinden

gelen sulama suyu ile kontamine olmuş sebzelerin yenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Gupta ve ark., 2013).

5.3. Klinik

Enfeksiyon, haftalarca sürebilen ve emilim bozukluğu ve kilo kaybıyla sonuçlanabilen kramplı karın ağrısıyla birlikte akut, kanlı olmayan ishale neden olur. Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, bebeklerde ve çocuklarda ishal şiddetli olabilir. Eozinofili mevcut olabilir (diğer protozoan enfeksiyonlarından farklı olarak). Bağıışıklık sistemi yeterli olan bireyler genellikle bu parazit enfeksiyonuna karşı asemptomatiktir. Ancak bazı bireylerde yaklaşık bir hafta süren hafif ishal, karın rahatsızlığı ve düşük dereceli ateş gibi klinik semptomlar görülebilir. Bağıışıklığı baskılanmış kişiler ise *Cystoisospora belli*'den daha ciddi şekilde etkilenir ve halsizliğe, iştahsızlığa ve kilo kaybına yol açabilen şiddetli ishal yaşayabilirler. Parazitin diğer semptomları arasında karın ağrısı, kramplar, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma ve haftalarca veya aylarca sürebilen ateş bulunur (Dumbo ve ark., 1997).

5.4. Tanı

Büyük, tipik şekilli ookistlerin mikroskopik olarak gösterilmesi tanı için temeldir. Ookistler az miktarda ve aralıklı olarak geçebildiğinden, tekrarlanan dışkı incelemeleri ve konsantrasyon prosedürleri önerilir. Dışkı incelemeleri negatifse, biyopsi veya tel testi (Enterotest®) ile duodenal örneklerin incelenmesi gerekebilir. Ookistler, parlak alan, diferansiyel girişim kontrastı (DIC) ve epifloresan ile mikroskopi yoluyla görüntülenebilir. Ayrıca modifiye asit-fast boyası ile de boyanabilirler (Karanis ve ark., 2007).

5.5. Tedavi

Parazitin tedavisinde klinik ve parazitolojik yanıt, hem immün yetersizliği olan hem de olmayan olgularda hızlı alınır. Tedavide tercih edilen ilaç TMP-SMX'dir. Ancak, tedavi sonlandırıldıktan sonra 6-8 hafta içinde hastalığın tekrarlama olasılığı yaklaşık %50'dir. Böyle bir durumda önerilen tedavi, ya düşük doz TMP-SMX ile ömür boyu baskılama tedavisi ya da haftalık sulfadoksin-primetamin tedavisidir (Verdier ve ark., 2000)

KAYNAKÇA

- Akyon, Y., Erguven, S., Arıkan, S., Yurdakok, K. & Gunalp, A. (1999). *Cryptosporidium parvum* in a group of Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 41, 189–196. <https://turkjpediatr.org/article/view/3219>
- Atambay, M., Bayraktar, M.R., Kayabas, U., Yılmaz, S. & Bayindir, Y. (2007). A rare diarrheic parasite in a liver transplant patient: *Isospora belli*. *Transplantation Proceedings*. 39, 1693–1695. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.02.080>
- Bachur, T.P., Vale, J.M., Coêlho, I.C., Queiroz, T.R. & Chaves, C.S. (2008). Enteric parasitic infections in HIV/AIDS patients before and after the highly active antiretroviral therapy. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 12, 115–122. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702008000200004>
- Karaman, Ü., Daldal, N., Atambay, M. & Çolak, C. (2009). The Epidemiology of Microsporidias in Humans (Malatya sample). *Turkish Journal of Medical Sciences*. 39(2), 281–298. <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol39/iss2/20>
- Casillas, S.M., Bennett, C. & Straily, A. (2018). Notes from the Field: multiple cyclosporiasis outbreaks—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 67(39), 1101. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6739a6.htm>
- Checkley, W., White, A.C., Jaganath, D., Arrowood, M.J., Chalmers, R.M., Chen, X.M., Fayer, R., Griffiths, J.K., Guerrant, R.L., Hedstrom, L. & Huston, C.D. (2015). A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *The Lancet Infectious Diseases*. 15(1), 85–94. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70772-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70772-8)
- Çeliksöz, A. & Çelik, S. (2003). Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi'nde gastroenteritli ve malnütrisyonlu hastalarda *Cryptosporidium* spp. Araştırması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 27, 85–88. <https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/23298/>

- Yazar, S., Koru, Ö., Hamamcı, B., Çetinkaya, Ü., Karaman, Ü. & Kuk, S. (2013). Microsporidia and microsporidiosis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 37(2), 123–134. <https://doi.org/10.5152/tpd.2013.28>.
- Yurdakul-Ertürk, E., Karaman, Ü., Kaşko-Arıç, Y. & Çolak, C. (2021). Epidemiology of intestinal parasites in pediatric patients: Example of Ordu province. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 6(3), 391–397. <https://doi.org/10.26453/otjhs.892677>
- Karaman, Ü., Daldal, N., Özer, A., Enginyurt, Ö. & Ertürk, Ö. (2015). Incidence of *cryptosporidium* spp. in the human population of Malatya in Turkey. *Acta Medica Mediterranea*. 31, 263–269. <https://www.actamedicamediterranea.com/archive/2015/medica-2/incidence-of-cryptosporidium-spp-in-the-human-population-of-malatya-in-turkey>
- Doumbo, O., Rossignol, J.F., Pichard, E., Traore, H.A., Dembele, T.M., Diakite, M., Traore, F. & Diallo, D.A. (1997). Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 56, 637–639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.56.637>
- Fukuyo, M., Battsetseg, G. & Byambaa, B. (2002). "Prevalence of Sarcocystis infection in meat-producing animals in Mongolia". *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 33 (3), 490–495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12693581/>
- Karaman, U., Daldal, N., Özer, A., Enginyurt, Ö. & Ertürk, Ö. (2015). Epidemiology of cyclospora species in humans in Malatya province in Turkey. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 8(7), e18661. <http://doi.org/10.5812/jjm.18661v2>
- Gupta, K., Bala, M., Deb, M., Muralidhar, S. & Sharma, D.K. (2013). Prevalence of intestinal parasitic infections in HIV-infected individuals and their relationship with immune status. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 31(2), 161–165. <http://doi.org/10.4103/0255-0857.115247>
- Güngör, Ç., Korkmaz, M. & Ergüven, S. (2008). Parazitler ve immün yanıt. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon İmmünolojisi Özel Sayısı*. 1(2), 42–52.

<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-parazitler-ve-immun-yanit-53583.html>

- Karanis, P., Kourenti, C. & Smith, H. (2007). Waterborne transmission of protozoan parasites: A worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *Journal of Water and Health*. 5, 1–38. <http://doi.org/10.2166/wh.2006.002>
- La Perle, K.M., Silveria, F., Anderson, D.E. & Blomme, E.A. (1999). Dalmeny disease in an alpaca (*Lama pacos*): Sarcocystosis, eosinophilic myositis and abortion. *Journal of Comparative Pathology*. 121(3), 287–293. <http://doi.org/10.1053/jcpa.1999.0321>
- Markus, M.B. (1978). Sarcocystis and sarcocystosis in domestic animals and man. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*. 22, 159–193. PMID 104559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/104559/>
- Markus, M.B. & Freaan, J.A. (2023). Occurrence of human Cyclospora infection in sub-Saharan Africa. *South African Medical Journal*. 83(11), 862–863. PMID 7839229. Retrieved February 5. <http://archive.samj.org.za/1993%20VOL%2083%20Jan-Dec/Articles/11%20NOVEMBER/1.13%20LETTERS.pdf>
- Markus, M.B., Killick-Kendrick, R. & Garnham, P.C.G. (1974). The coccidial nature and life cycle of Sarcocystis. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 77(11), 248–259. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4219030/>
- Mathis, A., Weber, R. & Deplazes, P. (2005). Zoonotic potential of the microsporidia. *Clinical Microbiology Reviews*. 18(3), 423–445. <http://doi.org/10.1128/CMR.18.3.423-445.2005>
- Munday, B.L., Humphrey, J.D. & Kila, V. (1977). Pathology produced by, prevalence, of, and probable lifecycle of a species of Sarcocystis in the domestic fowl. *Avian Diseases*. 21 (4), 697–703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/415727/>
- Ortega, Y.R. & Sanchez, R. (2010). Update on *Cyclospora cayetanensis*, a food-borne and waterborne parasite. *Clinical Microbiology Reviews*. 23 (1), 218–234. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/85/>
- Riner, D.K., Mullin, A.S., Lucas, S.Y., Cross, J.H. & Lindquist HD. (2007). Enhanced concentration and isolation of *Cyclospora cayetanensis* oocysts from human fecal samples. *Journal of Microbiological Methods*. 71(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2007.06.021>

- Ryan, U., Fayer, R. & Xiao, L. (2014). Cryptosporidium species in humans and animals: Current understanding and research needs. *Parasitology*. 141(13), 1667–1685. <http://doi.org/10.1017/S0031182014001085>
- Ghimire, T.R. & Sherchan, J.B. (2006). Human infection of cyclospora cayetanensis: A review on its medico-biological and epidemiological pattern in global scenario. *Journal of Nepal Health Research Council*. 4(2), 25–40. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v0i0.129>
- Verdier, R.I., Fitzgerald, D.W., Johnson, D.W. & Pape, J.W. (2000). Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients - A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 132, 885–888. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-132-11-200006060-00006>

BÖLÜM 14

BAĞIRSAK TREMATODLARI

Dr. Öğr. Üyesi Türkan Mutlu YAR¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177815>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
mutluyarr@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7145-7476

GİRİŞ

Bağırsağa yerleşen trematodlar, insan ve diğer hayvanlarda bulunan paraziter bir grup organizmadır. Trematodlar genellikle karaciğer, akciğerler veya bağırsak gibi insan ve hayvanların iç organlarında yaşarlar ve çoğu zaman konağın sağlığına zarar verebilirler. Bağırsağa yerleşen trematodlar özellikle sindirim sistemi üzerinde etkilidirler ve çeşitli semptomlara neden olabilirler.

Bu parazitlerin hayat döngüsünde genellikle bir ara konak (çoğunlukla bir sucul ortamda bulunan bir tür) ve bir son konak (insan veya diğer hayvan) vardır. İnsanlar genellikle kontamine su veya yiyecekler ile enfekte olurlar. Trematodlar bağırsakta kist veya yumurta şeklinde bulunabilirler ve sindirim sistemi boyunca seyahat ederken çeşitli semptomlara yol açabilirler, bunlar arasında karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve nadiren ciddi durumlar da bulunabilir.

Trematod enfeksiyonları genellikle endemik bölgelerde yaygındır ve hijyen önlemleri ve sağlık eğitimi ile kontrol altına alınabilirler. Tedavi genellikle antiparaziter ilaçlarla sağlanır, ancak erken teşhis ve tedavi önemlidir çünkü ciddi enfeksiyonlar nadiren cerrahi müdahale gerektirebilir.

Bağırsağa yerleşen trematodlar *Fasciolopsis buski*, *Metagonimus yokogawai*, Echinostoma ailesi, Heterophyidae ailesi, *Gastrodiscoides hominis* ve *Neodiplostomum seoulense*'dir. Genellikle Güney Asya ve Uzak Doğu'da görülürler. Özellikle Heterophyes heterophyes cinsi, Kore'de çok yaygındır.

Bu doğrultuda bağırsağa yerleşen trematodlar sağlık açısından önemli bir konudur ve bu parazitlerle enfekte olma riskini azaltmak için hijyenik önlemler ve uygun sağlık bilinci önemlidir.

1. FASCIOLOPSIS BUSKI

Fasciolopsis buski, insanların bağırsaklarına yerleşebilen en büyük trematod türüdür. Parazit güney ve güneydoğu Asya'da görülmektedir. Türkiye'den bir olgu bildirimini yapılmamıştır. Hem insanları hem de domuzları enfekte edebilirler. Yaklaşık 2-7 cm olan parazitin ağız ve karın çekmeni vardır. Morfolojisinde omuzlaşma görülmez. Yumurtaları 75-100 µm olup dış ortama atıldıklarında miracidium gelişmemiştir (Roberts ve Janovy, 2009).

1.1. Yaşam Döngüsü

Olgunlaşmamış yumurtalar dışkıyla dış ortama atılırlar. Yumurtalar suda embriyone olur, yumurtaların içinde uygun sıcaklık, ısı ve nemde gelişen

miracidium ara konağı tatlı su yumuşakçalarını (Planorbit, Segmentina cinsi yumuşakçalar) enfekte eder. Salyangozda, parazitler sırayla sporokist, redia ve cercaria gelişim aşamalarından geçerler. Cercarialar salyangozdan ayrılır ve su bitkileri üzerinde metacercaria olarak kistleşir. Memeli konaklar, su bitkileri üzerindeki metacercariaları yutarak enfekte olurlar. Yutulduktan sonra, metacercarialar duodenumda açılır ve bağırsak duvarına yapışırlar. Burada, memeli konakların bağırsak duvarına tutunarak yaklaşık 3 ay içinde yetişkin parazite (20-75 mm x 8-20 mm) dönüşürler. Yetişkinlerin ömrü yaklaşık bir yıldır (Nakagawa, 1922).

1.2. Bulaşım

Fasciolopsis insan enfeksiyonu, tipik olarak kontamine suyun yutulması veya enfeksiyöz metacercaria taşıyan özellikle bambu filizleri, su teresi veya su kestanesi gibi bitkilerin yenmesiyle kazanılır. Yetişkin parazitler, ince bağırsağın mukozasına yapışır ve ülserleşir (Nakagawa, 1921).

1.3. Klinik

Fasciolopsis enfeksiyonu, çoğu kişide aseptomatik olarak seyreder. Ancak enfeksiyondan bir veya iki ay sonra karın ağrısı ve ishal görülebilir. Ağır enfeksiyonlarda bağırsak tıkanıklığı, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ateş, alerjik reaksiyonlar ile yüzde ve vücudun diğer bölgelerinde şişme de meydana gelebilir. Bazı kişilerde anemi (vücutta yeterince kırmızı kan hücresi bulunmaması durumu) görülebilir. Parazit sayısının 300'den fazla olması durumunda malnutrisyona ve mortaliteye neden olabileceği de bildirilmiştir (Kumar, 1999).

1.4. Tanı ve Tedavi

Dışkıda veya kusmukta yumurtaların veya daha nadiren yetişkinlerin görülmesi ile tanı konulur. Yumurtalar *Fasciola hepatica*'nininkilerden ayırt edilemez (Graczyk, 2000). Tedavisinde praziquantel 25 mg/kg, 1 gün boyunca günde 3 kez verilir (Mas-Coma ve ark., 2005).

2. METAGONIMUS YOKOGAWAI

Boz esmer renkte, ince ve saydam bir kütüküle sahip olan parazitin boyu 1.0-2.2 mm, eni 0.4-0.7 mm'dir (Shimazu ve Kino, 2015).

2.1. Yaşam Döngüsü

Metagonimus yokogawai, ince bağırsakta parazitlenir ve iltihaplanmaya neden olur. Bu tür, Fujiro Katsurada tarafından Japonya ve Tayvan'da tanımlanmıştır. Yumurtaların boyutu yaklaşık 29 µm olup dış ortama atıldıklarına larva gelişmiştir (Shimazu ve Kino, 2015).

Metagonimus yokogawai'nin ilk ara konakları *Semisulcospira libertina*, *Semisulcospira coreana* ve *Semisulcospira reiniana* tatlı su salyangozlarıdır. İkinci ara konak tatlı su balıklarıdır. Doğal kesin konakları; köpekler, kediler, sıçanlar ve insanlardır. Deneysel tip konakları ise Suriye altın hamsterleridir. Yetişkinler, gelişmiş bir miracidium içeren yumurtalar doğurur ve bunlar sışkı ile dış ortama atılırlar. Uygun bir salyangoz (ilk ara konak) tarafından yutulduktan sonra yumurtalar çatlar ve salyangozun bağırsağına nüfuz eden miracidiumları serbest bırakır. *Semisulcospira* cinsi salyangozlar *Metagonimus yokogawai* için en sık görülen ara konaktır. Miracidium salyangozda sporokistler, redia ve cercaria aşamalarından geçerek gelişir. Her redia'dan çok sayıda cercaria üretilir. Cercarialar, salyangozdan salınır ve uygun bir tatlı/acı su balığının (ikinci ara konak) dokularında metacercaria olarak kistleşir. Son konakçı, metacercaria içeren az pişmiş veya tuzlanmış balıkları yiyerek enfekte olur. Yutulduktan sonra, metacercarialar açılır, ince bağırsak mukozasına tutunur ve erişkin hale gelir (1.0-2.5 mm x 0.4-0.75 mm boyutlarında). İnsanlara ek olarak, balık yiyen memeliler (örneğin, kedi ve köpekler) ve kuşlar da *M. yokogawai* tarafından enfekte edilebilirler (Shimazu ve Kino, 2015).

2.2. Epidemiyoloji

Parazit, tatlı su balıklarının ve tatlı su yumuşakçalarının bulunduğu yerlerde bulunabilir. Parazit, Kore, Çin, Tayvan, Japonya, Rusya, Endonezya, İsrail ve İspanya'da bildirilmiştir (Chai ve ark., 2005).

2.3. Klinik

Başlıca semptomları, ishal ve kolik tarzında karın ağrısıdır. Yumurtaların bağırsak dışı bölgelere (kalp, beyin) taşınması ve buna bağlı semptomların olabileceği bildirilmiştir (Chai ve ark., 2000).

2.4. Tanı ve Tedavi

Tanısı dışkıdaki yumurtaların mikroskopik olarak görülmesi ile konulur. Bununla birlikte, yumurtaları *Heterophyes heterophyes*'den ayırt edilemez ve Clonorchis ve Opisthorchis'inkilere de benzer. Spesifik tanı, antihelmintik tedaviden sonra dış ortama atılan veya otopside bulunan yetişkin parazitlerin görülmesi ile konulur (Cho ve ark., 2017). Tedavisinde Niklosamid 2 g (4 tablet) tek dozda, Praziquantel 75 mg/kg'den günde 3 kez verilir.

3. ECHINOSTOMA AİLESİ

Echinostoma, hem insanları hem de diğer hayvanları enfekte edebilen bir trematod cinsidir. Parazit, ara konak olarak salyangozlar ve son konak olarak insanlar da dahil olmak üzere çeşitli hayvanların bulunduğu üç konaklı bir yaşam döngüsüne sahiptir. Echinostoma türleri, insanların gastrointestinal sistemini enfekte eder ve echinostomiasis olarak bilinen bir hastalığa neden olabilir. Parazitler, insanlar veya hayvanlar enfekte yumuşakçaların çiğ veya az pişmiş olarak yemesiyle bulaşır (Pantoja ve ark., 2021).

Trematod ailesi Echinostomatidae, insanları enfekte ettiği bilinen çok sayıda dikenli yakalı bağırsak flukusunu içerir. Enfeksiyonlar çoğunlukla *E. hortense*, *E. trivolvis*, *E. macrorchis*, *E. revolutum sensu lato*, *E. ilocanum*, *E. cinetorchis*, *E. echinatum [= lindoense]* ve *E. fujianensis* türlerinden bildirilmiştir. Diğer Echinoparyphium, Acanthoparyphium, Artyfechinostomum, Episthmium, Himasthla, Hypoderaeum ve Isthmiophora üyelerinden ise sporadik olgular belirtilmiştir. Bu grubun taksonomisi tam olarak anlaşılammış olup moleküler veriler azdır (Pantoja ve ark., 2021).

3.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Yetişkin Echinostoma, konakçılarının bağırsaklarını ve safra kanalını enfekte eden digenea sınıfından parazitlerdir. Yetişkin Echinostoma'nın boyutları türler arasında değişir, ancak genellikle yaklaşık 2-10 mm uzunluğunda ve 1-2 mm genişliğindedirler. *E. ilocanum* türünde diğer trematodlardan farklı olarak, vücudun ön ucundaki ağız çekmenini at nalı gibi dorsal ve ventralden saran ve ağız yakası denen çıkıntıları bulunur. Ağız çekmeninden 2-3 kat büyük, ağız çekmeninin arkasına yerleşik karın çekmeni bulunur (Huffman ve ark., 1990; Garcia, 2007).

Echinostoma; yutak, yemek borusu ve boşaltım gözeneginden oluşan bir sindirim sistemine sahiptir. Parazit hermafrodit olup testisler, vücudunun arka kısmında, ağızdan en uzak bölgede bulunur. Yumurtalık da bu bölgede, testislere yakın bir yerde yer alır. Echinostoma'nın yumurtaları ovaldır ve boyutları 80-135 µm × 55-80 µm aralığındadır (Huffman ve ark., 1990).

Birçok trematod gibi echinostomid de çok konaklı (dolaylı) bir yaşam döngüsüne sahiptir. Embriyonlaşmamış yumurtalar enfekte olmuş kesin konakların dışkısı ile dış ortama atılır ve suda gelişir. Miracidiumların yumurtadan çıkmadan önce olgunlaşması genellikle yaklaşık 3 hafta sürer. Yumurtadan çıkan larvalar suda serbestçe yüzerler ve ilk ara konak olan salyangozu enfekte ederler. Birinci ara konakta sporokistten, bir veya iki nesil redia ve salyangozdan ayrılan cercarialar gelişir. Cercarialar aynı ya ilk ara konak içinde metacercaria olarak kistleşebilir veya konağı terk ederek ikinci ara konak olarak başka bir yumuşakçayı enfekte ederek metacercariaya dönüşür. Son konak, enfekte ikinci ara konakların az pişmiş ve pişmemiş olarak yemesi ile enfekte olur. Metacercarialar onikiparmak bağırsağında açılır ve erişkinler ince bağırsakta (bazı türler için bazen safra kanallarında veya kalın bağırsakta) bulunur (Huffman ve ark., 1990).

3.2. Epidemiyoloji

Kuşlar, etoburlar, kemirgenler ve insanlar dahil olmak üzere birçok hayvan, çeşitli echinostomid türleri için kesin konak olabilirler. Ekinostomlar, dünya çapında vahşi yaşamda ve evcil hayvanlarda görülür, ancak insan vakaları en sık Güneydoğu ve Doğu Asya'da görülür. Az pişmiş veya çiğ tatlı su salyangozları, istiridyeler, balıklar veya amfibilerin yenildiği bölgelerde görülme sıklığı yüksektir (Kanev,1994).

3.3. Klinik

Patojenitesi, enfekte eden türe bağlı olarak değişir. Kataral enflamasyon, genellikle sivri uçlu yakanın bağırsak mukozasına nüfuz etmesi nedeniyle ortaya çıkar ve ülseratif lezyonlar oluşturur. Ağır enfeksiyonlarda gastrointestinal sistem şikayetleri ortaya çıkabilir. Periferik eozinofili genellikle mevcuttur. *Artyfechinostomum* (= *Echinostoma*) *malayanum*'un ağır enfeksiyonunda anemi, yetersiz beslenme veya bağırsak perforasyonuna ve nadir olarak da ölümcül olabileceği bildirilmiştir (Morgan ve Blair, 1998).

3.4. Tanı ve Tedavi

Tanısı, dışkıdaki yumurtaların mikroskopik olarak tanımlanmasına dayanır. Yumurtalar büyük olduğu için Fasciola ve Fasciolepis yumurtalarıyla karıştırılmaması için dikkatli ölçümler yapılmalıdır. Yumurta morfolojisine dayanarak cins ve tür düzeyinde tanımlama yapılamaz ve kesin tür tanımı ise yetişkin parazitin incelenmesi ile konulur (Gonçalves ve ark., 2013).

4. HETEROPHYIDEA AİLESİ

Küçük bir bağırsak kurdu olan *Heterophyes heterophyes*, 1851 yılında Theodor Maximaillian Bilharz tarafından keşfedilmiştir. Bu parazit Mısırlı bir mumyanın otopsisinde bulunmuştur. *H. heterophyes*, Orta Doğu, Batı Avrupa ve Afrika'da bulunur. İnsanlar ve diğer memeliler kesin konaktır, ilk ara konak salyangozlar ve ikinci ara konak ise balıklardır. Parazit, kontamine çığ ve az pişmiş balıkların tüketimi yoluyla bulaşabilir. İnsanları enfekte eden en küçük endoparazitlerden biridir (Chai ve ark., 2017).

4.1. Morfoloji ve Yaşam Döngüsü

Heterophyidae ailesi üyeleri, balık yiyen kuşların ve memelilerin ince bağırsaklarında bulunan, gözyaşı damlası şeklindeki küçük kurtçuklardır. Yumurtaları diğer akraba türlerden ayırmak zordur, bu nedenle insan enfeksiyonu hakkında kesin bir tahmin yoktur. *H. heterophyes* 1.4 mm uzunluğunda ve 0.5 mm genişliğinde küçük bir trematoddur. Pul benzeri sivri uçlarla kaplıdır ve bu sivri uçların sayısı 50-62 arasında değişebilir. Farinkleri tamamen gelişmiştir ve ince bağırsakların çekumuna bağlıdır. Testisleri parazitin arka tarafında bulunur ve testisler yan yanadır. Yumurtalıklar parazitin medialinde, testislerin hemen üzerinde bulunur. Diğer trematodlardan farklı olarak vücudun orta kısmında yer alan karın çekmeni lateral yerleşimli görülmekte ve hemen altında 3. bir genital çekmen bulunmaktadır.

Yetişkinler, her biri tam gelişmiş bir miracidium içeren embriyonlu yumurtalar bırakır ve yumurtalar dışkı ile dış ortama atılırlar. Uygun bir salyangoz (ilk ara konak) tarafından yutulduktan sonra yumurtalar çatlar ve salyangozun bağırsağına nüfuz eden miracidiumları serbest bırakır. Miracidium salyangozda sırasıyla sporokist, redia ve cercarialara dönüşür. Her redia'dan birçok cercaria gelişir. Cercarialar salyangozdan ayrılır ve uygun bir tatlı/acı su balığının (ikinci ara konak) dokularında metacercaria olarak kistleşir. Son konakçı, metacercaria içeren az pişmiş veya tuzlanmış balıkları yiyerek enfekte

olur. Yutulduktan sonra, metacercarialar açılarak ince bağırsak mukozasına tutunarak ve erişkin hale gelir (1.0-1.7 mm ile 0.3-0.4 mm boyutlarında). İnsanlara ek olarak, balık yiyen çeşitli memeliler (örneğin, kediler ve köpekler) ve kuşlar da *Heterophyes heterophyes* tarafından enfekte edilebilirler (Chai ve ark., 2020).

4.2. Epidemiyoloji

Enfeksiyon açısından yüksek risk altında olan kişiler, balıkçılar da dahil olmak üzere körfez sularında yaşayanlardır. Enfeksiyon, yoğun endemik bölgelerde yaygın bir gıda olan çiğ balık yeme yoluyla edinilir. Endemik bölgelerde, göl kıyılarına veya nehir kıyılarına yakın yaşayan insanlar genellikle bu bölgelerden uzakta yaşayanlara göre daha yüksek enfeksiyon oranına ve yoğunluğuna sahiptir. Bu bölgelerde yaşayanların daha az tuzlanmış veya iyi pişirilmemiş balık yemeleri ve balıklarının kirli sulardan elde edilmiş olması mümkündür.

Bu tür; Mısır, Sudan, İsrail, Brezilya, İspanya, Türkiye, İran, Hindistan ve Rusya'da görülür. Kuzey Afrika, Küçük Asya, Kore, Çin, Japonya, Tayvan ve Filipinler'de de yaygındır. Mısır'da, çamur salyangozu ve *Heterophyes heterophyes* taşıyıcısı olan *Cerithideopsisilla conica*'nın on iki popülasyonuna bakıldıktan sonra, Kızıldeniz kıyısı ve deltanın iç sularına kıyasla en çok enfekte salyangozun Nil Deltası'nda bulunduğu tespit edilmiştir (Ashour ve ark., 2014). Türkiye'de insan olgusu bildirilmemiş olup köpeklerde bildiri yapılmıştır.

4.3. Klinik

Erişkinler, bağırsak mukozasında hasara neden olarak ülserasyon ve iltihaplanmaya yol açar. Başlıca semptomlar ishal ve kolik tarzında karın ağrısıdır. Yumurtaların kalbe göç ederek potansiyel olarak ölümcül miyokardiyal ve valvüler hasara yol açtığı Filipinler'den bildirilmiştir. Diğer organlara (örneğin, beyin) göç te bildirilmiştir (Taraschewski, 1985).

4.4. Tanı ve Tedavi

Enfekte olmuş bir bireyin dışkıdaki parazit yumurtalarının mikroskop altında gözlemlenmesiyle teşhis edilebilir. Bunu yapmak için Kato-Katz prosedürü gibi yöntemler kullanılabilir. Yumurtalar tipik olarak sarı-kahverengi bir görünüme sahiptir ve elipsoid şeklindedir. Ancak, yumurtalar *Metagonimus yokogawai*'ninkilerden ayırt edilemez ve Clonorchis ve

Opisthorchis'inkilere de benzer. Tedavide Prazikuantel tercih edilir (Ashour ve ark., 2014).

5. GASRODISCOIDES HOMINIS

Parazit 5-8 mm uzunluğunda, 3-5 mm genişliğinde, vücudun ön ucuna yakın ağız çekmeni küçük olup, vücudun arka kısmına yakın karın çekmeni ise oldukça büyüktür. Yumurta kapaklı ve yaklaşık 70x160 µm büyüklüğünde, içerisinde miracidium gelişmemiş durumundadır. Erişkin parazitler kesin konaklarında ileoçekal bölgede ve kolonda yerleşmektedir (Mas-Come ve ark., 2005; Garcia, 2007).

5.1. Yaşam Döngüsü

İnsan, domuz ve maymunlar kesin konak olmakla birlikte, kediler, birçok fare türü ve kuşlar da enfekte olabilirler. Doğada birinci ara konağı *Helicorbis* cinsi yumuşakçalar olup, bu yumuşakçalarda miracidium evrim dönemlerini geçirmekte ve oluşan cercarialar suya salındıklarında tatlı su bitkileri (göl kestanesi) üzerinde metacercaria oluşmaktadır ve insanlar bu bitkileri çiğ yedikleri zaman enfekte olmaktadır (Mas-Come ve ark., 2005, Garcia, 2007).

6. NEODIPLOSTOMUM SEOULENCE

Erişkinleri 1.5 mm uzunluğunda ve 0.7 mm genişliğinde olup, yumurtaları 85 x 55 µm boyutlarında ve atıldıklarında içerisinde miracidium gelişmemiştir. Vücut, anterior ve posterior olmak üzere iki segmentlidir. Konak dokularına tutunmayı sağlayan ve dokuları eriten enzimler salgılayan bir tribobytic organı bulunmaktadır. Erişkinler genellikle duodenumda tutunurlar ağır olgular jejunum ve ileumda da bulunabilirler (Hong ve Shoop, 1996; Izrailskaia ve Besprozvannykh, 2023).

6.1. Yaşam Döngüsü

İnsan ve ev fareleri doğal kesin konağı olmakta birlikte rat ve hamsterler de parazite duyarlı hayvanlardır. İlk ara konağı, *Segmentina* cinsi su yumuşakçalarıdır. Bunları yiyen ikinci ara konağı olan çayır yılanlarında (*Rhabdophis*=*Natrix*) ve kurbağalarda metacercaria oluşmaktadır. Bu yılanların pişirilmeden yenmesiyle insanlara bulaşmaktadır (Hong ve Shoop, 1996; Izrailskaia ve Besprozvannykh, 2023).

KAYNAKÇA

- Ashour, D.S., Othman, A.A. & Radi, D.A. (2014). Insights into regulatory molecules of intestinal epithelial cell turnover during experimental infection by *Heterophyes heterophyes*. *Experimental Parasitology*. 143, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.05.003>
- Bunnag, D., Cross, J.H. & Bunnag, T. (2000). Intestinal fluke infections, 832–840. In G. T. Strickland (ed.), *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 8th ed. The W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa.
- Chai, J. & Jung, B.K. (2020). Foodborne intestinal flukes: A brief review of epidemiology and geographical distribution. *Acta Tropica*. 201, 105210. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105210>
- Chai, J.Y., Murrell, D.K. & Lymbery, A.J. (2005). Fish-borne parasitic zoonoses: Status and issues. *International Journal of Parasitology*. 35(11–12), 1233–1254. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2017.09.001>
- Chai, J.Y. & Jung, B.K. (2017). Fishborne zoonotic heterophyid infections: An update. *Food and Waterborne Parasitology*. 33, 8–9. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2017.09.001>
- Cho, P.Y., Park, J.M., Hwang, M-Ki, Park, S.H., Park, Y.K., Jeon, BY et. al., (2017). Discovery of Parasite Eggs in Archeological Residence during the 15th Century in Seoul, Korea. *Korean Journal of Parasitology*. 55(3), 357–361. <https://doi.org/10.3347/kjp.2017.55.3.357>
- Garcia, L.S. (2007). *Diagnostic Medical Parasitology*. Printed in the United States of America. 411–420. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1128/9781555819002>
- Gonçalves, J.P., Oliveira-Menezes, A., Maldonado Junior, A., Carvalho, T.M.U. & Souza, W. (2013). Evaluation of Praziquantel effects on *Echinostoma paraensei* ultrastructure. *Veterinary Parasitology*. 194(1), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.042>
- Graczyk, T.K., Alam, R., Gilman, G. & Mondal, S.A. (2000). Development of *Fasciolopsis buski* (Trematoda: Fasciolidae) in *Hippeutis umbilicalis* and *Segmentina trochoideus* (Gastropoda: Pulmonata). *Parasitology Research*. 86(4), 324–326. <https://doi.org/10.1007/s004360050050>

- Hong, S.T. & Shoop, W. (1996). *Neodiplostomum seoulense*, the emended name for *Neodiplostomum seoulensis*. *The Korean Journal of Parasitology*. 33(4), 399. <https://doi.org/10.3347/kjp.1995.33.4.399>
- Huffman, J.E. & Fried B, (1990)." Echinostoma and Echinostomiasis". *Advances Parasitology*. 29, 215–269. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)60107-4](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)60107-4)
- Izrailskaia, A.V. & Besprozvannykh, V.V. (2023). *Neodiplostomum cf. seoulense* (Seo, Rim, Lee, 1964) sensu Pyo et al., 2014 (Trematoda: Diplostomidae Poirier, 1886): Morphology, life cycle, and phylogenetic relationships. *Journal of Helminthology*. 97, e61. <https://doi.org/10.1017/S0022149X23000408>
- Kanev, I. (1994). Life-cycle, delimitation and redescription of *Echinostoma revolutum* (Frölich, 1802) (Trematoda: Echinostomatidae). *Systematic Parasitology*. 28, 125–144. <https://doi.org/10.1007/BF00009591>
- Kumar, V. (1999). Trematode infections and diseases of man and animals. Kluwer, Dordrecht. 168–214. https://doi.org/10.1007/978-94-017-3594-0_4
- Mas-Coma, S., Bargues, M.D. & Valero, M.A. (2005). Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *International Journal of Parasitology*. 35, 1255–1278. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.010>
- Morgan, J.A. & Blair, D. (1998). Relative merits of nuclear ribosomal internal transcribed spacers and mitochondrial CO1 and ND1 genes for distinguishing among *Echinostoma* species (Trematoda). *Journal of Parasitology*. 116, 289–297. <https://doi.org/10.1017/S0031182097002217>
- Nakagawa, K. (1921). On the life cycle of *Fasciolopsis buski* (Lankester). *Kitasato archives of experimental medicine*. 4, 159–167. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:89521952>
- Nakagawa, K. (1922). The development of *Fasciolopsis buski* Lankester. *Journal of Parasitology*. 8, 161–166. <https://doi.org/10.2307/3271232>
- Pantoja, C., Faltynkova, A., O'Dwyer, K., Jouet, D., Skírnisson, K. & Kudlai, O. (2021). Diversity of echinostomes (Digenea: Echinostomatidae) in their snail hosts at high latitudes. *Parasite*. 28, 59. <https://doi.org/10.1051/parasite/2021054>

- Roberts, L.S. & Janovy, J.R. (2009). Foundations of Parasitology. McGraw Hill, New York, ABD, 272–273. https://deevesacb.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/10/foundations_of_parasitology.pdf
- Shimazu, T. & Kino, H. (2015). *Metagonimus yokogawai* (Trematoda: Heterophyidae): From discovery to designation of a neotype. *The Korean Journal of Parasitology*. 53(5), 627–639. <https://doi.org/10.3347/kjp.2015.53.5.627>
- Taraschewski, H. (1985). Investigations on prevalence of *Heterophyes* species in 12 populations of the first intermediate host in Egypt and Sudan. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 88, 265–271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4087327/>

BÖLÜM 15

NEONATAL KOLESTAZ

Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177879>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye. eyurdakul52@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5366-647X

GİRİŞ

Kolestaz, safraın karaciğer hücrelerinde oluşumunda ya da intra ve/veya ekstrahepatik safra yollarına ve de ince bağırsağa atılmasında azalmaya bağlı olarak safra ürünlerinin karaciğerde birikimi olarak tanımlanmaktadır (Fawaz ve ark., 2017).

Neonatal kolestaz (NK), genellikle doğumda mevcut olan veya yaşamın ilk birkaç ayında gelişen direkt hiperbilirubinemiği ifade etmek için kullanılır ve yaklaşık 2500 term doğumdan 1'ini etkiler. Enfeksiyonlar, safra yollarının anatomik anormallikleri, endokrinopatiler, genetik bozukluklar, metabolik anormallikler, toksin ve ilaç maruziyeti, parenteral beslenme uygulaması, kardiyovasküler disfonksiyon ve neoplastik süreçler dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (Suchy, 2004). Neonatal kolestazın erken tanısı, biliyer atrezi gibi birçok kolestaz nedeninin zamana duyarlı ve de erken tanınması durumunda tedaviye uygun olması nedeniyle hayati önem taşımakla birlikte gecikmiş tanı bir sorun olmaya devam etmektedir (Fawaz ve ark., 2017).

Kolestazlı bebeklerde, genellikle indirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerden ayırt edilemeyen skleral ikter görülür; ancak akolik dışkı, koyu sarı renkli idrar veya hepatomegali varlığı kolestazı akla getirmelidir (Feldman ve Sokol, 2021). Klasik yaklaşımda 2 haftalıkken sarılığı devam eden bebeklerde serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyine bakılması önerilir. Direkt bilirubin düzeyi total bilirubin %20'sinden (total bilirubin >5 mg/dL olduğunda) ya da 1 mg/dL'den (total bilirubin <5 mg/dl olduğunda) fazla ise bebekte kolestaz vardır ve ileri değerlendirme gerekir (Feldman ve Suchy, 2014). Bunun yanı sıra son veriler artık doğumdan sonraki ilk 5 gün içinde direkt bilirubin düzeyinin 0.3-0.4 mg/dL'den (5.1–6.8 µmol/L; veya laboratuvar için yenidoğanlarda normalin üst sınırının üzerinde) veya total bilirubin %10'undan fazla olması durumunda da kolestaz tanısının düşünülmesi gerektiğini bildirmektedir (Harpavat ve ark., 2016; Harpavat ve ark., 2020).

1. NEONATAL KOLESTAZ

1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kolestaz terimi, safra oluşumunun ve/veya atılımının azalması anlamına gelir. Safra, karaciğerde oluşur ve safra asitleri, bilirubin ve lipidlerin bir karışımıdır. Kanaliküllere salgılanır; buradan safra kanallarına geçer ve safra

kesesi içinde geçici birikme sonrası bağırsağa boşaltılır. Safranın normal akışındaki bozukluk, karaciğerde ve kanda safra asitleri, bilirübin ve lipidlerin birikmesine neden olur (Pandita, 2018)

Neonatal kolestazın genel insidansının 2500 canlı doğumda 1 civarında olduğu bildirilmektedir ve erken teşhisi, tedavi sonuçlarını etkileyebileceği için kritik öneme sahiptir. Erken bebeklik döneminde ortaya çıkan kolestatik sarılığın değerlendirilmesine yönelik olarak Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ile Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin ortak önerileri ile 2017 yılında bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuz; 2 haftalık olduktan sonra sarılık olduğu tespit edilen her bebeğin total ve direkt serum bilirübin ölçümü ile kolestaz açısından değerlendirilmesini ve yüksek serum direkt bilirübin düzeyi (direkt bilirübin düzeyleri >1.0 mg/dL veya >17 μ mol/L) tespit edilmesi durumunda zaman kaybetmeden bebeğin pediatrik gastroenterolog veya hepatoloğa sevk edilmesini önermektedir (Fawaz ve ark., 2017).

1.2. Etiyoloji

Yenidoğan ve süt çocuklarında birçok nedenlerden dolayı kolestaza eğilim vardır. Bu nedenler: Serum safra asit düzeyinde artış, safra asitlerinin kanaliküler ve bazolateral taşınma sistemindeki farklılıklar, safra asitlerinin karaciğere alımında azalma, safra asit döngüsünde lobüler farkın olmaması, safra asitlerinin konjügasyon, sülfasyon ve glukuronidasyonunun azalması, safra asit sentezinde nitelik ve niceliksel farklılıkların olması, safra asitlerinin kanaliküler atılımında azalma, intralüminal safra asit yoğunluğunda azalma, safra asitlerinin ileal aktif transportunda azalma olması şeklinde sıralanabilir.

Neonatal kolestaza yol açan pek çok neden tanımlanmıştır. Bu nedenler laboratuvar hizmetlerinin iyileştirilmesi ve yaygınlaşmasıyla giderek artmakta olup cerrahi ve medikal nedenler olarak 2 grupta incelenebilir (Tablo 1) (Pandita, 2018).

Tablo 1. Yenidoğan Kolestazının Nedenleri

Cerrahi (Extrahepatik)	Medikal (Hepatoselüler) Nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Biliyer atrezi • Koledok kisti • Safra taşı • Safra çamuru • Safra kanalının spontan perforasyonu • Nonsendromik safra yollarında azalma • Konjenital hepatik fibroz/Caroli hastalığı • Yenidoğan sklerozan kolanjiti 	<ul style="list-style-type: none"> • İdiyopatik neonatal hepatit • Prematürelilik • Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • Viral (CMV, TORCH, HIV, echovirus, coxsackie virüsü, HBV, rubella, reovirus, adenovirus, human herpes virüs 6, varicella zoster, herpes simpleks, parvovirus, hepatit B ve C, HIV) • Bakteriyel (sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, sifiliz, tüberküloz) • Endokrin bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidizm/hipertiroidizm • Hipopituitarizm • Kortizol eksikliği • Genetik/metabolik <ul style="list-style-type: none"> • Galaktozemi, Fruktozemi, Tirozinemi • Alagille sendromu • Kistik fibrozis (KF) • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) • Konjenital safra asit metabolizması bozuklukları • Yenidoğan hemokromatozu • Gaucher hastalığı, Wolman hastalığı, Niemann-Pick tip C • Mitokondriyal, Peroksizomal bozukluklar • Konjenital glikozilasyon bozuklukları • Dubin-Johnson ve Rotor sendromu • Kromozomal bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> • Trizomi 21, 13, 18 • Turner sendromu • Diğer <ul style="list-style-type: none"> • Hemofagositik lenfositosis (HLH) • Neonatal lösemi • Eritroblastozis fetalis • İnfantil hepatik nonrejeneratif bozukluk • Neonatal lupus eritematozus • Uzun süreli TPN • Şok, kalp yetmezliği, asfiksi • ARC sendromu (artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve kolestasis)

(Pandita, 2018)

Yenidoğanlarda ve bebeklerde kolestatın en yaygın nedeni, etiolojisi belirsiz olan ekstrahepatik safra kanallarının eksikliği olan biliyer atrezi (BA)'dir. Bunu takiben, kolestat vakalarının %25-50'sinin tanımlanabilir genetik mutasyonlar nedeniyle meydana geldiği tahmin edilmektedir (Feldman ve Sokol, 2021). Bu mutasyonlar, safra sentezi, taşınması ve akışı üzerinde doğrudan veya dolaylı etkisi olan çok çeşitli genleri içerir. Daha sık suçlanan genetik ve metabolik hastalıklar arasında alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği ve Alagille sendromu (AGS) yer alır (Goldberg ve Mack, 2020).

1692 bebeği kapsayan 17 çalışmayı içeren bir meta-analize göre, NK'lı bebeklerin %26'sında ekstrahepatik biliyer atrezi, %26'sında idiyopatik neonatal hepatit, %12'sinde enfeksiyon, %6.5'inde total parenteral nutrisyon (TPN) ilişkili kolestat, %4'ünde perinatal hipoksi/iskemi, %4.3'ünde metabolik hastalık, %4.1'inde alfa-1 antitripsin eksikliği, yaklaşık %1'inde Alagille sendromu ve yine %1'inde kistik fibrozis gözlenmiştir. Enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar arasında sitomegalovirüs (CMV) ve galaktozeminin en sık (sırasıyla %32 ve %37) tanımlanabilir nedenler olduğu bildirilmiştir (Gottesman ve ark., 2015).

1.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Dikkatli bir fizik muayene yapılmalı ve belirli bir etiolojiye işaret edebilecek kırmızı bayrakları belirlemek için aile öyküsü alınmalıdır. Ailede özellikle kardeşlerde karaciğer hastalığı öyküsü, altta yatan genetik bir anormalliği düşündürür. Aile üyelerinde erken yaşlarda amfizem varlığı çocuklarda en sık görülen genetik karaciğer hastalığı olan alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, akrabalık öyküsü de otozomal resesif patoloji olasılığını artırır (Feldman ve Sokol, 2021).

Kolestatik bebeklerde genellikle skleralar ikteriktir, ayrıca akolik dışkı, koyu sarı renkli idrar ve kaşıntıdan kaynaklanan artmış iritabilite görülebilir ve bunlar, kolestatı fizyolojik sarılıktan ayırt etmede yardımcıdır. Kolestatik yenidoğanlarda dışkı rengi değerlendirilmesi anahtar rol oynar. Biliyer atrezi açısından tanı koydurucu olmamakla birlikte oldukça destekleyici bir bulgudur (Suchy, 2007). Semptomların çıktığı ilk dönemlerde aralıklı olarak akolik olan dışkı rengi zamanla kalıcı olarak akolik hale gelebilir. Koyu sarı renkli idrar, direkt hiperbilirubinemiye özgü ve patognomonik olmayan ancak destekleyici bir belirtidir. Kaşıntı, ksantom ve kronik kolestatın cilt bulguları yenidoğan döneminde izlenmez ancak ilerleyen aylarda ortaya çıkabilir (Suchy, 2007) (Fischler ve Lamireau, 2014). Ciddi metabolik hastalıklara (solunum zinciri

bozuklukları) veya ağır karaciğer hastalıklarına (gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı) ikincil karaciğer yetmezliği durumlarında ve uzamış kolestazda vitamin K'nın yetersiz sentezlenmesine ya da emilim bozukluğuna bağlı olarak kolay kanama ve morarma görülebilir (Pandita, 2018).

Altta yatan karaciğer hastalığı ilerlerse, fizik muayenede hepatosplenomegali, asit ve malnutrisyon ile büyüme geriliği, temporal kas erimesi gibi bulgular ortaya çıkabilir. Tanısal ipucu sağlayabilecek diğer fizik muayene bulguları arasında hipotoni (mitokondriyal veya peroksizomal bozukluk), kardiyak üfürüm (Alagille sendromu veya safra atrezisi), dismorfik yüz görünümü (Alagille sendromu veya altta yatan kromozomal anormallik), katarakt, korioretinit ve mikrosefali (konjenital enfeksiyon) sayılabilir (Heinz ve Vittorio, 2023).

Kolestaz mevcutsa, BA ve diğer tedavi edilebilir durumları (hipotiroidizm, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, galaktozemi, tirozinemi gibi) belirlemek veya dışlamak için acilen daha ileri değerlendirme yapılmalıdır. İlk kan testleri kapsamlı bir metabolik panel, tam kan sayımı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) içermelidir. Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve alkalen fosfataz dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon testleri kolestatik bebeklerde genellikle yüksektir ve belirli bir etiolojiye işaret etmez. Gama glutamil transferaz (GGT) kolestatik bebeklerde düşük, normal veya yüksek olabilir. Düşük veya normal GGT (<125 U/L) PFİK tip 1-2, konjenital safra asit sentez bozuklukları ve pankreas hipopituitarizmde görülürken, yüksek GGT (>150-200 U/L) genellikle BA, koledok kisti, AAT eksikliği, KF, AGS, neonatal sklerozan kolanjit ve PFİK tip 3 olan bebeklerde görülür. Total parenteral nutrisyon ilişkili kolestazda GGT normal veya yüksek olabilir. Düşük albümin, hipoglisemi ve yüksek INR (parenteral K vitamini uygulamasına rağmen) bozulmuş karaciğer sentezini gösterir (Feldman ve Sokol, 2021). Kolestatlı bebekler AAT eksikliği için serum AAT seviyesi ile test edilmelidir. Yenidoğan taraması gözden geçirilmeli veya hipotiroidizm, tirozinemi veya galaktozemiye değerlendirmek için özel testler istenmelidir. Bebekte ateş, anormal idrar tahlili bulguları veya enfeksiyonun diğer klinik belirtileri varsa, uygun kan, idrar ve/veya omurilik sıvısı kültürleri yapılmalıdır. Karın ultrasonografisi safra yolları tıkanıklığını (safra taşı, koledok kisti veya kitle) veya BA ile ilişkili safra kesesi anormalliklerini belirleyebilir (Mittal ve ark., 2011). Bu testler ile etioloji ortaya koyulamazsa BA'yı değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Hastada kırmızı bayraklar mevcutsa o

zaman spesifik tanı testlerine başvurulmalıdır (Tablo 2 ve 3) (Feldman ve Sokol, 2021; Pandita, 2018).

Tablo 2. Yenidoğan Kolestazında Kırmızı Bayraklar ve İlişkili Durumlar

Kırmızı Bayraklar	Dikkate Alınması Gereken Durumlar
Anne geçmişi	
Doğum öncesi anormal USG	Koledok kisti, kistik safra atrezisi, kistik fibrozis, safra taşı
Gebelik intrahepatik kolestazi	PFİK, mitokondriyal hastalık
Gebelik akut yağlı karaciğeri	LÇAD
Gebelikte enfeksiyon	Konjenital enfeksiyon
Fiziksel bulgu	
Akolik dışkı	Safra atrezisi, koledok kisti, safra taşı, safra çamuru
Sağ üst kadranda elle gelen kitle	Koledok kisti
Kardiyak üfürüm	Alagille sendromu, safra atrezisi
Kelebek omurga	Alagille sendromu
Asit	Safra kanalı spontan perforasyonu, GALD
Dismorfik yüz	Alagille sendromu, Zellweger sendromu, kromozomal anormallik
Mikrosefali	Konjenital enfeksiyon
Posterior embriyotokson	Alagille sendromu
Koryoretinit	Konjenital enfeksiyon
Katarakt	Konjenital enfeksiyon, galaktozemi
Görme bozuklukları	Panhipopituitarizm, septo-optik displazi
Splenomegali	Nieman-Pick C tipi
Çoklu eklem kontraktürleri	Artrogripozis/renal/kolestasis sendromu
Purpura, trombositopeni	Konjenital enfeksiyon, Konjenital lupus
Hipotoni	Mitokondriyal bozukluk, peroksisomal bozukluk
Nörolojik bozukluklar	
Sinirlilik, uyuşukluk, beslenme yetersizliği, hipotoni ve nöbetler	Sepsis, intrakranial kanama, metabolik ve mitokondriyal bozukluklar, pankreas hipopituitarizmi
Aile öyküsü	
Erken amfizem	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Kardeşlerde karaciğer hastalığı veya ölü doğumlar	Genetik hastalık veya konjenital metabolizma hastalıkları
Akrabalık	Otozomal resesif genetik karaciğer hastalığı

GALD=gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı, LCHAD=uzun zincirli 3-hidroksiasil-CoA dehidrogenaz, PFIC=ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz. (Feldman ve Sokol, 2021; Pandita, 2018).

Tablo 3. Neonatal Kolestaz Tanı Testleri

Direkt bilirübin
Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)
PT/APTT ve INR >3
Alkalen fosfataz (GGT'den daha az spesifik)
Gamaglutamil transferaz (GGT) (Yeni doğanlarda büyük çocuklardan daha yüksek)
Sepsis taraması, idrar, kan ve BOS kültürleri
Açlık ve beslenme sonrası karın USG
İdrarda indirgeyici maddeler ve galaktoz-1-fosfat üridil transferaz düzeyleri
Hepatobiliyer sintigrafi
Karaciğer biyopsisi
Alfa-1 antitripsin seviye ve fenotipi (Pi tiplmesi)
Göğüs ve omurga röntgeni
Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri ve süksinil aseton için idrar
PCR (kan ve/veya BOS)
Ter klorür analizi/serum immünoreaktif tripsinojen (IRT)/CFTR genetik testi
Ekokardiyografi
Kolanjiyogram
Asit esteraz (lipaz)
Kemik iliği aspirasyonu

(Pandita, 2018).

1.4. Neonatal Kolestaza Neden Olan Bozukluklar

1.4.1. Biliyer Atrezi

Biliyer atrezi, 6.000 ila 18.000 canlı doğumda 1 görülür ve ilk aylarda başlayan, ekstrahepatik safra yollarının bir kısmının veya tamamının tamamen tıkanmasına, ilerleyici safra sirozuna ve tedavi edilmezse 2 yaşına kadar ölüme yol açan fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Neonatal kolestazın en yaygın tanımlanabilir nedeni olup tedavisiz yaşam süresi 2 yıldır ve pediatrik karaciğer naklinin en önde gelen endikasyonudur (Feldman ve Sokol, 2021). Sıklığına ve

ciddi sonuçlarına rağmen etiyojisi hala belirsiz olan BA'nın kökeninde uterus içinde viral veya toksik patojenlere maruz kalma, immünolojik mekanizmalar ve genetik faktörler etkilidir (Davenport, ve ark., 2023).

BA'lı bebekler, genellikle doğumda iyi görünür ve yaklaşık 3 ila 6 haftalıkken akolik dışkı gelişimiyle birlikte kalıcı iktere sahip olurlar. Tanı anında, safra drenajı için yeni bir yol oluşturmak üzere Roux-en-Y bağırsak halkasının karaciğer hilusuna bağlandığı bir "Kasai" prosedürü (HPE-hepatoporto-enterostomi) gerçekleştirilir. HPE'nin başarısı, HPE yapıldığında bebeğin yaşına ters orantılıdır. İdeal olarak bu ameliyatın, ameliyat sonrası safra akışı için en iyi şans elde etmek ve gelecekte karaciğer nakli ihtiyacını önlemek veya geciktirmek için 30 ila 45 günlük yaştan önce yapılmalıdır. HPE 45 günlük yaştan önce yapılırsa, başarı oranı %80'e kadar çıkar; ancak, 90 günlük yaştan sonra yapılırsa, hastaların %20'sinden azında safra drenajı sağlanmış olur (Serinet ve ark., 2009). Sarılık, HPE'den 3 ay sonra başarıyla düzelse (toplam serum bilirübin < 2 mg/dL [34.2 µmol/L]), 10 yıllık nakilsiz sağkalım oranı %75 ile %90 arasında değişir; tersine, sarılık (toplam serum bilirübin > 6 mg/dL [102.6 µmol/L]) HPE'den sonra devam ederse, 3 yıllık nakilsiz sağkalım oranı yalnızca %20'dir. Günümüzde BA'lı çocukların yaklaşık %50'sinin 2 yaşından önce, %75'inin 20 yaşına kadar karaciğer nakline ihtiyacı vardır. Üçüncü on yıla kadar hayatta kalanların neredeyse hepsinde portal hipertansiyon veya sirozun diğer komplikasyonları gelişir (Lykavieris ve ark., 2005).

1.4.2. Alagille Sendromu

İntrahepatik safra kanallarının azlığıyla karakterize, yaklaşık 70.000 canlı doğumda 1 görülen otozomal dominant bir hastalıktır. AGS'li bireylerin %90'ından fazlasında JAGGED1 geninde, %4'ünde NOTCH2 geninde mutasyonlar rapor edilmiştir.

Alagille sendromunda dismorfik yüz şekli (üçgen yüz, geniş alın, çökük gözler, küçük- sivri çene ve soğan burun) yanında kardiyak (esas olarak kalbin sağ tarafını etkilenen konjenital kalp hastalığı, %88), iskelet (kısa boy, kelebek vertebra), renal, (nöro)vasküler ve oküler (posterior embriyotokson) anormallikler gibi karaciğer dışı bulgular vardır. Yirmi yaşına gelindiğinde, bireylerin %40'ında klinik olarak belirgin portal hipertansiyon gelişir ve bunların yalnızca %24'ü karaciğerleriyle erken yetişkinliğe kadar hayatta kalır (Kamath ve ark., 2020).

1.4.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin, proteolitik enzim (nötrofil elastaz) inhibitörü olup hepatositlerde yapılır. Bu enzimlerin proteolitik aktiviteleri inhibe edilmezse karaciğer ve akciğer hasarı oluşturur. Alfa-1 antitripsin eksikliği serpin-1 olarak adlandırılan bir genin hasarına bağlı olarak oluşan, Kuzey Amerika ve Avrupa popülasyonlarında 2.000-5.000 canlı doğumda 1 görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Alfa-1 antitripsin eksikliği olan bebeklerin %40'ı asemptomatik, %40'ı anormal karaciğer fonksiyon testine sahip, %10-20'si kolestatiktir. Hastaların %7'sinde siroz gelişirken, bunların da %17'sine karaciğer nakli gerekir. Ayrıca bu hastalarda dolaşımdaki Alfa-1 antitripsin seviyeleri yetersiz olduğu için akciğerlerdeki nötrofil elastazı nötralize edilemez ve erken yaşlarda amfizem gelişebilir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinin özgül tedavisi yoktur. Siroz olgularında karaciğer nakli gereklidir (Sveger, 1976).

1.4.4. Progresif Familial İntrahepatik Kolestat (PFİK)

PFİK, safra içeriğinin kanaliküllere taşınmasında rol oynayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif kalıtılan hastalıklar grubudur. Taşınamayan toksik maddeler, karaciğerde birikip karaciğer hücre hasarına yol açar (Feldman ve Sokol, 2021; Bull ve Thompson, 2018).

İlk olarak Byler ailesinde tanımlandığı için Byler hastalığı olarak da bilinen PFİK tip 1 ve PFİK tip 2 (adenozin trifosfata bağımlı safra asidi taşıyıcısı eksikliği) olan hastalarda GGT ve kolesterol seviyeleri düşük veya normal bulunur, erken kolestat ve şiddetli kaşıntı gelişir. PFİK-1 hastaları ayrıca ishal, pankreatit ve iştih kaybı yaşayabilir. PFİK tip 2 hastaları erken hepatoselüler karsinom gelişimi riski taşırlar. PFİK tip 3 (kanaliküler fosfolipid taşıyıcısı eksikliği) olan hastalarda yüksek GGT ve kolesterol seviyeleri ile kolestat vardır; etkilenen hastalarda genellikle ursodeoksikolik aside (UDKA) yanıt veren daha az şiddetli kaşıntı görülür. PFİK tip 4 (sıkı bağlantı proteini 2-tight junction protein 2) geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan erken dönem karaciğer hastalığı ile karakterize tiptir. Solunumsal ve nörolojik semptomlar eşlik edebilir. Kolanjiopati olmadığı için GGT normaldir. Hayatın erken yıllarında karaciğer nakli ihtiyacı gelişebilir (Feldman ve Sokol, 2021; Bull ve Thompson, 2018).

1.5. Tedavi

Tedavide amaç öncelikle özgül medikal tedavisi olan hastalıkların tanınması ve tedavi edilmesidir. Özgül ve etkin tedavisi olmayan ilerleyici seyri olanlarda ise karaciğer nakline kadar kolestaz ve siroz komplikasyonları (yağ malabsorpsiyonu, yağda eriyen vitamin eksikliği, kaşıntı, hiperkolesterolemi, portal hipertansiyon) açısından medikal tedavi ve ideal beslenme desteğinin sağlanmasıdır (Tablo 4) (Çokuğraş ve Beşer, 2011).

Kolestazın birinci basamak tedavisinde safra akımını artıran koleretik ajan ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılır. Safra akışını desteklemek, hepatik koruma sağlamak ve kolestaz kaynaklı kaşıntının şiddetini azaltmak için UDKA, günde iki kez 10 mg/kg/doz olarak verilebilir. Yenidoğan kolestazında UDKA; kolestaza bağlı kaşıntı varlığında, PFİK, AGS, AAT eksikliğinde, kistik fibrozis ve safra asit biyosentez bozukluklarında, parenteral beslenme ilişkili kolestazda, biliyer atrezide cerrahi sonrası izlemde ilk basamak tedavidir. En sık yan etkisi ishal olup doz azaltmaya cevap verir. Kolestaz düzeldiğinde UDKA kesilebilir (Dani ve ark., 2015).

Kaşıntı için cildi nemlendirme, tırnakları kısa kesme ve sıcak suyla banyo yapmaktan kaçınmak gerekir. Kaşıntı için UDKA dışında kullanılan diğer bir ilaç grubu antihistaminik ilaçlardır. Difenhidramin 5-10 mg/kg/gün, hidrosizin 2-5 mg/kg/gün dozunda uygulanması önerilir (Feranchak ve Sokol, 2007). Antihistaminikler kaşıntı nedeniyle uyku kalitesi bozulan hastalara özellikle geceleri verilebilir. Bu tedavilere rağmen kaşıntı devam ederse, naltrekson, kolestiramin, sertralin veya rifampisin denenebilir. Rifampisinin etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte hepatositlere safra asit alımını engelleyen ve hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen bir ilaçtır. Önerilen doz 10 mg/kg/gün olup hepatotoksisite ve hemolitik anemi yan etkileri nedeniyle yakın monitorizasyonu gereklidir. Siroz veya portal hipertansiyon geliştirmemiş PFİK tip 1, PFİK tip 2 veya AGS'li bebekler için, kaşıntı ve kolestazı iyileştirmeye yardımcı olmak için enterohepatik dolaşımı kesintiye uğratmak üzere parsiyel eksternal biliyer diversiyon denenebilir (Wang ve ark., 2017).

Safra asitlerini bağlayan bir reçine olan kolestiramin, kolestaz ilişkili ağır kaşıntı ve hiperkolesterolemi durumunda kullanılır. İntestinal safra asitlerini ve kolesterolü bağlayarak reabsorbe olmalarını engeller ve kolesterolden safra asit sentezini indükler. Metabolik asidoz, steatore, konstipasyon ve intestinal obstrüksiyon yan etkileridir. İlaç emilimini etkilememek için kolestiraminin

herhangi bir ilaçtan 1 saat önce veya 2 saat sonra uygulanması önemlidir. Uygulama dozu 250-500 mg/kg/gün'dür (Dani ve ark., 2015).

Kaşıntı ve hiperkolesterolemi endikasyonları ile kullanılabilen fenobarbital safra asit akımını stimüle eder, safra asit sentezini artırır, hepatik mikrozomal enzimleri indükler ve safra asit düzeyini düşürür. Sedasyon ve davranış değişikliği gibi yan etkileri kullanımını sınırlar. Uygulama dozu 3-10 mg/kg/gün'dür (Feranchak ve Sokol, 2007).

Kolestazlı bebeklerin vitamin düzeylerinin, beslenme ve büyümelerinin dikkatli takip ve tedavi edilmesi gerekir. Yağ ve yağda eriyen vitamin malabsorpsiyonu nedeni ile anne sütüne orta zincirli trigliseritler (MCT)'in eklenmesi veya piyasada bulunan MCT içeren bir mamanın kullanılması gerekir. Başlangıçta oral beslenme tercih edilir; ancak bebekler yeterli kilo alımını sağlamak için gereken hacmi alamıyor ve tolere edemiyorsa, nazogastrik tüp beslenmesi veya bazı durumlarda parenteral beslenme gerekebilir (Sullivan ve ark., 2012). Kolestazlı tüm bebeklere temel yağda çözünen vitamin (A, D, E, K vitamini) takviyesi verilmeli ve düzenli izleme yapılarak gerektiğinde yağda çözünen vitamin takviyesi artırılmalıdır. Büyüme ve beslenmeyi optimize etmenin yanı sıra, kolestazlı bebeklerin yaşa uygun tüm aşılarının yapılması da önemlidir (Suchy ve Sokol, 2021).

Tablo 4. Kolestazın Semptomatik Tedavisi

Semptom ve Sonuç	Tedavi
Kaşıntı	Fenobarbital (5-10 mg/kg/gün) Kolestiramin (1-4 g/gün) Ursodeoksikolik asit (15-20 mg/kg/gün) Rifampisin (5-10 mg/kg/gün) Karaciğer nakli
Uzun zincirli trigliseritlerin malabsorpsiyonu	Esansiyel yağ asitlerini ilave ederek orta zincirli yağ asitlerinden zengin beslenme
A vitamini eksikliği	A vitamini 500 000 IU/ay
D vitamini eksikliği	D vitamini 5 mg/3 ay
E vitamini eksikliği	E vitamini 10 mg/kg (max 200 mg/2 ay)
K vitamini eksikliği	K vitamini 10 mg/15 gün

(Çokuğraş ve Beşer, 2011).

1.6. Tarama ve Önleme

BA'lı bebeklerde 30 ile 45 günlük yaştan önce tanının koyulup, HPE prosedürünün uygulanması yüz güldürücü sonuçlar doğurmasına karşın dünyada hala HPE için ortanca yaş 60 günden fazladır (Apfeld ve ark., 2021). Bu nedenle de BA'lı bebekleri daha erken tespit etmeye yardımcı olacak tarama araçları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan dışkı rengi kartı Tayvan, Japonya ve İsviçre'de uygulanmaktadır (Lien, 2011). Akolik dışkıları tanımlamak için bir akıllı telefon kamerası ve renk tanıma yazılımı kullanan bir mobil sağlık uygulaması (örneğin, PoopMD ve PopoApp) ile doktor ziyareti olmaksızın dışkı taramasının yapılabileceği belirtilmektedir (Franciscovich ve ark., 2015; Angelico ve ark., 2021).

Başka bir potansiyel tarama programı, BA'lı bebekleri erken yaşta tespit etmek için biyobelirteçlerden yararlanılabilir. Harpavat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, BA'lı bebeklerde direkt bilirübin düzeylerinin doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde yükseldiğini göstermiştir. Bu, tüm bebeklerin hastaneden taburcu olmadan önce direkt bilirübin ölçümünden geçmesi durumunda BA'lı bebeklerin tespit edilebileceğini düşündürmektedir. (Harpavat ve ark., 2016; Harpavat ve ark., 2020). Ayrıca, diğer kolestatik karaciğer hastalıkları, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde tespit edilebilir. Amerikan Pediatri Akademisi, hastaneden taburcu olmadan önce tüm yenidoğanlarda toplam serum bilirübin düzeyinin alınmasını önerdiğinden, direkt bilirübin düzeylerinin sonuçlarının önemli bir maliyet eklemekten raporlanması mümkün olabilir. Ancak, yenidoğanların taranması için transkutanöz bilirübin ölçümlerinin ortaya çıkması ve bu ölçümlerin direkt ve indirekt bilirübin arasında ayırım yapamaması durumu karmaşık hale getirmektedir.

Kolestazlı bebeklerde BA'nın tanımlanması için bir diğer yaklaşım, çalışmalarda BA'lı bebeklerin tanımlanmasında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu görülen serum matriks metalloproteinaz-7 (MMP7)'nin ölçümü olabilir (Jiang ve ark., 2019).

Kolestaz, karaciğerden safra sentezi, taşınması veya atılımının bozulmasına bağlı direkt hiperbilirubinemi ile karakterize olup her zaman patolojiktir ve altta yatan hepatobiliyer, genetik veya metabolik bir bozukluğun göstergesi olabilir; bunların birçoğu da uygun yönetim ve optimum sonuçları sağlamak için zamanında tanı gerektirir. Kolestazın mevcut tedavi stratejileri yetersiz beslenme, kaşıntı, ksantomlar ve ilerleyici fibrozis dahil olmak üzere bozulmuş safra akışının biyokimyasal sonuçlarını hedeflemektedir. Neonatal kolestazın en yaygın tanımlanabilir nedeni ve pediatrik karaciğer nakli için birincil endikasyon olmaya devam eden BA'nın erken tanınması hala birçok ülkede sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kolestazlı, özellikle BA'lı bebekleri belirlemek için ulusal tarama programlarına acilen ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Angelico, R., Liccardo, D., Paoletti, M., Pietro Battista, A., Basso, M.S., Mosca, A., Safarikia, S., Grimaldi, C., Saffioti, M C., Candusso, M., Maggiore, G. & Spada, M. (2021). A novel mobile phone application for infant stool color recognition: An easy and effective tool to identify acholic stools in newborns. *Journal of medical screening*. 28(3), 230–237. <https://doi.org/10.1177/0969141320974413>
- Apfeld, J.C., Cooper, J.N., Sebastião, Y.V., Tiao, G.M., Minneci, P.C. & Deans, K.J. (2021). Variability in age at Kasai portoenterostomy for biliary atresia across US children's hospitals. *Journal of Pediatric Surgery*. 56(6), 1196–1202. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.02.027>
- Bull, L.N. & Thompson, R.J. (2018). Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics in Liver Disease*. 22(4), 657–669. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.003>
- Çokuğraş, F.Ç & Beşer Ö.F. (2011). Cholestasis in newborn and infancy period. *Turkish Archives of Pediatrics*. 1–7. <https://doi.org/10.4274/tpa.1547>
- Dani, C., Pratesi, S., Raimondi, F., Romagnoli, C. & Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. (2015). Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Italian Journal of Pediatrics*. 41, 69. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0178-7>
- Davenport, M., Kronfli, R. & Makin, E. (2023). Advances in understanding of biliary atresia pathogenesis and progression - A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 17(4), 343–352. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2191188>
- Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C. L., McLin, V.A., Molleston, J.P., Neimark, E., Ng, V.L. & Karpen, S.J. (2017). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition. *Journal of*

- Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 64(1), 154–168. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>
- Feldman A, Suchy FJ. (2014). Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL, eds. *Liver Disease in Children*. 5th ed. New York, NY: *Cambridge University Press*. 107–115
- Feldman, A.G. & Sokol, R.J. (2021). Neonatal cholestasis: Updates on diagnostics, therapeutics and prevention. *NeoReviews*. 22(12), e819–e836. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>
- Feranchak A.P., Suchy, F.J. & Sokol R.J. (2007). Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy Fj, Sokol Rj, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 3rd ed. New York: Cambridge University press; p.190-231.
- Fischler, B. & Lamireau, T. (2014). Cholestasis in the newborn and infant. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 38(3), 263–267. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.03.010>
- Franciscovich, A., Vaidya, D., Doyle, J., Bolinger, J., Capdevila, M., Rice, M., Hancock, L., Mahr, T. & Mogul, D.B. (2015). PoopMD, a mobile health application, accurately identifies infant acholic Stools. *PLoS One*. 10(7), e0132270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132270>
- Goldberg, A. & Mack, C.L. (2020). Inherited Cholestatic Diseases in the Era of Personalized Medicine. *Clinical Liver Disease*. 15(3), 105–109. <https://doi.org/10.1002/cld.872>
- Gottesman, L.E., del Vecchio, M. T., & Aronoff, S. C. (2015). Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*. 15, 192. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0506-5>
- Harpavat, S., Garcia-Prats, J.A., Anaya, C., Brandt, M.L., Lupo, P.J., Finegold, M.J., Obuobi, A., ElHennawy, A.A., Jarriel, W.S. & Shneider, B.L. (2020). Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA*. 323(12), 1141–1150. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0837>
- Harpavat, S., Ramraj, R., Finegold, M.J., Brandt, M.L., Hertel, P.M., Fallon, S.C., Shepherd, R.W. & Shneider, B.L. (2016). Newborn direct or conjugated bilirubin measurements as a potential screen for biliary

- atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 62(6), 799–803. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001097>
- Heinz, N. & Vittorio, J. (2023). Treatment of cholestasis in infants and young children. *Current Gastroenterology Reports*. 25(11), 344–354. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00891-8>
- Jiang, J., Wang, J., Shen, Z., Lu, X., Chen, G., Huang, Y., Dong, R. & Zheng, S. (2019). Serum MMP-7 in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics*. 144(5), e20190902. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0902>
- Kamath, B.M., Ye, W., Goodrich, N.P., Loomes, K.M., Romero, R., Heubi, J.E., et al. (2020). Childhood liver disease research network (ChiLDReN) Outcomes of childhood cholestasis in alagille syndrome: Results of a multicenter observational study. *Hepatology Communications*. 4(3), 387–398. <https://doi.org/10.1002/hep4.1468>
- Lien, T.H., Chang, M.H., Wu, J.F., Chen, H.L., Lee, H.C., Chen, A.C., Tiao, M.M., Wu, T.C., Yang, Y.J., Lin, C.C., Lai, M.W., Hsu, H.Y., Ni, Y.H. & Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. (2011). Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 53(1), 202–208. <https://doi.org/10.1002/hep.24023>
- Lykavieris, P., Chardot, C., Sokhn, M., Gauthier, F., Valayer, J. & Bernard, O. (2005). Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 41(2), 366–371. <https://doi.org/10.1002/hep.20547>
- Mittal, V., Saxena, A.K., Sodhi, K.S., Thapa, B.R., Rao, K.L., Das, A. & Khandelwal, N. (2011). Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 196(4), W438–W445. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5180>
- Pandita, A., Gupta, V. & Gupta, G. (2018). Neonatal cholestasis: A Pandora's box. *Clinical Medicine Insights, Pediatrics*. 12, 1179556518805412. <https://doi.org/10.1177/1179556518805412>
- Serinet, M.O., Wildhaber, B.E., Broué, P., Lachaux, A., Sarles, J., Jacquemin, E., Gauthier, F. & Chardot, C. (2009). Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: A rational basis for

- biliary atresia screening. *Pediatrics*. 123(5), 1280–1286. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1949>
- Suchy, F.J. & Sokol, R.J. (2021). Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. In: Suchy, F.J., Sokol, R.J., Balistreri, W.F., Bezerra, J.A., Mack, C.L., Shneider, B.L., eds. *Liver Disease in Children*. 5th ed. New York, NY: Cambridge University Press. 116–146.
- Suchy, F.J. (2004). Neonatal cholestasis. *Pediatrics in Review*. 25(11), 388–396. PMID: 15520084
- Suchy, F.J. (2007). Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy Fj, Sokol Rj, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. 3rd ed. New York: Cambridge University press. p.179-189.
- Sullivan, J.S., Sundaram, S. S., Pan, Z. & Sokol, R.J. (2012). Parenteral nutrition supplementation in biliary atresia patients listed for liver transplantation. *Liver Transplantation*. 18(1), 120–128. <https://doi.org/10.1002/lt.22444>
- Sveger, T. (1976). Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *The New England Journal of Medicine*. 294(24), 1316–1321. <https://doi.org/10.1056/NEJM197606102942404>
- Wang, K.S., Tiao, G., Bass, L.M., Hertel, P.M., Mogul, D., Kerkar, N., et al. (2017). Childhood liver disease Research network (ChiLDReN) Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 65(5), 1645–1654. <https://doi.org/10.1002/hep.29019>

BÖLÜM 16

GASTRİK POLİPLERDE GÜNCEL DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM¹
Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA KORKMAZ²
Dr. İbrahim Erkut GÜNEY³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177911>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
drhavvaerdem@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3074-0240

²Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.
balozge4@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-6887-0553

³Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
guneyerkut@gmail.com, Orcid ID: 0009-0000-6358-1955

GİRİŞ

Gastrik polipler, genellikle üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tespit edilen, midenin epitel kökenli lezyonlardır (Durgut ve Yavuz, 2022). Mukozal ve submukozal dokunun intralüminal çıkıntıları şeklinde oluşurken malign transformasyon gösterebilmektedirler (Arteaga ve Wadhwa, 2023). Mide polipleri, çeşitli hücre veya epitelyal kompartmanlardan kaynaklanan geniş yelpazedeki lezyonlardan oluşmaktadırlar. Bu lezyonlar, farklı sebeplere ve histolojik özelliklere sahip olabileceği gibi tümör yatkınlık sendromlarıyla birliktelik gösterebilirler (Vos ve ark., 2020).

Genellikle asemptomatik olup geniş boyutlara ulaştığında kanama, demir eksikliği anemisi, karın ağrısı ve mide pilor tıkanıklığı gibi bulgular gösterebilirler (Durgut ve Yavuz, 2022).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mide polipleri neoplastik, neoplastik olmayan ve reaktif polipoid lezyonlar olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır (Castro ve ark., 2017). Gastrik polipler, köken aldıkları hücre tipine ya da buldukları epitelyal kompartmana göre de sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Tablo 1. Gastrik Epitelyal Poliplerin Sınıflandırılması

Köken Aldığı Epitelyal Yer	Non-neoplastik	Neoplastik	
Foveolar tabaka	Hiperplastik polip	Foveolar tip adenom	İntestinal tip adenom
Glandüler tabaka	Fundik gland polip	Pilorik gland adenom	Oksintik gland adenom

(Vos ve ark., 2020).

Gastrik poliplerin farklı alt tiplerinin prevalansı, coğrafi konuma, *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna ve otoimmün gastrit gibi predispozan faktörlere bağlı olarak değişir. Proton pompa inhibitörlerinin yaygın kullanımı sonrası fundik gland poliplerinin insidansının arttığı görülürken *Helicobacter pylori* enfeksiyonundaki azalma, hiperplastik poliplerin insidansında düşüşe sebep olmaktadır (Kövâri ve ark., 2021).

1. FUNDİK GLAND POLİPLERİ

Fundik gland polipleri, glandüler tabakadaki oksintik mukozadan köken alan non-neoplastik poliplerdir (Vos ve ark., 2020) ve en sık karşılaşılan gastrik poliplerdendir (Carmack ve ark., 2009). Sporadik olarak fundik gland polipleri öncelikle proton pompası inhibitörü kullanımıyla ilişkilendirilmektedir (Vos ve ark., 2020). Hereditör polipozis sendromu, midenin gastrik adenokarsinomu ve proksimal adenozis sendromu, MUTYH ilişkili polipozis sendromu ve Zollinger-Ellison sendromu gibi bazı sendromlarla fundik gland polipleri arasında ilişki bildirilmiştir. Sendromik olmayan polipler genellikle 40-60 yaş arası kadınlarda sıklıkla gözlenmektedir. Sendromik durumlarda ise daha genç yaşlarda gözlenmektedir (Kővári ve ark., 2021). *Helicobacter pylori* gastriti olan hastalarda daha az sıklıkla izlenmektedir (Carmack ve ark., 2009).

Sporadik formlarda APC ve CTNNB1 mutasyonları saptanmıştır. CpG adasının metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler proton pompa inhibitörüne bağlı gelişen fundik gland poliplerinde saptanmıştır (Nagtegaal ve ark., 2020). Displastik değişiklikler gösteren fundik gland polipleri APC mutasyonları barındırabilir ve bu nedenle familial adenomatöz polipozis sendromunda fundik gland poliplerinde biallelik APC mutasyonu saptanmıştır (Abraham ve ark., 2001).

Fundik gland polipleri genellikle 5 mm'den küçük soliter lezyonlar şeklinde izlenir. Multiple polipler, histopatolojik olarak; esas ve paryetal hücrelerle döşeli dilate oksintik (fundik) glandlardan oluşmaktadırlar (Vos ve ark., 2020; Nagtegaal ve ark., 2020) Sitoplazmaları MUC5AC-pozitif müsin içermektedir (Vos ve ark., 2020). Fundik gland poliplerinde farklı etiyolojilere bağlı olarak histomorfolojisinde ufak farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Histolojik özelliklerine dayanarak, Fundik gland poliplerin üç farklı modeli (A, B ve C) tanımlanmış ve etiyolojilerle ilişkilendirilmiştir. Nonsendromik fundik gland poliplerinin oksintik ve müsin sekrete eden hücrelerle kaplı orta boyutlu mikrokistlerden oluştuğu, bu poliplere paryetal hücre hiperplazisi ve foveolar hiperplazinin sıklıkla eşlik ettiği vurgulanmıştır. Familial adenomatöz polipozis ilişkili olgularda fundik epitel ile döşeli küçük mikrokistlerin saptandığı paryetal hücre hiperplazisinin nadir olduğuna

değınilmiştir. Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi ilişkili poliplerde ise daha geniş mikroskistlerin varlığından ve paryetal hücre hiperplazisinin azlığından bahsedilmiştir (Kövári ve ark., 2022).

Sporadik fundik gland poliplerinde proton pompa inhibitörlerinin kullanımı kesildiğinde polibin de kaybolduğu izlenmiştir (Nagtegaal ve ark., 2020).

Ayrırcı tanıya oksintik gland adenomları ve hiperplastik polipler girerken displazi içeren fundik gland poliplerinin foveolar tip adenomlarla ayırımı yapılmalıdır (Vos ve ark., 2020).

2. HİPERPLASTİK POLİPLER

Hiperplastik polipler; elonge, hiperplastik görüntüde foveola ve dilate kistik glandlardan oluşan, kronik yangısal değışiklikler içeren, midenin benign lezyonudur (Nagtegaal ve ark., 2020). Hiperplastik polipler midede en sık karşılaşılan poliplerdir. Her iki cinsiyetteki hastalarda da ortaya çıkarlar ve yaşamın yedinci dekadında daha sık görülürler. Genellikle asemptomatik, küçük (çapı 1 cm'den az), antrumda meydana gelen soliter lezyonlardır (Jain ve Chetty, 2009). Çocuklarda görülen mide poliplerinin en sık sebebidir (Sonnenberg ve Genta, 2015)

Hiperplastik polipler, normal mide mukozasında neredeyse hiçbir zaman oluşmazlar ve en yaygın olarak kronik gastrit (*Helicobacter pylori* veya otoimmün kaynaklı) ile ilişkilidirler (Jain ve Chetty, 2009). İntestinal metaplazi, gastrik antral vasküler ektazi, sitomegalovirüs gastriti ve kimyasal reaktif gastropati, hiperplastik poliplerin ilişkili olduğu diğer durumlardır (Kövári ve ark., 2021). Patogenezinde doku zedelenmesine bağlı hiperproliferatif cevap bulunmakta olup malign transformasyonlarında TP53 mutasyonları saptanmaktadır (Nagtegaal ve ark., 2020).

Hiperplastik poliplerin %1-20'sinde displastik değışiklikler izlenirken %2'sinde malign transformasyon izlenmektedir (Zea-Iriarte ve ark., 1996). Yoğun inflamasyona bağlı polip yüzeyinde erozyon ve ülserasyon gözlenirken rejeneratif yanıtı bağlı lamina propria da ödem ve damarlanma artışı dikkati çekmektedir (Vos ve ark., 2020).

Gastrik hiperplastik poliplerin ayırıcı tanısına fundik gland polipleri, adenomatöz polipler, juvenil polipozis, Peutz- Jeghers polyposis ve Cowden sendromuna bağlı oluşan polipler girmektedir (Shaib ve ark., 2013). Bir çok hamartamatöz sendromik polip, spesifik bir histolojik bulgu göstermemektedir. Bu durum ayırıcı tanıda zorluklar oluşturmaktadır. Çoklu hiperplastik gastrik polip varlığı sendromik polip olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle klinik korelasyon, tanıda önem taşımaktadır (Lam-Himlin ve ark., 2010).

Menetrier's hastalığı hiperplastik foveolar epitelin izlendiği bir durum olup biyopside hiperplastik polipler ile ayırımı zor olabilmektedir. Menetrier's hastalığı öncelikle oksintik mukozayı etkilerken hiperplastik polipler öncelikle antrumda yer alır. Yine Menetrier's hastalığında diffüz oksintik glandüler hiperplazi izlenmemesi ayırıcı tanıda önemlidir (Wolfsen ve ark., 1993).

Genellikle 1 cm'den büyük poliplerde displazi ve adenokarsinom sıklığı artarken saplı poliplerde cerrahi sınırları intakt bir şekilde çıkarılmış poliplerin tedavi olduğu varsayılmaktadır (Nagtegaal ve ark., 2020).

3. İNTESTİNAL TİP GASTRİK ADENOM

Gastrik adenomlar, gastrik adenokarsinomların öncül lezyonları olup en sık izlenen adenom tipi intestinal tip gastrik adenomlardır. İntestinal tip gastrik adenomların büyük çoğunluğunun etiyolojisinde intestinal metaplazi ve gastrik atrofi yatmaktadır (Abraham ve ark., 2003).

Gastrik intestinal tip adenomların yüzeyi, displastik intestinal epitel ile döşeli olup makroskopik olarak iyi sınırlı, 2 cm'i geçmeyen, saplı ya da sapsız olarak izlenebilen polipoid kitlelerdir (Vos ve ark., 2020). Genellikle intestinal metaplazinin de yoğun olarak izlendiği midenin distal kısımlarında lokalize olurlar (Abraham ve ark., 2002).

Patogeneizde kolorektal adenomlara benzerlik göstererek APC, KRAS, ERBB2 ve ARID2 mutasyonları gösterirler. Bazı vakalarda mikrosatellit instabilite gösterdikleri bildirilmiştir (Lokuhetti ve ark., 2019).

Histolojik olarak yüzeyi psödostratifiye prizmatik epitel ile döşeli olup Paneth ve goblet hücreleri içerirler. Çevre dokuda sıklıkla intestinal metaplazi ya da flat displazi eşlikçidir (Nagtegaal ve ark., 2020). Poliplerin çoğunluğu tübüler morfolojide olup daha az sıklıkta tübülovillöz ve villöz mimaride izlenebilir. MUC2, CD10 ve CDX2 immünohistokimyasal boyamayla pozitifdir (Kövári ve ark., 2021).

Bazı poliplerde intestinal ve foveolar morfoloji bir arada olabilir. Hibrid morfolojideki bu poliplerde intestinal ve gastrik belirteçler birlikte pozitiflik gösterebilir. İntestinal tip gastrik adenomların yüksek dereceli displazi ve malign transformasyon açısından daha riskli lezyonlar olduğu bildirilmiştir (Kövári ve ark., 2021).

İntestinal tip gastrik adenomların ayırıcı tanısına diğer gastrik adenomlar ve reaktif hiperplazi girmektedir (Vos ve ark., 2020).

Familyal polipozis sendromlu bireylerde, özellikle Asya kökenlilerde, intestinal tip adenomlar sıklıkla rastlanmakta olup *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve atrofik gastritle birlikte adenokarsinom riskinde önemli artışa sebep olduğu bildirilmiştir (Nakamura ve ark., 2002).

4. FOVEOLAR TİP GASTRİK ADENOM

Foveolar tip gastrik adenomlar, çoğunlukla midenin oksintik gastrik kompartmanı olan fundusta yerleşim gösteren, sağlıklı mukozadan gelişen poliplerdir (Lukohetti ve ark., 2019). Nadir rastlanan lezyonlar olup sporadik, ailesel polipozis sendromu ve gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi ile ilişkili olarak gelişebilirler (Wood ve ark., 2014).

Sporadik adenomlarda APC ve KRAS mutasyonları izlenirken famlyal adenomatöz polipozis ilişkili lezyonlarda somatik ya da germline APC mutasyonlarına rastlanmaktadır (Nagtegaal ve ark., 2020).

Mikroskopik olarak displastik görünümde, apikal mûsin *cap* içeren foveolar, prizmatik epitel ile çevrili polipoid lezyonlardır (Vos ve ark., 2020). Apikal olarak izlenen mûsin PAS pozitif olup hücreler güçlü MUC5AC ve fokal MUC6 eksprese ederler (Nagtegaal ve ark., 2020).

Foveolar tip gastrik adenomlar çoğunlukla düşük dereceli displazi gösterirken yüksek dereceli displazi içeren lezyonlarda invaziv adenokarsinom ile ayırıcı tanıda güçlük yaşanabilir (Kushima ve ark., 2006). Ancak çoğu lezyon düşük dereceli displazi gösterdiği ve kronik gastrit nadir olgularda belirtildiği için malign transformasyon göz ardı edilebilir seviyededir (Chen ve ark., 2009).

5. GASTRİK PİLORİK GLAND ADENOM

Gastrik pilorik gland adenomu, nadir ve yeni tanımlanmış olup neoplastik pilorik tipte glandüler epitel ile döşeli gastrik epitelyal bir poliptir (Nagtegaal ve ark., 2020). Kronik atrofik gastrik ilişkili, herediter kanser sendrom (FAP, Lynch sendrom, Juvenil polipozis sendrom) ilişkili ve sporadik gelişebilirler (Kövári ve ark., 2021).

Gastrik pilorik gland adenomu, ağırlıklı olarak yaşlı hastalarda gözlenirken, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Endoskopik olarak genellikle küçük nodüler veya papiller bir lezyon olarak görülürler, ancak nadiren birkaç santimetre büyüklüğe ulaşabilirler (Chlumská ve ark., 2015).

Histolojik olarak küboidal-düşük prizmatik pilorik gland epitel hücrelerinden oluşurlar ve MUC6 ile güçlü, MUC5AC ile fokal pozitiflik gösterirler (Vos ve ark., 2020). Yüksek dereceli lezyonlarda glandüler mimari bozulmuş olup nükleer polarite kaybı izlenmektedir (Nagtegaal ve ark., 2020). Foveolar tip gastrik adenom ile ayırıcı tanıda apikal müsün içermemesine dikkat edilmelidir (Kövári ve ark., 2021).

Patogenezinde pilorik gland metaplazisinin olduğu öne sürülmüş olup aktive GNAS ve KRAS mutasyonları sıklıkla izlenmektedir (Nagtegaal ve ark., 2020). Pilorik gland adenomlarının yarısı yüksek dereceli displazi içermektedir (Chen ve ark., 2009). Yüksek dereceli displazi olasılığı; pilorik gland adenomunun boyutu, tübülovillöz yapı ve zeminde otoimmün gastrit varlığı ile artmaktadır. Konservatif tedavide rekürrens olasılığı %10 olmasına rağmen yüksek dereceli ve boyut olarak büyük lezyonlarda radikal lokal rezeksiyon uygulanmalıdır (Choi ve ark., 2018).

6. OKSİNTİK GLAND ADENOM

Oksintik gland adenomu, esas hücre, paryetal hücre ya da ikisinden farklılaşan prizmatik hücrelerden oluşan, nadir ve yeni tanımlanmış gastrik epitelyal poliptir (Nagaputra ve ark., 2021). Midenin üst üçte birlik kısmında yerleşerek non-atrofik oksintik mukozadan köken alır (Nagtegaal ve ark., 2020). Fundik gland tip adenokarsinom ile benzer morfoloji ve yerleşime sahiptir. Bu nedenle oksintik gland adenomun intramukozal komponent içermeyen fundik gland tip adenokarsinom olabileceği tartışılmaktadır (Meng ve ark., 2021).

Patogenezinde WNT/ β -catenin sinyal yolağındaki mutasyonlara sıklıkla rastlanılmaktadır (Lee ve ark., 2015).

Oksintik gland polipleri makroskobik olarak genellikle 1 cm'in altında izlenirken fundik gland tip adenokarsinom daha geniş olup 1.5-4 cm boyuta ulaşmaktadır (Vos ve ark., 2020). Ortalama görülme yaşı 66 olup erkek predominansı göstermektedir (Kövári ve ark., 2021).

Histolojik olarak fundik glandı taklit eden, çoğunluğu esas hücrelerden oluşan bazofilik sitoplazmalı, nükleer atipisi hafif derecede prizmatik hücrelerden oluşur. Çoğunlukla foveolar epitelle kaplı intramukozal yerleşimlidir. Esas hücreler için pepsinojen I, paryetal hücreler için H+/K+ATPase immünohistokimyasal boyası kullanılırken MUC6 pozitifliği immatur esas hücrelerde izlenir. Lezyon çoğunlukla muskularis propriaya doğru itici tarzda ilerlerken submukoza invazyonu izlendiğinde ya da lenfovasküler invazyon saptandığında lezyonun foveolar tip gastrik adenokarsinom kabul edilmesi gerekmektedir (Nagtegaal ve ark., 2020).

Oksintik gland adenomlarında submukozal invazyon sıklıkla görülmesine rağmen düşük malign potansiyele sahiptir. Fundik gland tip adenokarsinoma transforme olduklarında lenf nod metastazları oldukça nadir olup endoskopik rezeksiyon tedavide yeterli olmaktadır (Vos ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Abraham, S.C., Montgomery, E.A., Singh, V.K., Yardley, J.H. & Wu, T.T. (2002). Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *American Journal of Surgical Pathology*. 26(10), 1276–1285. <https://doi.org/10.1097/00000478-200210000-00004>
- Abraham, S.C., Nobukawa, B., Giardiello, F.M., Hamilton, S.R. & Wu, T.T. (2001). Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. *American Journal of Surgical Pathology*. 158(3), 1005–1010. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64047-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64047-3)
- Abraham, S.C., Park, S.J., Lee, J.H., Mugartegui, L. & Wu, T.T. (2003). Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Modern Pathology*. 16(8), 786–795. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000080349.37658.5>
- Arteaga, C.D. & Wadhwa R. (2023). Gastric Polyp. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. PMID: 32809539
- Carmack, S.W., Genta, R.M., Schuler, C.M. & Saboorian, M.H. (2009). The current spectrum of gastric polyps: A 1-year national study of over 120,000 patients. *American Journal of Gastroenterology*. 104(6), 1524–1532. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.139>
- Castro, R., Pimentel-Nunes, P. & Dinis-Ribeiro, M. (2017). Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 31(4), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.06.001>
- Chen, Z.M., Scudiere, J.R., Abraham, S.C. & Montgomery, E. (2009). Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 33(2), 186–193. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817d7ff4>
- Chlumská, A., Waloschek, T., Mukenšnabl, P., Martínek, P., Kašpírková, J. & Zámečník, M. (2015). Pyloric gland adenoma: A histologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 23 cases. *Czechoslovak Pathology*. 51(3), 137–143. PMID: 26421956.

- Choi, W.T., Brown, I., Ushiku, T., Yozu, M., Setia, N., Srivastava, A., Johncilla, M., Pai, R.K., Gill, R.M., Fukayama, M., Misdraji, J. & Lauwers, G.Y. (2018). Gastric pyloric gland adenoma: A multicentre clinicopathological study of 67 cases. *Histopathology*. 72(6), 1007–1014. <https://doi.org/10.1111/his.13460>
- Durgut, H. & Yavuz, Y. (2022). Stomach Polyps; 264 Retrospective Analysis of Upper Gastrointestinal System Endoscopy. *Sakarya Tıp Dergisi*. 12(3), 566-571. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0572-8>
- Jain, R. & Chetty, R. (2009). Gastric hyperplastic polyps: a review. *Digestive Diseases and Sciences*. 54(9), 1839–1846. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0572-8>
- Kővári, B., El Naili, R., Pereira, D.V., Kumarasinghe, P., de Boer, W.B., Jiang, K., Pimiento, J.M., Fukuda, M., Misdraji, J., Kushima, R. & Lauwers, G.Y. (2022). Fundic gland polyps related to diverse etiologies show subtle morphological differences: a multicentre retrospective study. *Histopathology*. 80(5), 827–835. <https://doi.org/10.1111/his.14623>
- Kővári, B., Kim, B.H. & Lauwers, G.Y. (2021). The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. *Histopathology*. 78(1), 106–124. <https://doi.org/10.1111/his.14275>
- Kushima, R., Vieth, M., Borchard, F., Stolte, M., Mukaisho, K. & Hattori, T. (2006). Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 9(3), 177–184. <https://doi.org/10.1007/s10120-006-0381-8>
- Lam-Himlin, D., Park, J.Y., Cornish, T.C., Shi, C. & Montgomery, E. (2010). Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *The American Journal of Surgical Pathology*. 34(11), 1656–1662. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2b1f1>
- Lee, S.Y., Saito, T., Mitomi, H., Hidaka, Y., Murakami, T., Nomura, R., Watanabe, S. & Yao, T. (2015). Mutation spectrum in the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric fundic gland-associated neoplasms/polyps. *Virchows Archiv*. 467(1), 27–38. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1753-4>

- Meng, X.Y., Yang, G., Dong, C.J. & Zheng, R.Y. (2021). Gastric adenocarcinoma of the fundic gland: A review of clinicopathological characteristics, treatment and prognosis. *Rare Tumors*. 14(13), 20363613211060171. <https://doi.org/10.1177/20363613211060171>
- Nagaputra, J.C., Loh, T.J., Mantoo, S., Azhar, R., Namasivayam, V. & Leow, W.Q. (2021). A series of five patients with oxyntic gland adenoma: Deciphering the clinical and histological features of these rare gastric polyps. *Human Pathology Reports*. 26, 300566. <https://doi.org/10.1016/j.hpr.2021.300566>
- Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K.M., Carneiro, F. & Cree, I.A. (2020). WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 76(2), 182-188. doi: 10.1111/his.13975.
- Nakamura, S., Matsumoto, T., Kobori, Y. & Iida, M. Impact of Helicobacter pylori infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. (2002). *Gut*. 51(4), 485–489. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.485>
- Shaib, Y.H., Rugge, M., Graham, D.Y. & Genta, R.M. (2013). Management of gastric polyps: An endoscopy-based approach. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 11(11), 1374–1384. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.019>
- Sonnenberg, A. & Genta, R.M. (2015). Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. *Digestive and Liver Disease*. 47(2), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.10.004>
- Vos, S., van der Post, R.S. & Brosens, L.A.A. (2020). Gastric Epithelial polyps: when to ponder, when to panic. *Surgical Pathology Clinics*. 13(3), 431–452. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.05.004>
- Wolfsen, H.C., Carpenter, H.A. & Talley, N.J. (1993). Menetrier's disease: A form of hypertrophic gastropathy or gastritis?. *Gastroenterology*. 104(5), 1310–1319. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90339-e](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90339-e)
- Wood, L.D., Salaria, S.N., Cruise, M.W., Giardiello, F.M. & Montgomery, E.A. (2014). Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): Enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and

duodenal neoplasms. *The American Journal of Surgical Pathology*. 38(3), 389–393. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000146>

Zea-Iriarte, W.L., Sekine, I., Itsuno, M., Makiyama, K., Naito, S., Nakayama, T., Nishisawa-Takano, J.E. & Hattori, T. (1996). Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. *Digestive Diseases and Sciences*. 41, 377–386. <https://doi.org/10.1007/BF02093832>

BÖLÜM 17

KOLOREKTAL KANSERLERDEKİ MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Havva ERDEM¹
Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA KORKMAZ²
Dr. İbrahim Erkut GÜNEY³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13177947>

¹Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
drhavvaerdem@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3074-0240

²Etilik Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye.
balozge4@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-6887-0553

³Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye.
guneyerkut@gmail.com, Orcid ID: 0009-0000-6358-1955

GİRİŞ

Kolorektal kanserler, dünya çapında kadınlarda en sık ikinci, erkeklerde en sık üçüncü sırada izlenen kanser türü olup kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (Nagtegaal ve ark., 2020). Kolorektal karsinomların çoğunluğunu intestinal tip adenokarsinomlar oluştururken müsinöz, serrated ve taşlı yüzük morfolojisindeki adenokarsinomlar daha nadir izlenmektedirler. Ayrıca nadir adenoskuamöz, skuamöz, nöroendokrin gibi daha agresif gidişli tipleri de tanımlanmıştır (Johncilla ve Yantiss, 2020).

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %90'ı aile öyküsü veya genetik yatkınlık olmaksızın sporadiktir, %10'dan azında ise nedensel bir genetik olay tanımlanmıştır (Bogaert ve Prenen, 2014). Kolorektal kanser, genetik mutasyonların birikmesiyle ortaya çıkan, yaygın fakat heterojen bir hastalıktır. Geçtiğimiz otuz yılda, moleküler genetik çalışmalar, sporadik ve kalıtsal kolorektal kanser türlerinin patogenezinin altında yatan bazı kritik mutasyonları ortaya çıkarmıştır. Hedefe yönelik tedavilerin yaygın kullanıma girmesi, bireysel tümörlerin mutasyon profiline göre uyarlanmış tedavi rejimlerinin geliştirilmesi kolorektal kanserlerin moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasını kolaylaştırmıştır (Ewing ve ark., 2014).

Kolorektal kanserler moleküler olarak üç temel gruptan oluşmaktadır. En sık gözlenen grup spesifik onkogen ve tümör supresör genlerdeki mutasyonların birikimiyle oluşan kromozomal instabilite gösteren gruptur. İkinci en sık izlenen grup ise DNA tamir genlerindeki bozukluğa bağlı oluşan mikrosatellit instabilite grubudur. Üçüncü en sık izlenen grup ise CpG Adası Metilasyon fenotipi gösteren gruptur (Bogaert ve Prenen, 2014).

1. HEREDİTER KOLON KANSERLERİ

1.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), değişen derecelerde penetrans gösteren otozomal dominant bir polipozis sendromudur. Hastalarda genellikle ergenlik çağının başlarında kolon ve rektumda yüzlerce ile binlerce polip gelişmektedir. Polipler tedavi edilmezse kırk yaşına gelindiğinde kolorektal kanser oluşma riski neredeyse yüzde yüzdür (Carr ve Kasi, 2023).

FAP, kromozom 5 üzerindeki APC genindeki bir mutasyondan kaynaklanır ve APC geninde 1000'den fazla farklı mutasyon FAP'nin nedeni olarak tanımlanmaktadır. Normal bireylerde APC tümör supresör proteini, β -katenin bozunmasını düzenleyerek Wnt sinyal yolunda merkezi bir rol oynar. Onkogenik protein β -katenin birikimi, APC gen ürünü tarafından önlenir, böylece bağırsak kript epitel hücrelerinin proliferasyonu kontrol edilir. APC genindeki mutasyon, APC fonksiyonunun kaybına neden olur ve β -katenin birikmesine neden olur. Kanserin ortaya çıkması için APC mutasyonunun ardından başka mutasyonların gelmesi gerekir (Bogaert ve Prenen, 2014).

Kolorektal kanser gelişmesini önlemek amacıyla kolektomi gereklidir. FAP ayrıca mide, duodenal, hepatoblastoma ve desmoid tümörler dahil diğer malignitelerle de ilişkilidir (Kanth ve ark., 2017). Sendrom nadirdir ve teşhis edilen kolorektal kanserlerin yalnızca %1'inde saptanmıştır. FAP'li bireylerin yaklaşık %30'unun bilinen bir aile geçmişi yoktur ve *de nova* APC mutasyonu şeklinde saptanır (Sammour ve ark., 2015).

Atenüe FAP (AFAP), daha sonraki yaşlarda ortaya çıkan ve daha düşük kanser riskine sahip olan daha az sayıda (10-100) adenomatöz polip ile karakterize edilen, FAP'nin daha az agresif bir varyantıdır. Polipler esas olarak proksimal kolonda ve nadiren rektumda bulunur (Knudsen ve ark., 2003).

1.2. MUTYH İlişkili Polipozis (MAP)

MYH geni, reaktif oksijen radikalleri nedeniyle hasar gören DNA'nın onarılmasından sorumlu olan bir baz eksizyon onarım genidir (Ewing ve ark., 2014). Tipik olarak orta yaşta ortaya çıkan on ile birkaç yüz kolonik adenomatöz polip ile ilişkilidir. Bazı hastalarda polipozis gelişmeden de kolorektal karsinom geliştiği görülmüştür. Serrated adenomlar, hiperplastik/sesil serrated polipler ve mikst (hiperplastik ve adenomatöz) polipler de meydana gelebilir (Nielsen ve ark., 2012).

MUTYH geninin inaktivasyonu akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal karsinom ve son zamanlarda ayrıca endometriyal kanser dahil olmak üzere çeşitli kanser formlarıyla ilişkilendirilmiştir (Parker ve Eshleman, 2003). MUTYH genindeki kusurların polipozis yatkınlığı ile

ilişkili olduğu ilk kez All Tassan ve arkadaşları tarafından 2002 yılında gösterilmiştir. MUTYH genindeki mutasyonların özellikle kolorektal adenom gelişimine yatkınlığının nedeni henüz tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte, APC genindeki spontan somatik C:G>T:A transversiyonlarının sayısının, biallelik MUTYH germ hattı mutasyonlarına sahip tümör hücrelerinde, MUTYH mutasyonları olmayan tümör hücrelerine kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır (All-Tassan ve ark., 2002).

Resesif kalıtım şekli nedeniyle, MAP hastaları sıklıkla ailede hastalık öyküsü olmayan sporadik vakalar gibi görünür. FAP ve AFAP hastasının aksine, çoğu MAP hastasına profilaktik tarama yapılamamaktadır. Bu da MAP hastalarının daha geç tanı almasına ve tanı anında çoktan kolorektal karsinom gelişiminin tamamlanmış olmasına sebep gösterilmektedir (Aretz ve ark., 2006).

Hastaların yaklaşık %30'unda üst gastrointestinal sistemde de polipler gelişir ancak bağırsak dışı belirtiler görülmez (Bogaert ve Prenen, 2014).

1.3. Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), gastrointestinal (GI) hamartomatöz polipozis, mukokutanöz pigmentli maküller ve kansere yatkınlık ile karakterize kalıtsal bir kanser sendromudur (Wu ve ark., 2023). PJS tipi hamartomatöz polipler en sık ince bağırsakta görülür (prevalans sırasına göre: jejunum, ileum ve duodenum) ancak mide, kalın bağırsak ve böbrek pelvisi, bronş, safra kesesi, burun gibi ekstraintestinal bölgelerde de oluşabilir (McGarrity ve ark., 2001). Peutz-Jeghers sendromu, serin/treonin kinaz 11 veya karaciğer kinaz B1 (STK11/LKB1) genlerindeki germ-line mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Peutz-Jeghers sendromundan mustarip bireylerin yaşam boyu çeşitli kanser türlerine (mide-bağırsak, pankreas, akciğer, meme, rahim, yumurtalık ve testis) yakalanma riski yüksektir (Tachei ve ark., 2021).

Peutz-Jeghers sendromunun komplikasyonları arasında intususepsiyon veya GI lümeninin polipler tarafından tıkanması yer alır. Bu karın ağrısına veya bağırsaklarda ülserasyona neden olabilir. Hastaların %69'a kadarı ince bağırsakta invajinasyon yaşar ve ilk olay 6 ile 18 yaşları arasında meydana

gelir. GI polipleri ayrıca anemiye yol açan kronik kanamaya da neden olabilir (Wu ve ark., 2023).

1.4. Serrated Polipozis Sendromu (SPS)

SPS, kolonun çok sayıda serrated polipleri ile karakterize nispeten nadir bir sendromdur. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin mevcut olması durumunda hastaya SPS tanısı konulur (Bogaert ve Prenen, 2014):

1) Sigmoidin proksimalinde ikisi >10 mm olan en az 5 serrated polip
2) Birinci derece akrabasında SPS bulunan bir kişide sigmoidin proksimalinde serrated polipler

3) Kolon boyunca dağılmış >20 serrated polip (herhangi bir boyutta)

Serrated poliplerin üç alt tipi vardır (Song ve ark., 2020):

- Hiperplastik polip (HP)
- Sesil serrated lezyon (SSL)
- Traditional serrated adenom (TSA)

Serrated polip ilişkili kolorektal kanser (CRC), kolorektal karsinogenezin alternatif bir mekanizmasından gelişir ve tüm CRC'nin %10-15'ini oluşturur (Fousekis ve ark., 2021).

Serrated karsinomda çeşitli moleküler değişiklikler tanımlanmıştır. BRAF veya KRAS genlerindeki mutasyonlar, GTPaz RAC1b'nin aşırı ekspresyonu, CpG adası metilasyon fenotipi ve mikrosatellit instabilite bunlardan bazılarıdır (Matos ve ark., 2016).

1.5. Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)/LYNCH Sendromu

Lynch sendromu, otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. DNA mismatch onarım sistemindeki dört genden birindeki mutasyondan kaynaklanır, başta kolon ve endometriyum olmak üzere çeşitli kanser türlerine yönelik belirgin bir risk artışı sağlar (Steinke ve ark., 2013). Ayrıca over, mide, ince bağırsak, hepatobiliyer sistem, üst idrar yolu, beyin ve cilt kanserleri açısından da artmış risk bulunmaktadır (Marra ve Boland, 1995).

HNPCC'nin MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 gibi çeşitli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. MSH2 ve MLH1 içindeki mutasyon Lynch sendromunun en sık nedenidir (Klandy ve Lubinski, 2008).

Lynch sendromunun genel popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık 500'de 1'dir ve tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %2 ile %3'üne neden olur (Steinke ve ark., 2013). Erken yaşta kolorektal karsinom öyküsü, sağ taraf lokalizasyonuna sahip tümörler, birinci derece akrabalarda iki veya daha fazla kolon kanseri öyküsünün bulunması ve aynı hastada birçok senkron, meta-kron tümörün birlikteliği Lynch sendromunun karakteristik klinik özelliklerini oluşturur (Klandy ve Lubinski, 2008).

1.6. Sporadik Kolon Kanserleri

Sporadik kolon karsinomlarının patogeneğinde, normal glandüler epitel hücrelerini benign neoplazmlara (adenomlar) ve daha sonra invaziv karsinomlara dönüştüren genetik ve epigenetik mutasyonların birikmesi sonucu ortaya çıkan adenom-karsinom yolağı ve 2013 yılında tanımlanan serrated polip yolağı önem taşımaktadır (Bogaert ve Prenen, 2014; Bettington ve ark., 2013). Bu ikinci alternatif yolağı, hiperplastik poliplerin serrated lezyonlara ve daha sonrasında serrated lezyonların serrated karsinomlara dönüşmesi oluşturur (Ewing ve ark., 2014).

1.6.1. Genomik İnstabilite

Genomik stabilitenin kaybı, CRC'nin gelişimini yönlendiren çoklu mutasyonların edinilmesini kolaylaştırır. Genomik instabiliteyi; kromozomal instabilite (CIN), mikrosatellit instabilite ve anormal DNA metilasyonu- DNA onarım kusurları oluşturur (Ewing ve ark., 2014). İlk ve en yaygın (%70) olan kromozomal instabilite yolu, hücreden hücreye karyotipik değişkenliğe yol açan sayısal (anöploidi) veya yapısal kromozomal anormalliklerin birikimini tanımlar (Lengauer ve ark., 1997). Ayrıca CIN tümörleri, spesifik onkogenlerde (örn. APC, KRAS, PIK3CA, BRAF, SMAD4, TP53 vb.) ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonların birikmesiyle ayırt edilir ve böylece CRC tümör oluşumu için kritik yolları aktive eder (Ewing ve ark., 2014).

Bir diğer yolak olan mikrosatellit instabilite yolağında, mikrosatellitler, 1-6 baz çifti uzunluğundaki nükleotid tekrar dizileridir. Bu dizi motifleri, esas

olarak DNA polimerazların DNA'ya verimli bir şekilde bağlanamaması nedeniyle mutasyonların birikmesine eğilimlidir.

MMR genlerinin susturulması nedeniyle DNA onarım kapasitesindeki eksiklik, genom içinde yüzlerce kez tekrarlanan kısa dizilerdeki anormalliklerin (mikrosatellitler) birikmesine neden olur (Bogaert ve Prenen, 2014).

MMR genlerinin somatik inaktivasyonu, sporadik CRC vakalarının yaklaşık %15'inde bulunur. Bu tümörlerin ileri yaş, kadın cinsiyeti ve proksimal dağılımı ile ilişkileri vardır (Markowitz ve Bertagnolli, 2009). MLH1, MSH2 (vakaların çoğunluğunu oluşturur), MSH6 ve PMS2 genlerinde mutasyonlar tespit edilmiştir (Bogaert ve Prenen, 2014).

Diğer bir yolak olan CpG Adası Metilatör Fenotipi (CIMP), 1999 yılında Toyota ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (Toyota ve ark., 1999). CpG adası metilatör fenotipi (CIMP), epigenetik bir instabilite yoluyla meydana gelen ve birçok tümör baskılayıcı genin veya diğer tümörle ilişkili genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanan promotör CpG ada bölgelerinin geniş hipermetilasyonu ile karakterize edilen bir kolorektal kanser alt kümesidir (Nazemalhosseini ve ark., 2013).

Gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi, genomik stabilitenin, embriyonik gelişimin ve doku farklılaşmasının korunmasında önemli bir role sahiptir (Lao ve Grady, 2011).

İnsan genomundaki tüm protein kodlayan genlerin yaklaşık yarısı, promotörlerinde veya CpG adalarında CG açısından zengin bölgeler içerir. CpG adalarının hipermetilasyonu şeklindeki anormal DNA metilasyonu, tümör baskılayıcı genlerdeki transkripsiyonun baskılanmasıyla sonuçlanır (Curtin ve ark., 2011).

2007 yılında Jass (Jass, 2007) kolon kanserlerini moleküler özelliklerine göre 5 sınıfa ayırmıştır. Bunlar:

- 1) CIMP-H/MSI-H/BRAF mutasyonu
- 2) CIMP-H/MSI-L veya mikrosatellit stabil (MSS)/BRAF mutasyonu
- 3) CIMP-L/MSS veya MSI-L/KRAS mutasyonu

- 4) CIMP-negatif / MSS
- 5) HNPCC / CIMP-negatif / MSI-H'dır.

1.6.2. Tümör Supresör Genleri

APC, TP53 ve TGF β kolon kanseri patogeneğinde rol oynayan önemli tümör supresör genleridir (Pritchard ve Gardy, 2011). TP53 kolon kanserlerinin yarısında saptanan anahtar rolü üstlenen bir tümör supresör genidir (Ewing ve ark., 2014).

Büyüme faktörü β (TGF β) mutasyonları, reseptör genlerinin (TGFBR1, TGFBR2) veya reseptör sonrası sinyal yolu genlerinin (SMAD2, SMAD4) inaktive edici mutasyonlarının aracılık ettiği bir durumdur (Ewing ve ark., 2014).

1.6.3. Onkogenler

Kolorektal karsinomların onkojenik mutasyonlarını epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ilişkili, mitojenle ilişkili protein kinaz (MAPK) yolu ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3 K) yolu oluşturur. RAS ve BRAF kolorektal karsinomlarda sıklıkla tanımlanmış onkogenlerdir. KRAS'taki mutasyonlar, CRC'lerin yaklaşık %40'ında bulunur ve adenom-karsinom dizisinde nispeten erken bir olay olarak ortaya çıkar. Primer tümör ve metastazların KRAS mutasyon durumu bu nedenle önemlidir (Ewing ve ark., 2014).

Kolorektal kanserler için şimdiye kadar temel iki yolak tanımlanmıştır. Bunlardan ilki adenom-karsinom sekansı olup öncü bir displastik polipoid adenomatoz lezyondan karsinom gelişimini ifade eder. Bir adenomdan karsinom gelişme riski, adenomun boyutu ve büyüme paterni (villöz adenom, tübüler adenom veya tübülovillöz adenom) ile ilişkilendirilmiştir. Bu yolakla ilişkili değişiklikler olan mikrosatellit instabilite, KRAS mutasyonu, APC mutasyonu ve kaybı, Tümör Protein 53 mutasyonu ve kaybı iyi araştırılmış ve belgelenmiştir (Fousekis ve ark., 2021). Karsinom gelişimindeki ikinci yolak ise serrated lezyon yolağıdır. Bu yolakla ilişkili değişiklikler BRAF veya KRAS genlerindeki mutasyonlar, GTPaz RAC1b'nin aşırı ekspresyonu, CpG adası metilasyon fenotipi ve mikrosatellit instabilitedir (Matos ve ark., 2016).

Kalıtsal kanser sendromunun teşhisinde kanser aile geçmişi bilgisinin alınması çok önemlidir ve veriler kanserden etkilenen her hastanın tıbbi dosyasına kaydedilmelidir. Kolorektal karsinomun tek bir hastalık değil, heterojen bir hastalık kompleksi olduğu açıkça ortaya çıktığından, benzer özelliklere sahip tümörler büyük olasılıkla aynı patogenezi ve biyolojik davranışı paylaşmaktadır.

Sonuç olarak, tipik fenotipik değişikliklerle birlikte bir karsinomun gelişmesine yol açan kesin moleküler olayları hala anlamıyoruz, ancak artık farklı alt tiplerin varlığına dair açık kanıtlar sayesinde ileri çalışmalar ve hedefe yönelik moleküler tedaviler geliştirebiliyoruz.

KAYNAKÇA

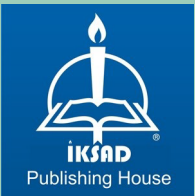
- Al-Tassan, N., Chmiel, N.H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A.L., Williams, G.T., Hodges, A.K., Davies, D.R., David, S.S., Sampson, J.R. & Cheadle, J.P. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genetics*. 30, 227–232. <https://doi.org/10.1038/ng828>
- Aretz, S., Uhlhaas, S., Goergens, H., Siberg, K., Vogel, M., Pagenstecher, C., Mangold, E., Caspari, R., Propping, P. & Friedl, W. (2006). MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *International Journal of Cancer*. 119, 807–814. <https://doi.org/10.1002/ijc.21905>
- Bettington, M., Walker, N., Clouston, A., Brown, I., Leggett, B. & Whitehall, V. (2013). The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology*. 62, 367–386. <https://doi.org/10.1111/his.12055>
- Bogaert, J. & Prenen, H. (2014). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology*. 27(1), 9–14. PMID: 24714764
- Carr, S. & Kasi, A. (2023). Familial Adenomatous Polyposis. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/> PMID: 30855821
- Curtin, K., Slattery, M.L. & Samowitz, W.S. (2011). CpG island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Pathology Research International*. 902674. <https://doi.org/10.4061/2011/902674>
- Ewing, I., Hurley, J.J., Josephides, E. & Millar, A. (2014). The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterology*. 5, 26–30. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100329>
- Fousekis, F.S., Mitselos, I.V. & Christodoulou, D.K. (2021). Diagnosis, epidemiology and management of serrated polyposis syndrome: a comprehensive review of the literature. *American Journal of Translational Research*. 13(6), 5786–5795. PMID: 34306326
- Jass, J.R. (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 50, 113–130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>

- Johncilla, M. & Yantiss, R.K. (2020). Histology of Colorectal Carcinoma: Proven and Purported Prognostic Factors. *Surgical Pathology Clinics*. 13(3), 503–520. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.05.008>
- Kanth, P., Grimmett, J., Champine, M., Burt, R. & Samadder, N.J. (2017). Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *American Journal of Gastroenterology*. 112(10), 1509–1525. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.212>
- Kladny, J. & Lubinski, J. (2008). Lynch syndrome (HNPCC). *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 6(2), 99–102. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-6-2-99>
- Knudsen, A.L., Bisgaard, M.L. & Bulow, S. (2003). Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer*. 2, 43–55. <https://doi.org/10.1023/a:1023286520725>
- Lao, V.V. & Grady, W.M. (2011). Epigenetics and colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 8, 686–700. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.173>
- Lengauer, C., Kinzler, K.W. & Vogelstein, B. (1997). Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*. 386, 623–627. <https://doi.org/10.1038/386623a0>
- Markowitz, S.D. & Bertagnolli, M.M. (2009). Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 361, 2449–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588>
- Marra, G. & Boland, C.R. (1995). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *Journal of the National Cancer Institute*. 87, 1114–1125. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.15.1114>
- Matos, P., Goncalves, V. & Jordan, P. (2016). Targeting the serrated pathway of colorectal cancer with mutation in BRAF. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1866, 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.06.003>
- McGarrity, T.J., Amos, C.I. & Baker, M.J. (2001). Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. PMID: 20301443
- Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K.M., Carneiro, F. & Cree, I.A. (2020). WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO

- classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 76(2), 182–188. doi: 10.1111/his.13975.
- Nazemalhosseini, Mojarad, E., Kuppen, P.J., Aghdaei, H.A. & Zali, M.R. (2013). The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*. 6(3), 120–128. PMID: 24834258
- Nielsen, M., Infante, E. & Brand, R. (2012). MUTYH Polyposis. 2012 Oct 4 [Updated 2021 May 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/> PMID: 23035301.
- Parker, A.R. & Eshleman, J.R. (2003). Human Mut Y: Gene structure, protein functions and interactions, and role in carcinogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 60(10), 2064–2083. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3053-4>
- Pritchard, C.C. & Grady, W.M. (2011). Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut*. 60, 116–29. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.206250>
- Sammour, T., Hayes, I.P., Hill, A.G., Macrae, F.A. & Winter, D.C. (2015). Familial colorectal cancer syndromes: An overview of clinical management. *Expert Review Gastroenterology and Hepatology*. 9(6), 757–64. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1026328>
- Song, H., Tetangco, E., Martin, E., Willhite, D., & Yap, J.E.L. (2020). Serrated Polyposis Syndrome: Increasing Awareness and Importance. *Cureus*. 12(7), e9198. <https://doi.org/10.7759/cureus.9198>
- Steinke, V., Engel, C., Büttner, R., Schackert, H. K., Schmiegel, W. H. & Propping, P. (2013). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *DeutschesArzteblatt International*, 110(3), 32–38. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0032>
- Tacheci, I., Kopacova, M. & Bures, J. (2021). Peutz-Jeghers syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*. 37(3), 245–254. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000718>
- Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., Herman, J.G., Baylin, S.B. & Issa, J.P. (1999). CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc

Nati Acad Sci USA. 96, 8681–8686.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8681>

Wu, M. & Krishnamurthy, K. (2023). Peutz-Jeghers Syndrome. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. PMID: 30570978.



ISBN: 978-625-367-786-2