

19 Şubat 2016, İzmir



Dr. Berrak Yeğen

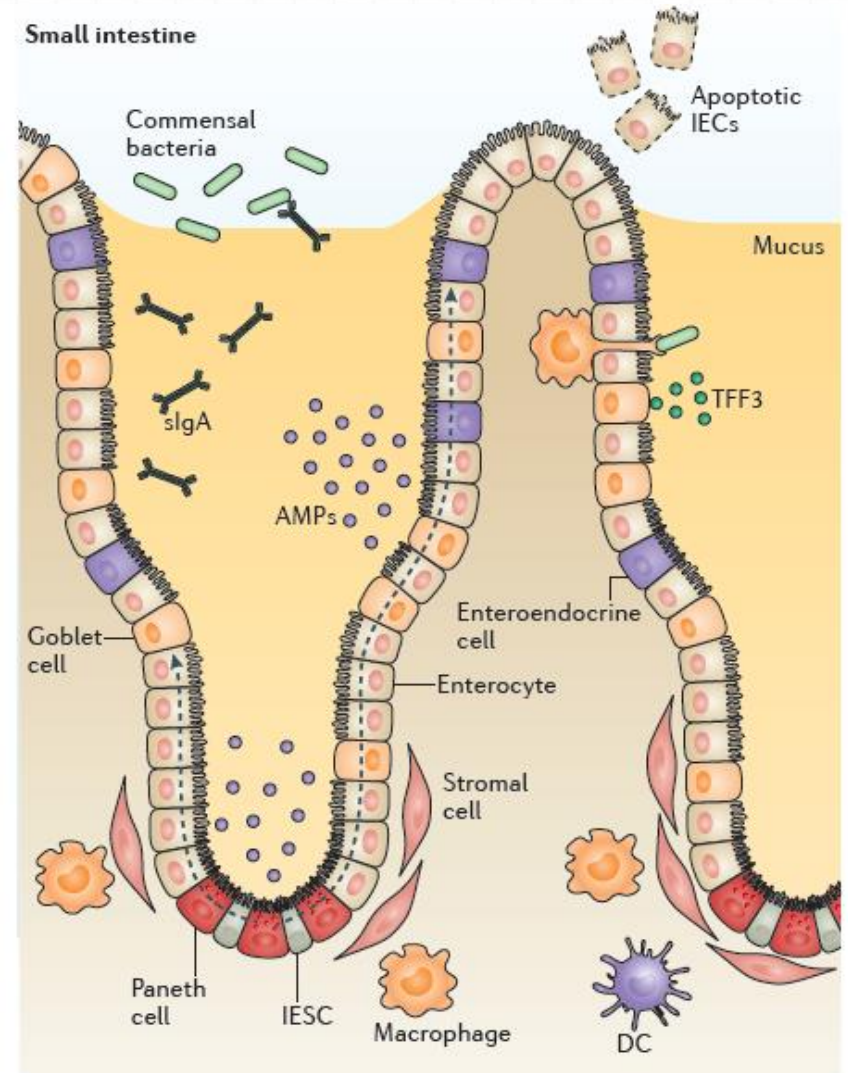


## PEDİATRİK BAĞIRSAK YETMEZLİĞİ ve REHABİLİTASYONU SEMPOZYUMU

İnce bağırsak fizyolojisine genel bakış  
ve rezeksiyon sonrası adaptasyon

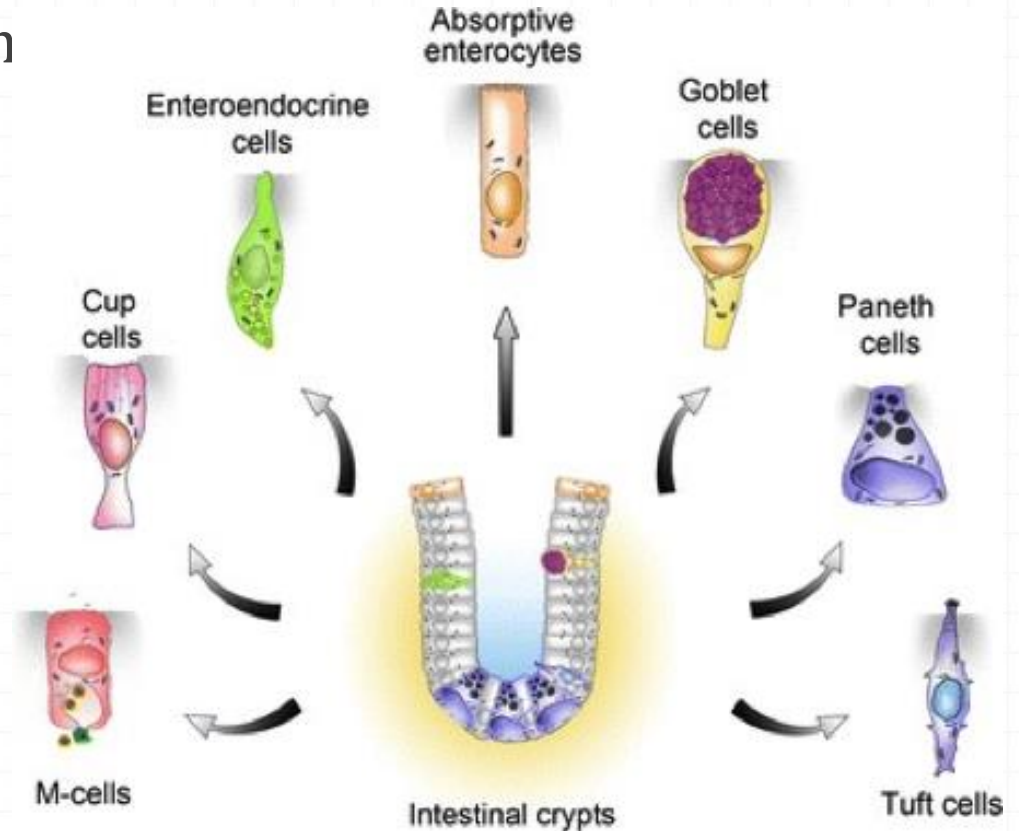
# İnce bağırsak epiteli

- Fiziksel bir bariyer
- Besin maddelerinin enzimatik sindirimi ve emilimi
- Patojen mikroorganizmalar ve toksik maddelere karşı konak savunma
- Endokrin organ
  - Mukozal savunma ve bağırsak bariyer işlevinde
  - Mukozal büyüme ve absorpsiyon kapasitesi



# Epitel

- o Organogenezis- endoderm tabakadan
- o Absorptif hücreler:  
**Enterositler**, çoğunluk
- o Sekretuar hücreler:
  - o Paneth hücreleri
  - o Enteroendokrin hücreler (EEC'ler)
  - o Goblet hücreler
  - o M (microfold) hücreler
  - o Tuft (püskül) hücreler



# Epitel yapım döngüsü

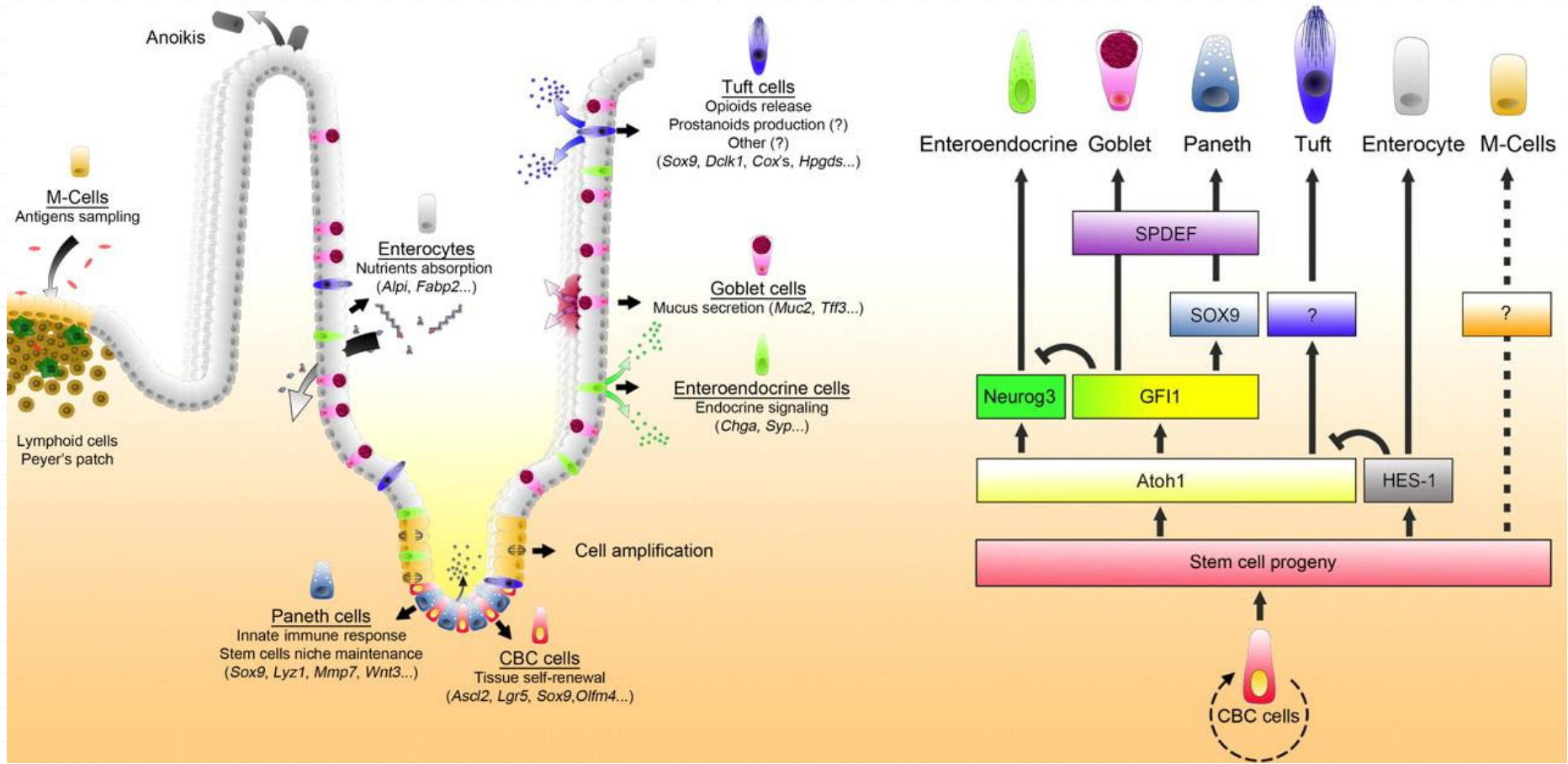
- o Yenilenme süresi 5 gün
- o Günde 300 milyon yeni hücre
- o Epitelin yapısal bütünlüğü ve tümör gelişiminin engellenmesi- hücre ölümü ve yapım dengesi
  - o Wnt/**β**-katenin
  - o Ephrin
  - o Bone morphogenetic protein (BMP)
  - o Notch
  - o Hedgehog
  - o Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz (**PI3K**)

Barker, Tan, Clevers. Development 2013.

McKernan ve Egan. Curr Opin Gastroenterol 2015



# İnce bağırsak epitel hücrelerinin diferansiyasyon modeli



Gerbe ve ark J Cell Biol 2011;192:767-780

# Enteroendokrin sistem

- o Vücuttaki en büyük endokrin organ
- o Post-prandiyal fizyoloji
  - o GI kanal vücuda gıdanın giriş kapısı
- o EEC'ler tüm epitelde
  - o lümene bakan taraflarında besin reseptörleri
  - o besine yanıt olarak peptid hormon salgısı
  - o sadece sindirim değil, iştah ve tokluğun kontrolü

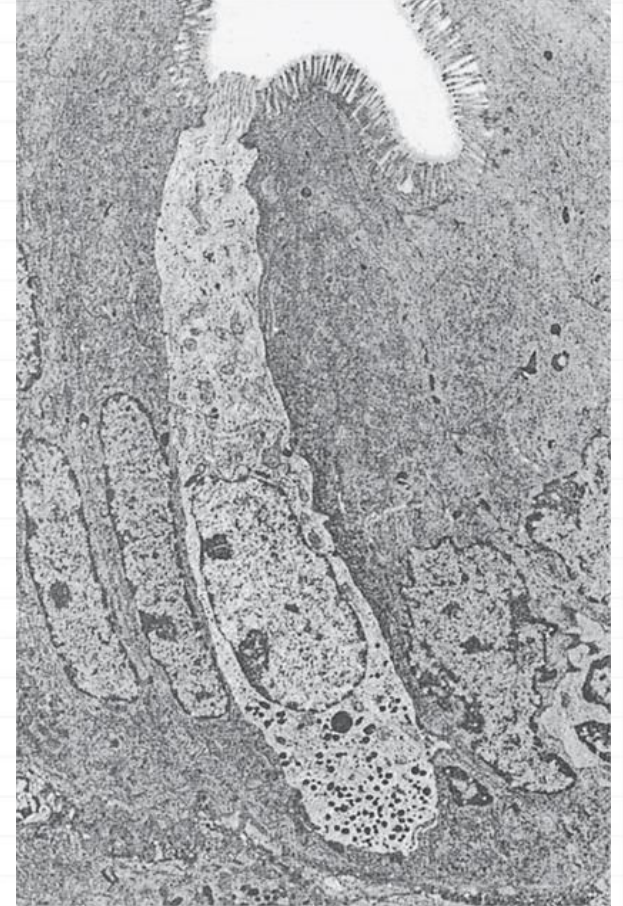
# EEC'ler

Gİ epitelde yayılmıştır:

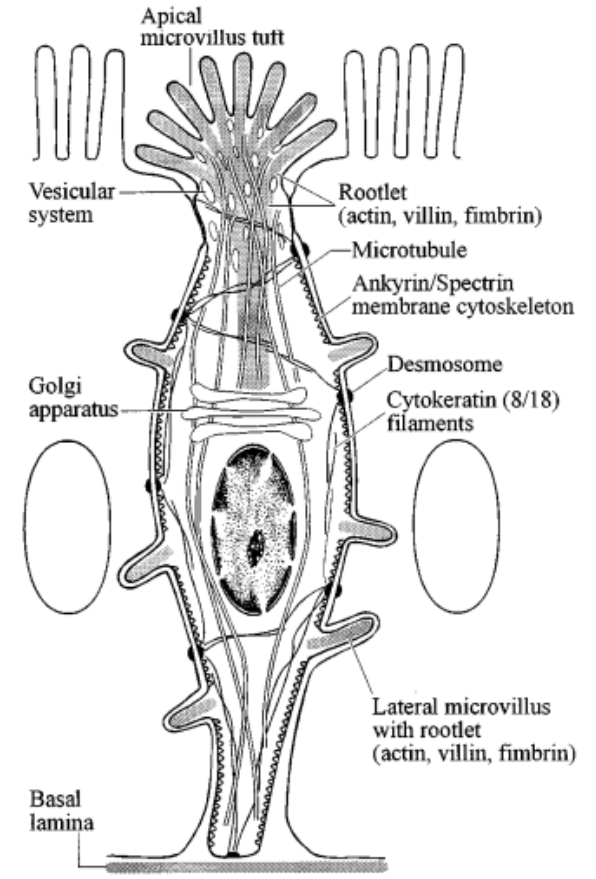
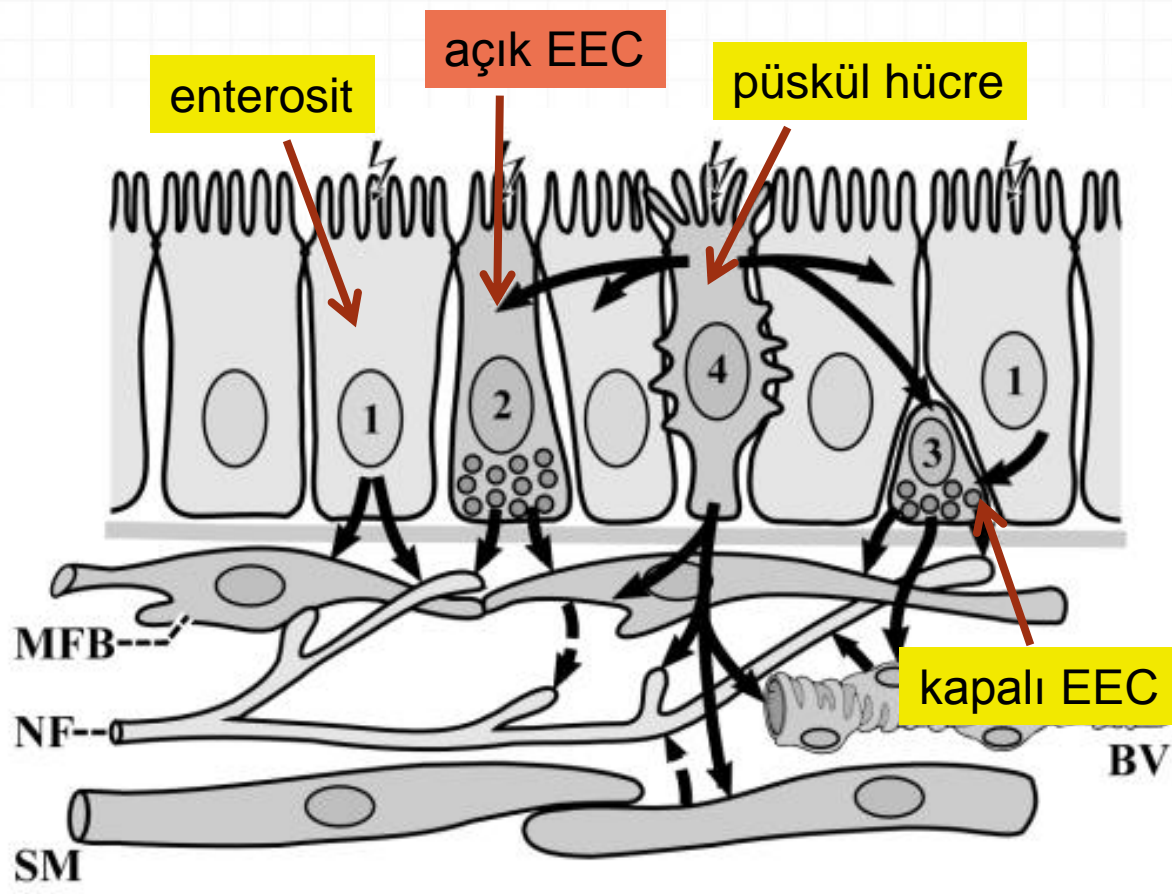
o tipik “açık-tip” yapı

o dar apikal yüz lümene

o geniş bazolateral yüzeyden  
vezikül egzozitozu



Koepfen and Stanton: Berne & Levy Physiology, 6th Edition.  
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.



Höfer ve ark. News Physiol. Sci. 1999



# LÜMEN

Glikoz  
Amino asitler

Yağ asitleri  
(uzun zincir)

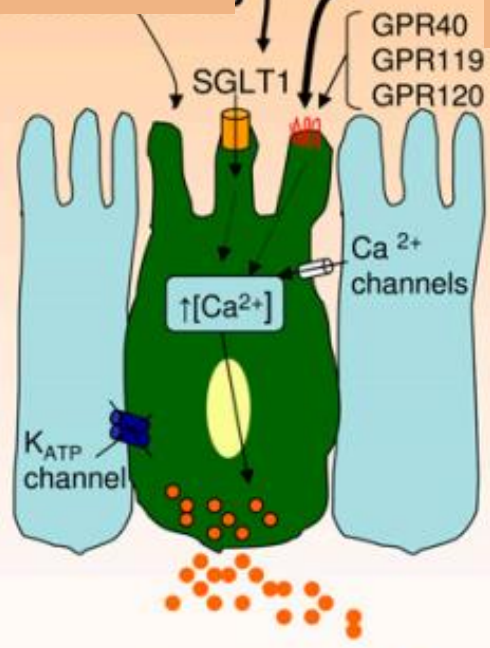
Amino  
Asitler

Yağ asitleri  
(uzun zincir)

Glikoz

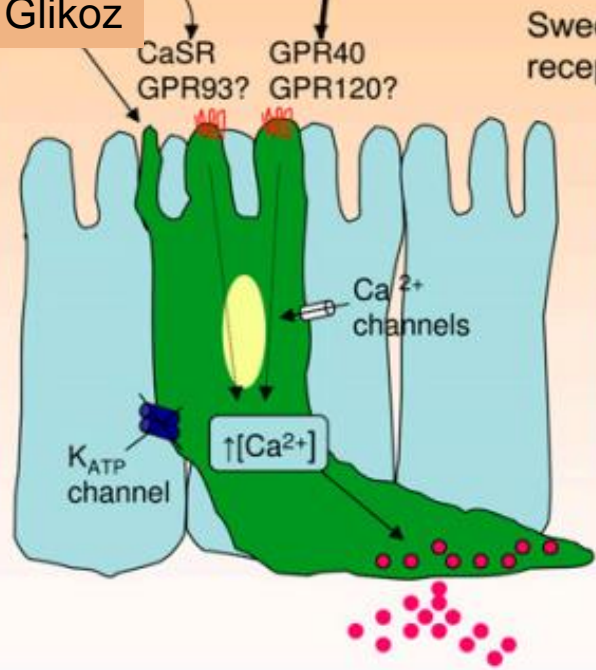
Amino asitler

Yağ asitleri  
(kısza zincir)



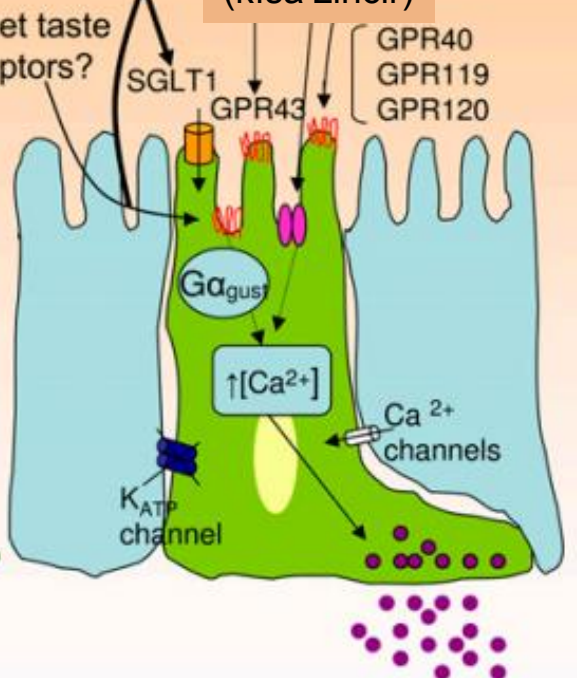
GIP serbestlenir

**K hücresi**



CCK serbestlenir

**I hücresi**



GLP-1, GLP-2 ve PYY serbestlenir

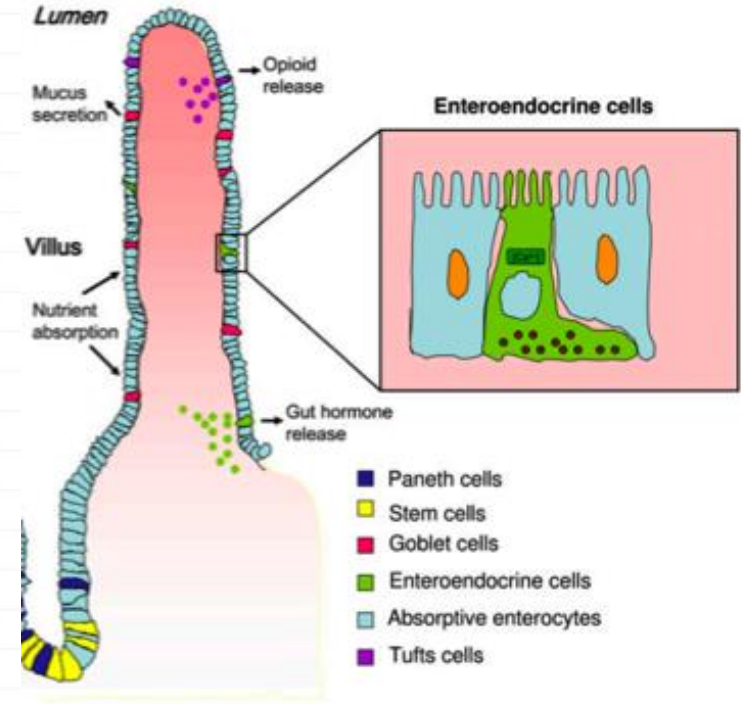
**L hücresi**

**Proksimal bağırsak**

**Distal bağırsak ve kolon**

# EEC hücreleri

- İnce bağırsak epitel hücrelerinin sadece %1'i
- 20'den fazla hormon
- Keşifleri- 1970 - 1980'ler
- Bariyatrik cerrahinin sonuçları – dramatik kilo kaybı ve diyabetik remisyon
- Transgenik fare mühendisliği – floresan protein ekspresyonları



# Bilgilerde kavram deęişiklięi

“**bir hücre bir hormon**” hipotezi:

EEC’ler belirli hücre tipleri → belirli peptid hormonlar:

○ L hücreleri → GLP-1- ve PYY

○ I hücreleri → CCK

○ K hücreleri → GIP

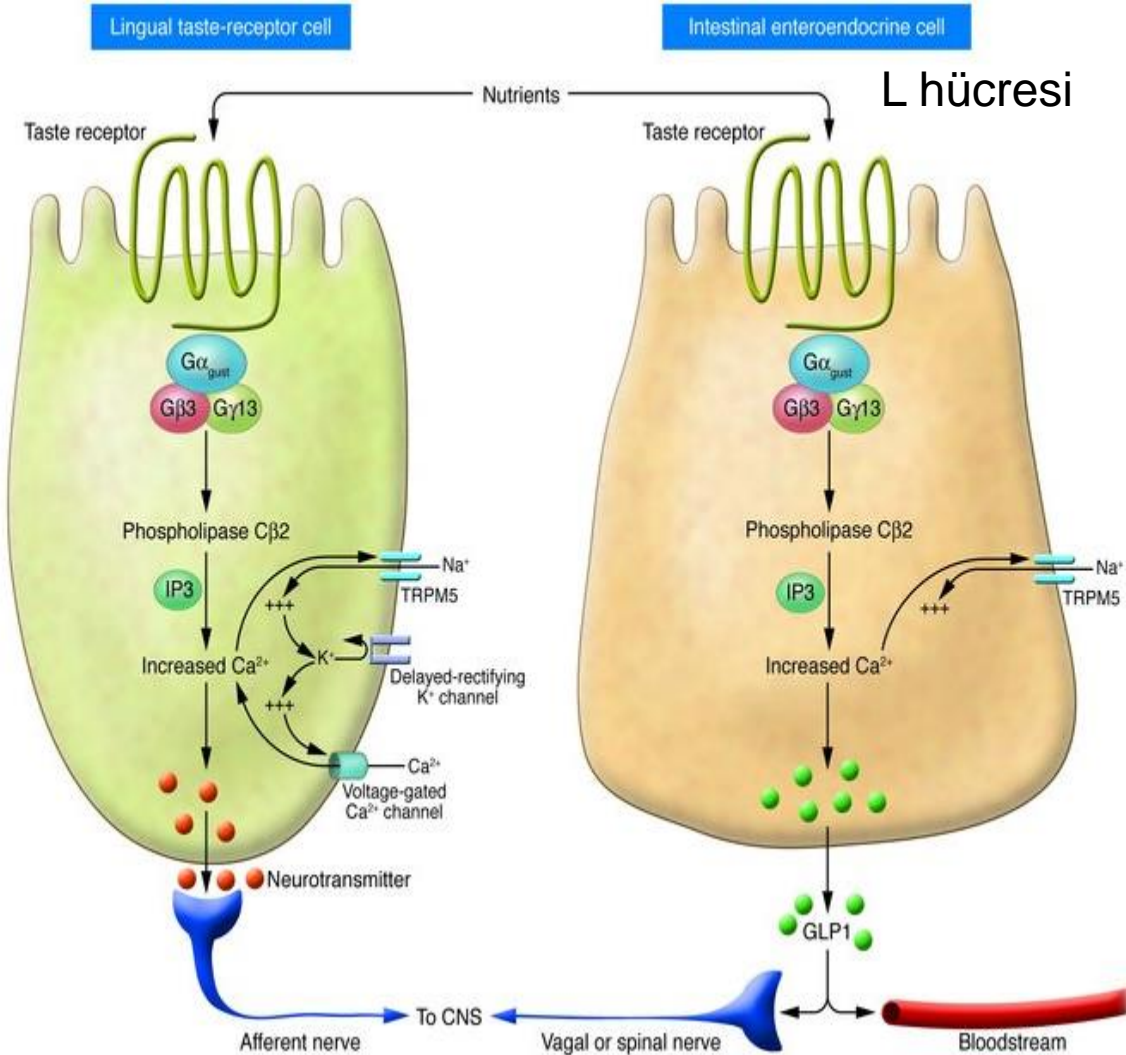
EEC’ler (özellikle ince bağırsaktakiler) çok daha geniş bir aralıkta hormon prekürsörü eksprese etmekte

# Yeni keşifler

- oreksijenik barsak hormonları:
  - Ghrelin
  - Motilin
- **insulin-like 5 (INSL5)** kolondaki L hücrelerinden
  - kalori kısıtlaması ile
  - **“relaxin family peptide receptor”** (RXFP4) üzerine etkiyle gıda alımını ↑

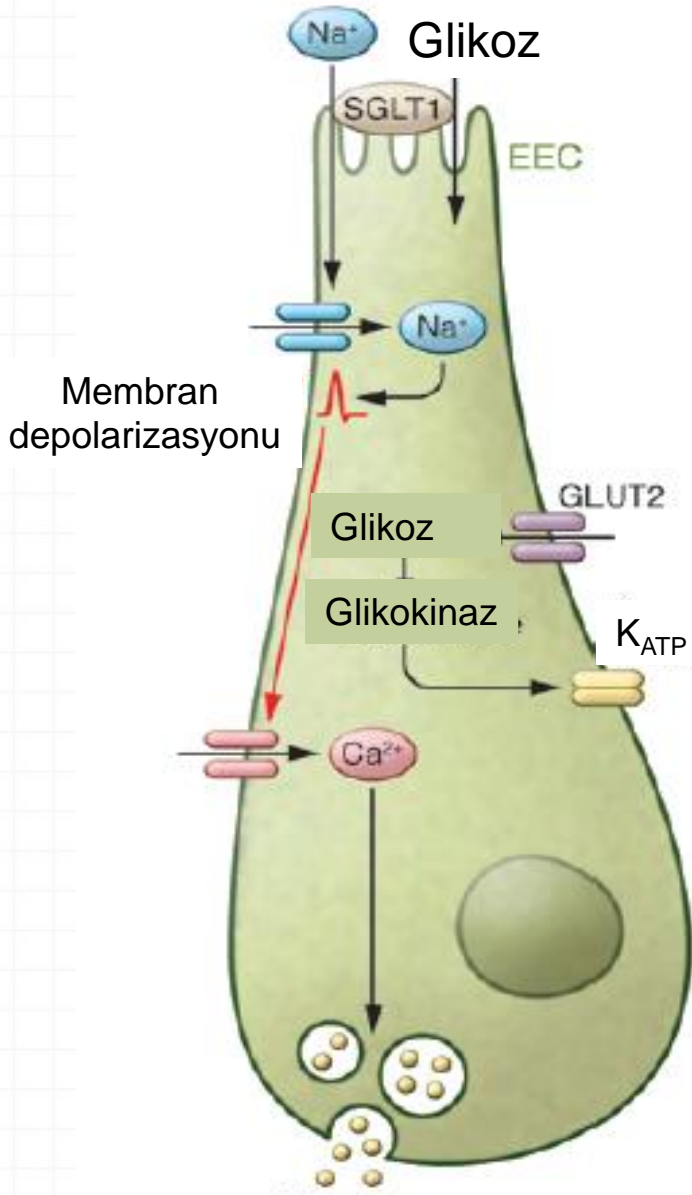


# Besin-algılayıcı mekanizmalar

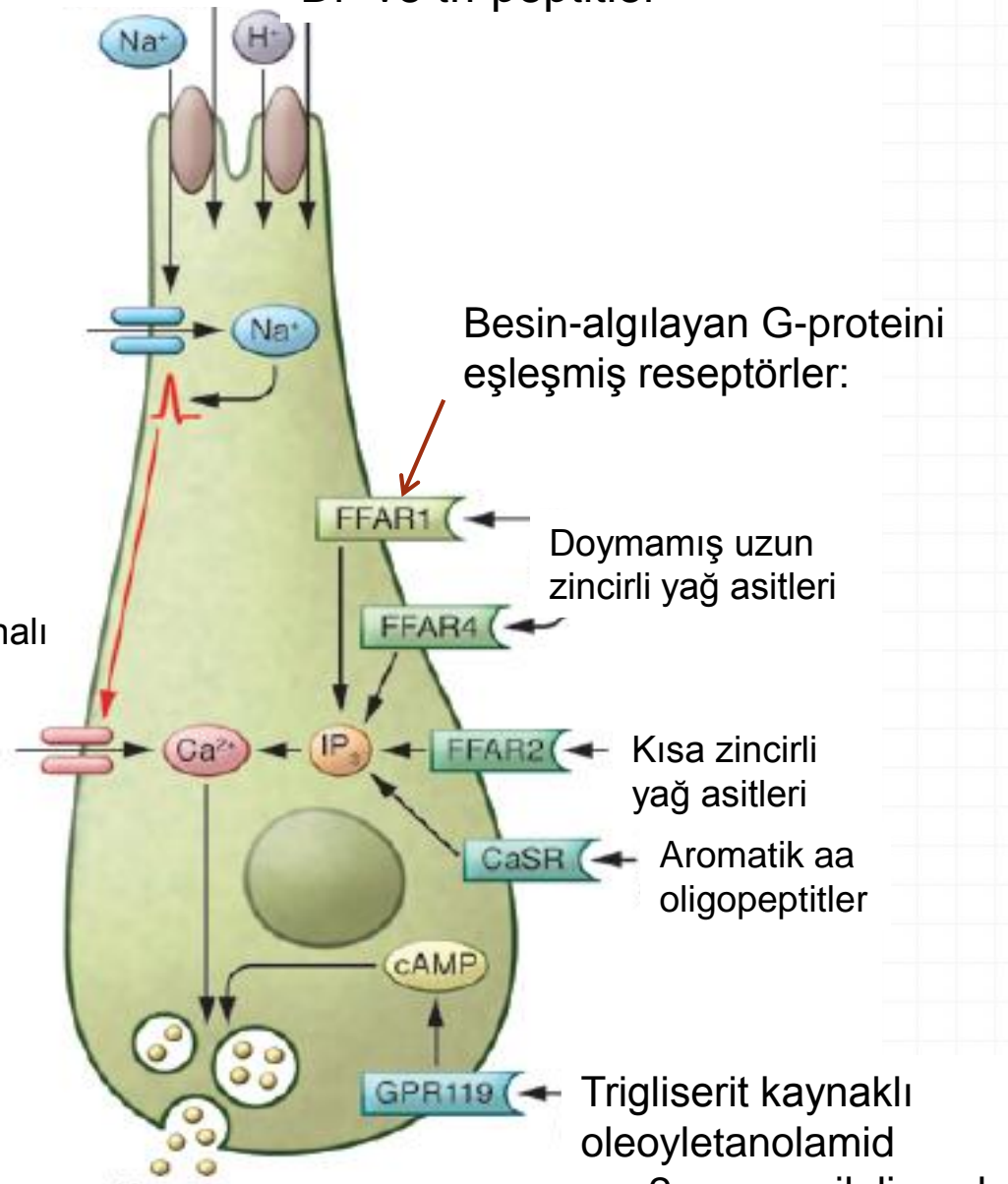


- o dilde ve barsaktaki enteroendokrin hücrelerde ortak:
- o apikal G-protein ile eşlenmiş reseptörler
- o bazolateral nörotransmitter serbetlenmesi

Amino asitler Di- ve tri-peptitler



Hormon serbestlenir  
GLP-1, GIP



Besin-algılayan G-proteini eşleşmiş reseptörler:

FFAR1 ← Doymamış uzun zincirli yağ asitleri

FFAR4 ←

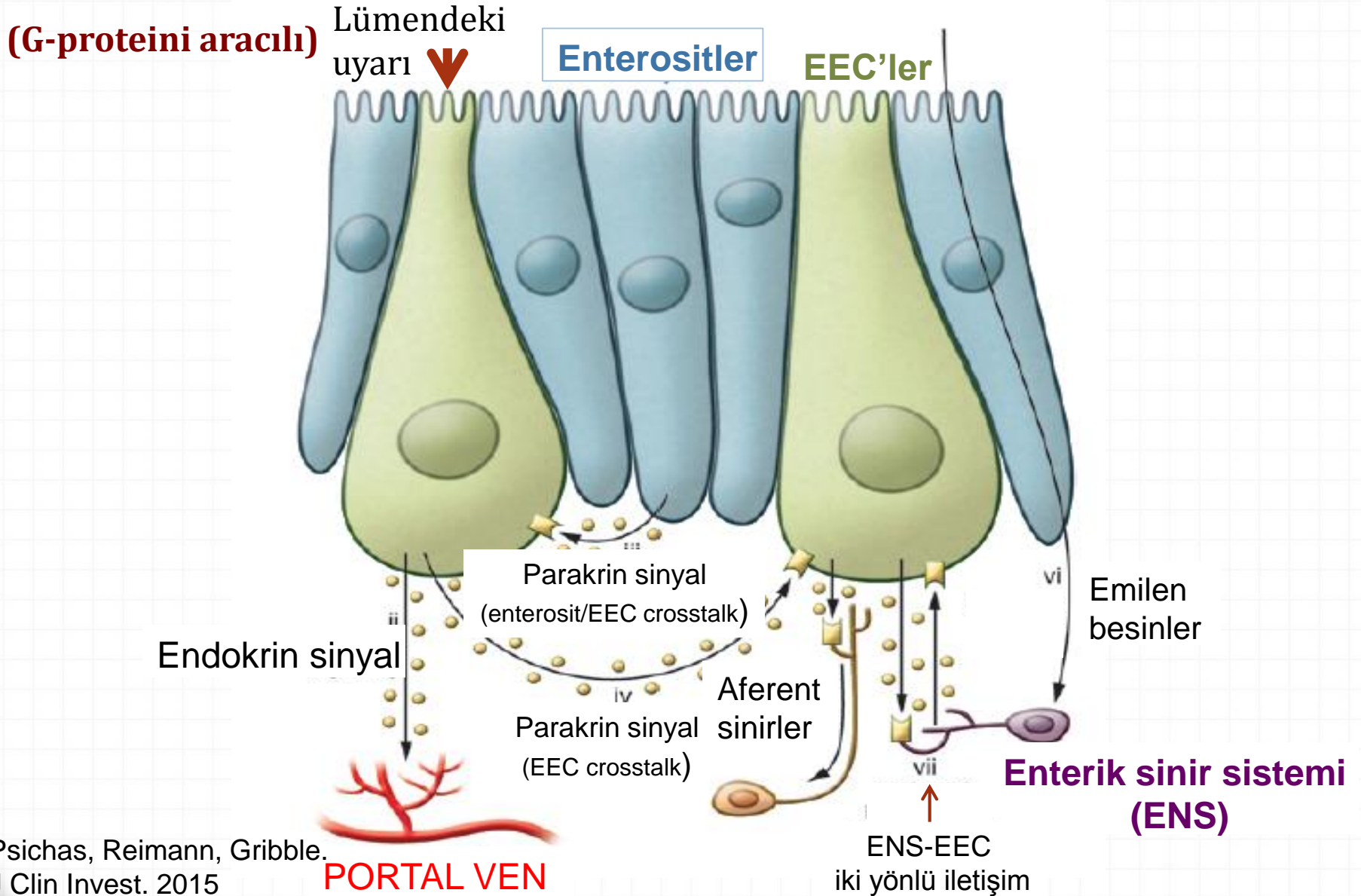
FFAR2 ← Kısa zincirli yağ asitleri

CaSR ← Aromatik aa oligopeptitler

GPR119 ← Trigliserit kaynaklı oleoyletanolamid ve 2-monoaçilgliserol

Hormon serbestlenir  
CCK, GLP1, GIP, PYY

EEC'ler barsak lümenine gelen besin maddeleri, safta tuzları, mikrobiyal ürünler ile doğrudan uyarılır



# Bağırsak mikrobiotası

- o Memeli kalın bağırsağında 1000 farklı bakteri türü
  - o Konak metabolizmasının temel bir bileşeni
- o **Indol** - *diyetteki triptofanın bakteriyel degradasyonu*  
**GLP-1 serbestlenmesi** üzerinde :
  - o Voltaj-kapılı K<sup>+</sup> kanallarının bloklanması ile uyarıcı etki
- o Bu karmaşık bakteri “çorba”sı, konak hücreleri ve EEC’lerle nasıl etkileşiyor ?



# EEC'ler ve savunma

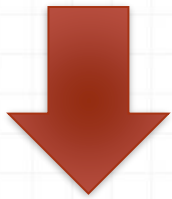
- o EEC'ler inflamatuvar aracıları algılar:
  - o interlökinler ve bakteriyel antijenleri
- o TLR'lerin uyarılması →
  - o NF- $\kappa$ B aktivasyonu
  - o inflamatuvar sitokinler
  - o antimikrobiyal peptitlerin (**AMP, defensinler**)

salgılanmasını uyarır

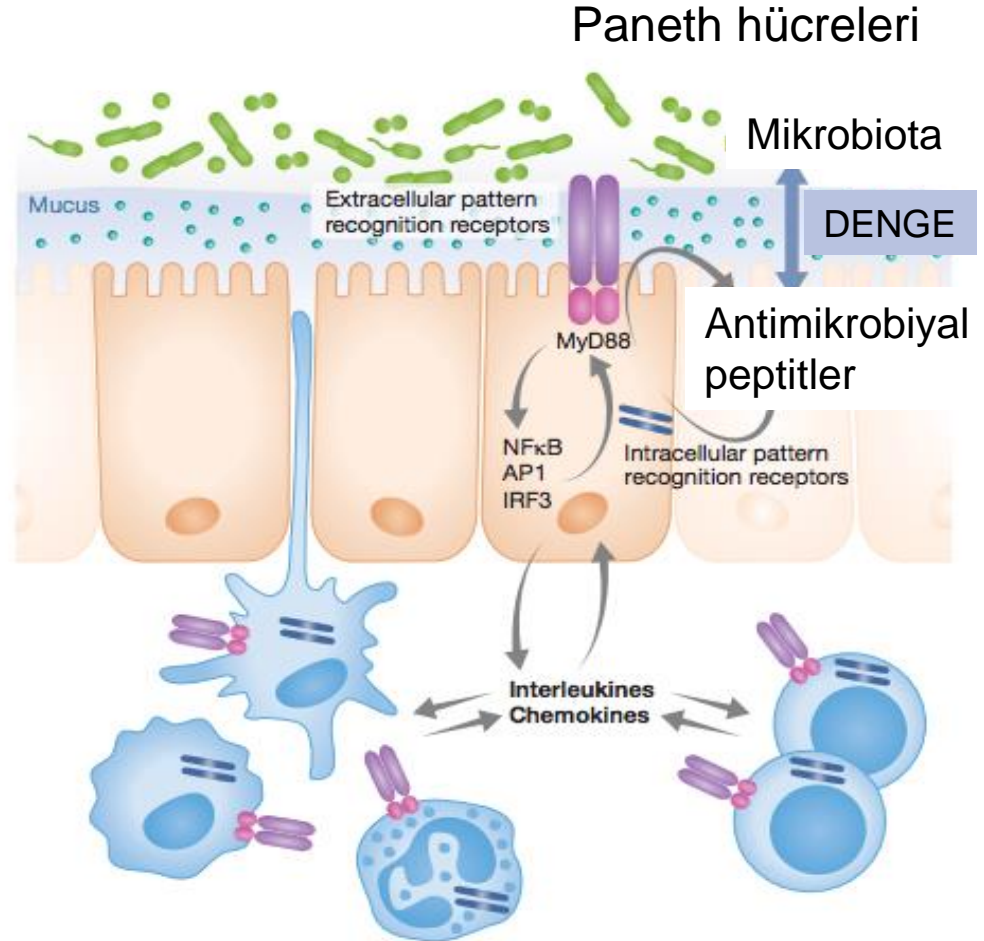
# Yeterli AMP'ler

Yapısal veya gereksinime göre:

- Etkin mukus üretimi
- Hiç/az mikrobiyal translokasyon
- Düşük sitokin ve inflamatuvar aracılar
- Etkin bariyer



**Homeostaz**



# Sürekli yenilenme

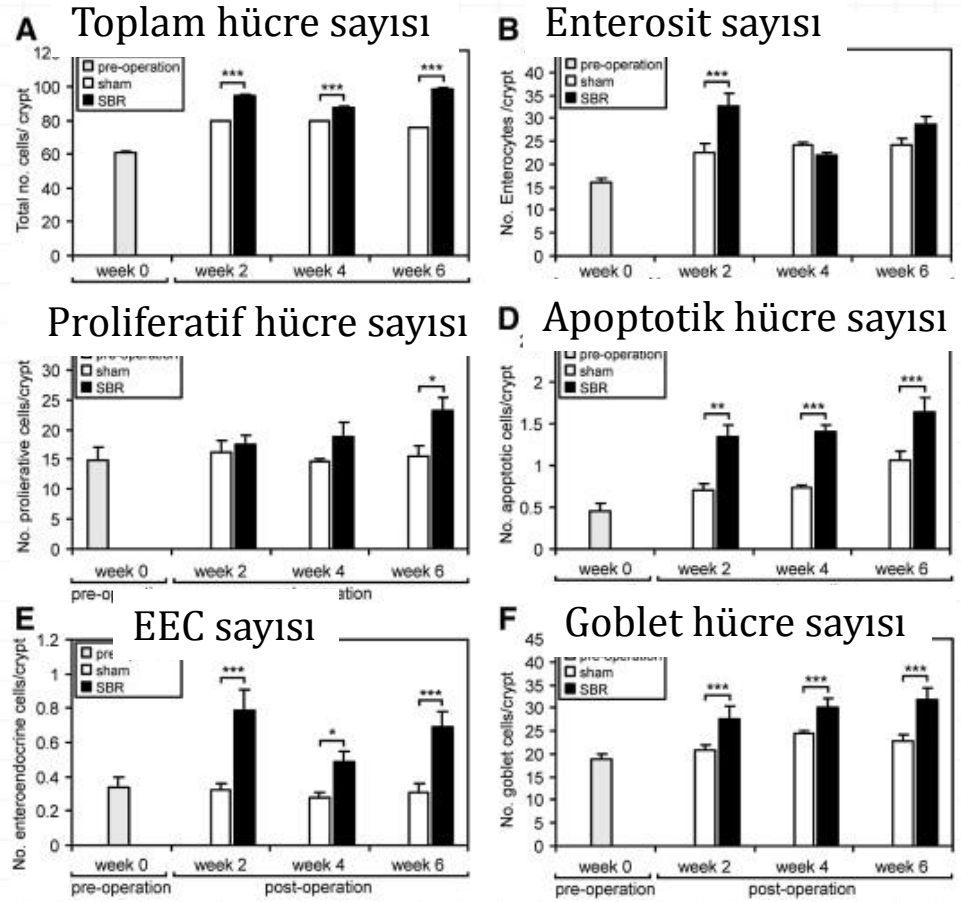
Sağlam ince bağırsak epitel mukozası- sürekli yenilenmeye gider

- Kript derinliği ve villus yüksekliği ↑
- Lokal anjiyogenez ve artmış kan akımı ve doku oksijenlenmesi olur
- Bu değişiklikler mukozal büyümeyi ve absorptif fonksiyonda ↑ destekler

# İntestinal adaptasyon

- ◆ Büyük kapsamlı bir rezeksiyonu takiben oluşan doğal bir kompanzasyon mekanizması
- ◆ **yapısal ve fonksiyonel** değişiklikler → kalan bağırsaktaki besin ve sıvı emilimini iyileştirecek uyumu gösterir

Kript başına düşen:





# İntestinal adaptasyon

## Yapısal değişiklikler

- Hiperplazi
- Anjiyogenez
- Bağırsak genişlemesi
- Bağırsak uzaması

## Fonksiyonel değişiklikler

- Taşıyıcı/hücre ↑
- Kript hücresi farklılaşma hızı ↑
- Daha yavaş transit zamanı
- Besin ve sıvı absorpsiyonu ↑

# İntestinal adaptasyonda rol alan faktörler

*Çok sayıda faktör rezeksiyon sonrası bağırsak adaptasyonunun kapsamını belirler :*

1. Anatomik özellikler
2. Besinler ve besin alımının yolu
3. Hormonlar ve büyüme faktörleri

# Anatomik özellikler

## Rezeksiyon bölgesi önemli:

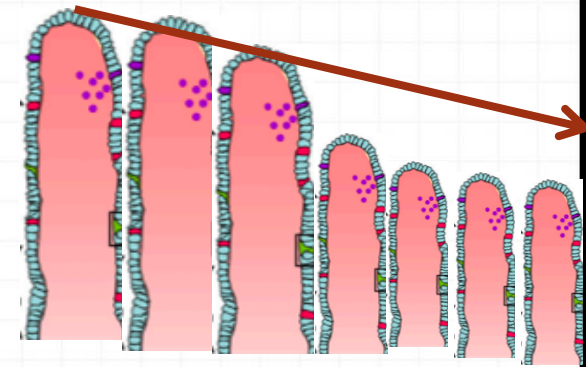
- o Adaptasyon **ileum**da jejunumdan daha üstün
  - o **ileal dokusu** olan hastalar end-jejunostomili hastalara göre daha şanslı – *kalan bağırsak uzunluğundan bağımsız*
- o *İnsanda proksimal rezeksiyon (distale göre)*
  - o *daha az diyare ve steatore*
- o Ileumun jejunuma göre adaptif potansiyeli ↑

# İleumun yüksek adaptif kapasitesi

o normal koşullarda, distal bağırsak daha az lümen içeriğine maruz kalır-

bağırsağın büyümesi için potent besin uyarıları yok

o Rezeke olmayan bağırsağın villus yüksekliği proksimal-distal ekseninde giderek azalır



o ileal segment proksimale transpoze olduğunda: mukozal büyüme ve glikoz absorpsiyonu ↑

o Jejunal segment distale transpoze olduğunda villus büyüklüğü ↓

# Rezeksiyonun büyüklüğü

- o İnsanlarda ve hayvanlarda **daha büyük** doku kaybı cerrahi sonrası adaptasyon ile pozitif korelasyon gösterir
  - o Ancak, tümüyle kompanse edebilme kabiliyeti kısıtlı
- o KBS'li 268 hasta –
  - o Kalan bağırsak uzunluğu  $<75$  cm – kalıcı TPN bağımlılığı olasılığı ↑



# Besin alımının yolu

- TPN ile indüklenen mukozal atrofi **enteral beslenme** ile tersine döner
  - Lümendeki besinler post-rezeksiyon adaptasyonunu ↑
- Besinlerin kompleksliği arttıkça daha fazla adaptasyon
  - Sıçan ve domuz / koyun

# Besinler

- o Yağlar – adaptasyonu hızlandırır
  - o Sıçanlarda yüksek yağlı diyet- 14 günde bağırsak ağırlığı ve villus yüksekliğinde ↑
- o **Uzun-zincirli trigliseritler** orta-zincirli trigliseritlere göre epitel hiperplazisini uyarmada daha üstün
- o KBS olan (kolon devamlılığı ile) hastalarda genellikle yüksek yağlı diyetleri tolere edemiyor-
  - o Steatore ve azalmış besin emilimi

# kısa zincirli yağ asitleri

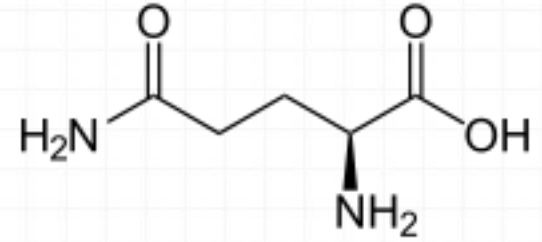
- o Rezeksiyon yapılmamış - TPN alan sıçanlarda
  - o KZYA → TPN ile azalan mukozal ağırlık, DNA ve RNA içeriklerini tersine çevirdi
- o “KZYA ile zenginleştirilmiş PN” besin taşıyıcılarının ekspresyonunu ↑

Veriler az olsa da, KBS olanlar da KZYA'den faydalanmakta

KBS'li 6 hastada diyetle 20 gün pektin –

- o Kolonda KZYA düzeylerini ↑
- o Sıvı absorpsiyonda artış eğilimi

# Glutamin



- Hayvan çalışmalarında glutaminin etkinliği verilme yoluna bağlı
  - PN'a ek → rezeksiyon sonrası adaptasyon parametrelerinde iyileşmeye
  - Pelete veya diyete ek → etkisi yoktur ya da adaptasyonu azaltır
- KBS'li insanlarda tek başına glutaminin intesinal adaptasyondaki etkisini araştırmış çalışma yok
- Glutamin'in büyüme hormonu ile kombine verildiğinde bir miktar etkinliği olduğu gösterilmiş

# Besinlerin iletimi:Motilite

- o Bağırsak motilitesini değiştiren →besinlerin iletimini ve bağırsağın besinlerle karşılaşmasını etkileyen faktörler →

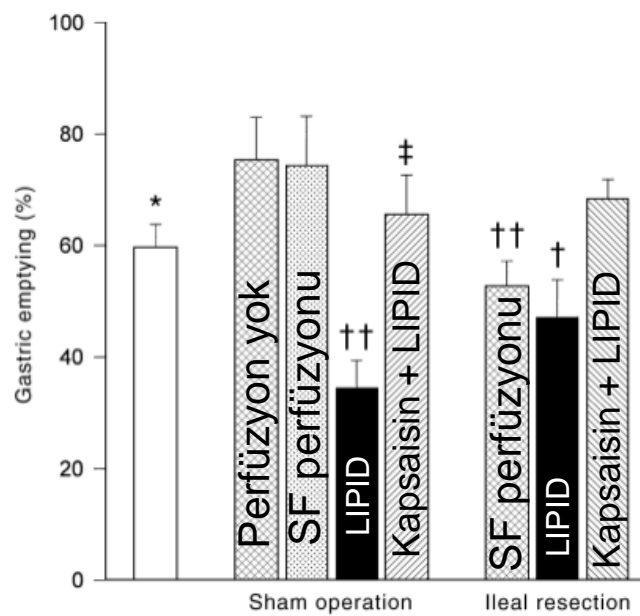
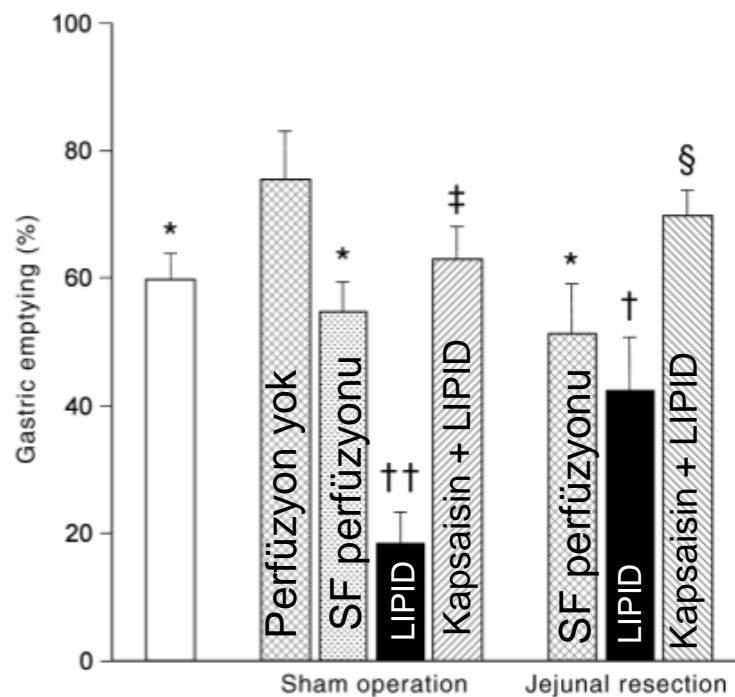
bağırsak hormonlarının salgılanmasında çok önemli

- o Mide bypass cerrahisini takiben belirgin olarak artan **GLP1 ve PYY düzeyleri** besinlerin **distal bağırsağa hızlı iletimi** ile ilişkilidir



## ENTEROGASTRIC BRAKE IN RATS WITH SEGMENTAL BOWEL RESECTION: ROLE OF CAPSAICIN-SENSITIVE NERVES

Sıvı gıda boşalma hızı



# Hormonlar ve büyüme faktörleri

- o 1970'lerin sonunda Taylor ve ark.
- o Hipofizektominin rezeksiyonlu sıçanlarda adaptasyon ölçütlerini ↓
- o Büyüme hormonu - “intestinal adaptasyon”a aracılık edecek potansiyele sahip bir faktör
- o Ancak preklinik çalışmalar karışık sonuçlar verdi

# Büyüme hormonu

- o Rezeksiyonlu hayvanlarda -ekzojen BH
  - o bağırsak uzunluğunu, mukozal yüksekliği, jejunum villus yüksekliğini, ve glutamin ve lözin transportunu ↑
- o Diğer çalışmalar rezeksiyon sonrası mukozal büyümeye BH'nin etkisiz olduğunu gösterdi
- o FDA - 2003
- o Sistemik yan etkileri (tip 2 diyabet, karpal tünel sendromu, kas-iskelet ağrıları, kabuslar ve uykusuzluk) uzun dönem tedaviyi engelledi

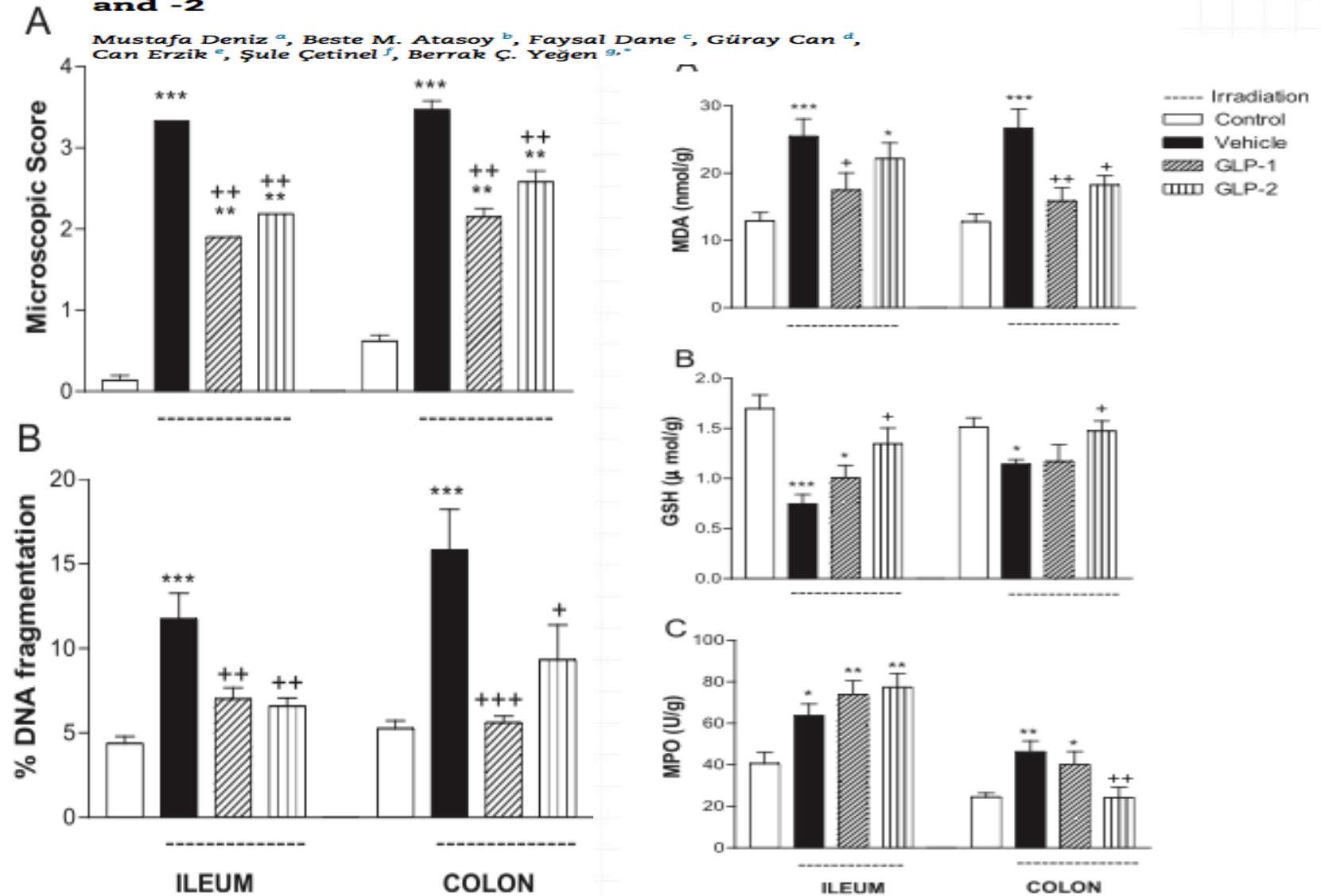
# GLP-2

preklinik ve klinik:

- rezeksiyon sonrası GLP-2 ekspresyonu ↑
- postprandiyal GLP-2 düzeyi intestinal adaptasyonla korele
- GLP-2 eklenmiş PN, rezeksiyon sonrası adaptasyon parameterlerini ↑ (tekbaşına PN'ye göre)
- Kript hücre büyümesini uyarıcı ve enterosit apoptozunu azaltıcı etkileri
- Rezeksiyon olmasa bile, ekzojen GLP-2 bağırsak ağırlığı ve uzunluğu, villus yüksekliği, kript hücre proliferasyonunu ve jejunal protein içeriğini ↑

## Radiation-induced oxidative injury of the ileum and colon is alleviated by glucagon-like peptide-1 and -2

Mustafa Deniz <sup>a</sup>, Beste M. Atasoy <sup>b</sup>, Faysal Dane <sup>c</sup>, Güray Can <sup>d</sup>, Can Erzik <sup>e</sup>, Şule Çetinel <sup>f</sup>, Berrak Ç. Yeğen <sup>g,\*</sup>





# GLP-2 analogu

- o KBS-BY tedavisinde - İlk modifiye bağırsak hormonlarını Avrupa İlaç Ajansı ve US-FDA onayladı:
  - o teduglutid (*Revestive ve Gattex*)
- o dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) tarafından degradasyonu engellendi
- o yarılanma ömrü 7 dak → 2-3 saat

# GLP-2 analogu

- o Teduglutid- faz 2 çalışması:
  - o 0.03, 0.10, veya 0.15 mg/kg/gün sc
  - o 0.05 veya 0.75mg/kg günde iki kez sc
- o mukozal hiperplazi
- o ince bağırsakta ıslak ağırlık absorpsiyonunda artış
  - o 750 ml/gün

# GLP-2 analogu

İki faz 3 çalışmasında –

○KBS'li erişkin hastalarda GLP-2 analogu- villus yüksekliği↑, PN/IV sıvı gereksinimi ↓

○End-jejunostomili 8 SBS hastasında GLP-2 analogu:

○Diyareyi ↓

○İnce bağırsakta yağ ağırlık absorpsiyonunu ↑

○KBS'li PN-bağımlı hastalarda klinik kullanımda

# GLP-1 analogu

- o Bir aylık küçük bir çalışmada GLP-1 agonisti **exenatid**:
- o 5 KBS hastası- <90cm ince bağırsak – 6-15 bağırsak hareketi - yemek sonrası dakikalar içinde
- o feçes formu ve sıklığında ↓ – yemekle ilişkili değil
- o TPN durduruldu (3/5).
- o Antroduodenal manometre- açlıkta sürekli düşük amplitüdü mide kasılmaları- exenatid ile son

# GLP-1 + GLP-2

Dokuz SBS hastası:

- o GLP-1, GLP-2 ve GLP-1 ile GLP-2 birlikte infüzyonu, plasebo kontrollü (4 ayrı deneyde)
- o GLP-1 diyareyi ve fekal atımı ↓
  - o GLP-2'den daha az potent
- o GLP-1 ve GLP-2 kombinasyonu - tek başına her bir peptidin etkisine kıyasla ince bağırsak absorpsiyonunu sayısal olarak ↑



# intestinotrofik proteinler

Başka proteinlerin preklinik çalışmalarda etkileri gösterilmiş:

- o Oral insülin\*
- o EGF
- o IGF-1
- o Hepatosit GF

Sadece EGF ile klinik çalışma :

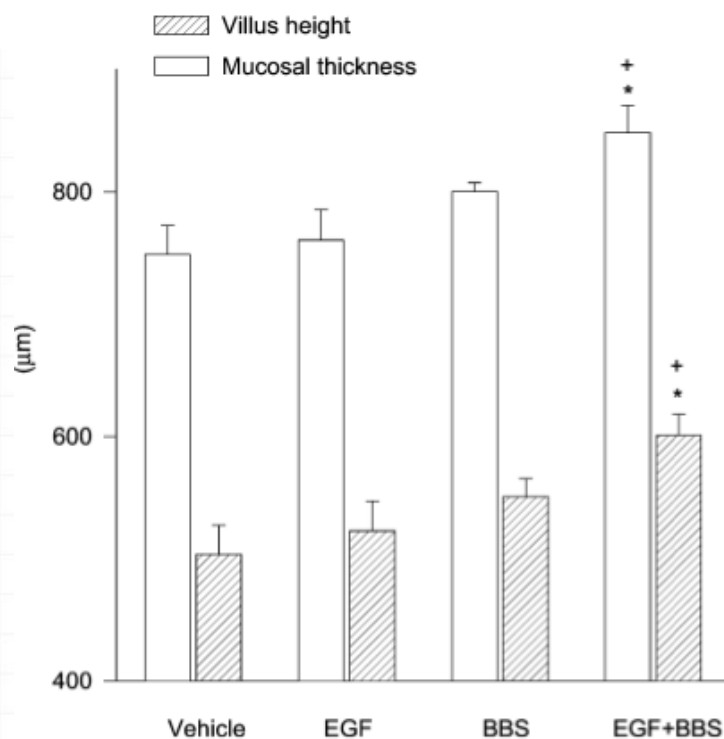
- o Tek bir pilot çalışmada 5 pediatrik hasta
- o 6 haftalık tedavi ile karbonhidrat emiliminde ↑ ve enteral alınan besinlerden elde edilen kalorige ↑

\*Lulu ve ark. Pediatr Surg Int (2012)

ORIGINAL ARTICLE

Serdar H. Iskit · Halil Tugtepe · Suat H. Ayyıldız  
Esin Kotiloglu · Tolga E. Dağlı · Berrak Ç. Yeğen

## Epidermal growth factor and bombesin act synergistically to support intestinal adaptation in rats with massive small bowel resection



# Kök hücre tedavisi

- o Gelecekte SBS hastalarının potansiyel alternatif tedavi stratejilerinde kök hücresi yer alabilir
- o SBS hastalarına kendi bağırsağından ayırt edilemeyecek şekilde yapısal ve fonksiyonel destek vereceği gibi
- o intestinal adaptasyonu destekleyen besinle uyarılan endojen hormonların sekresyonunu da artıracaktır

# SBS tedavisi

Konvansiyonel tedaviler:

o Diyet önerileri (hiperfaji, yüksek karbonhidrat diyetleri, enteral beslenme destekleri ve oral rehidrasyon solüsyonları)

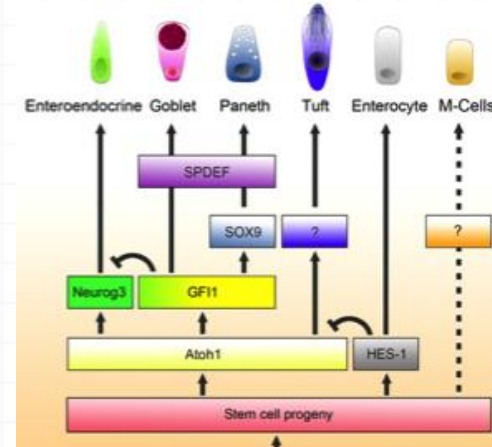
o Kısıtlı farmakolojik tedavi  
(antisekretuar, antidiyareik)

o büyüme hormonu

o GLP-2 ve GLP-1

o çok sayıda bağırsak hormonu ile kombine tedavi

o Sinyal yolları ???





ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

# Peptides

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/peptides](http://www.elsevier.com/locate/peptides)

## Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection

Mitsuru Muto<sup>a</sup>, Tatsuru Kaji<sup>a,\*</sup>, Motoi Mukai<sup>a</sup>, Kazuhiko Nakame<sup>a</sup>, Takako Yoshioka<sup>b</sup>, Akihide Tanimoto<sup>b</sup>, Hiroshi Matsufuji<sup>a</sup>

Cell	Localization	Peptide
G cell	Pyloric antral part	Gastrin
X or A like cells	Stomach	Ghrelin
K cell	Proximal intestine	GIP <sup>1</sup>
I cell	Proximal intestine	CCK
S cell	Proximal intestine	Secretin
M cell	Proximal intestine	Motilin
N cell	Distal intestine	Neurotensin
L cell	Distal intestine and colon	PYY, GLP-1, GLP-2, glicentin





# Kaynaklar

- Barker, Tan, Clevers. Development 2013.
- Carlson ve ark. Sem Ped Surg 2013.
- Cummings & Overduin. J Clin Invest 2007.
- Gerbe ve ark J Cell Biol 2011.
- Grosse ve ark. PNAS 2014
- Healey ve ark. J Ped Surg 2010.
- Höfer ve ark. News Physiol Sci 1999.
- Jeppesen. Curr Opin Gastroenterol 2015.
- Kunkel ve ark. Neurogastroenterol Motil. 2011.
- Lulu ve ark. Pediatr Surg Int 2012.
- Madsen ve ark. Regul Pept 2013.
- Maurer. J Nucl Med 2015.
- McKernan ve Egan. Curr Opin Gastroenterol 2015.
- Moran-Ramos ve ark. Adv. Nutr. 2012.
- Ostaff ve ark. EMBO Mol Med 2013.
- Paediatr 2015.
- Psichas, Reimann, Gribble. J Clin Invest. 2015.
- Santaolalla ve Abreu. Curr Opin Gastroenterol 2012.
- Tappenden, J Paren Enter Nutr 2014.
- Walther ve ark. Curr Opin Gastroenterol 2013.
- Websky ve ark. Curr Opin Organ Transplant 2015.



***Teşekkür ederim***