

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KOCAELİ KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
KOCAELİ SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KOCAELİ DERİNCE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

**PREOPERATİF İMMUNONUTRİSYON DESTEĞİNİN PRİNGLE MANEVRASINA
BAĞLI BAKTERİYEL TRANSLOKASYON ÜZERİNE ETKİSİ**

DR.ÖZKAN SUBAŞI
UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Tez Danışmanı

OP. DR. SELİM YİĞİT YILDIZ

Etik Kurul Onayı: KOÜ HAYDEK 3/3-2016

Kocaeli, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tanımaktan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan eğitim sorumlumuz ve tez danışmanım sayın Op.Dr.Selim Yiğit YILDIZ' a ve Op.Dr.Adem YÜKSEL' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreç içinde hep yanımda olan, tecrübe ve birikimleriyle bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen başasistan ve uzmanlarımız; Op.Dr.H.Taner TURGUT, Op.Dr.Murat COŞKUN, Op.Dr.Ali ÇİFTÇİ, Op.Dr.M.Burç YAZCIOĞLU, Op.Dr.Osman CİVİL, Op.Dr.Abdullah GÜNEŞ, Op.Dr.Mehmet ÖZYILDIZ ve Op.Dr.Faruk GÜLÜMSER'e,

Tezimin oluşmasındaki katkılarından dolayı Mikrobiyoloji kliniğinden sayın Uzm. Dr. Eda YILDIZ' a

Kliniğimizde her zaman yanımda olan ve birlikte severek çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Zehra BOYACIOĞLU, Dr. Musa İLGÖZ, Dr. Gizem FIRTINA, Dr. Tuğbay ŞAFAK ve Dr. Gonca N. TAYLAN 'a,

Çalışma ortamını aile ortamına çeviren, tüm ameliyathane ve servis hemşirelerine, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde gösterdikleri her türlü maddi ve manevi fedakârlıklarından dolayı anneme, babama ve kardeşlerime,

Öğrencilik ve asistanlık yıllarımdan en yakın şahidi ve en büyük destekçisi, hayattaki en sağlam dayanağım biricik eşime,

Sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

PM: Pringle manevrası

GİS: Gastrointestinal sistem

Ark.: Arkadaşları

MNL: Mezenterik lenf nodu

E. coli: Escherichia coli

E. fecalis: Enterococcus Faecalis

K.pneumonia: Klebsiella pneumonia

P.aeroginoza: Pseudomonas aeroginoza

DETAB: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi

NIHPGC: National Institutes of Health Publication Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

gr: gram

mg: miligram

kg: kilogram

cm: santimetre

ml: mililitre

BHI: Brain Heart Infusion

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

ŞEKİLLER, RESİMLER VE TABLOLAR

	Sayfa no
Şekil 1: Karaciğer visseral yüzeyi	4
Şekil 2: Karaciğer Segmenter Anatomik Görünümü	5
Şekil 3: Brisbane 2000 tebliğine göre karaciğer rezeksiyonlarının tanımlanması (I)	6
Şekil 4: Brisbane 2000 tebliğine göre karaciğer rezeksiyonlarının tanımlanması (II)	7
Şekil 5: Hepatik pedikül klempajı, Pringle manevrası	8
Şekil 6: Kültürlerde üreme sayıları	22
Şekil 7: Kan kültürlerinde üreme sayıları	23
Şekil 8: Mezenter lenf nodu örneklerinde üreme	24
Resim 1: Anestezi sonrası karın ön duvarları povidon- iyot ile temizlenen bir rat	18
Resim 2: Diseksiyon ile hepatoduodenal ligamentin ortaya konulması	18
Resim 3: Pringle Manevrası	19
Resim 4: Portal venden kan alınması	19
Resim 5: Laparotomi sonrası dalak ve lenf nodlarınıneksiyonu	20
Tablo 1: Enteral nütrisyon desteğinin (İmpact Glutamin) içeriği	17
Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin dağılımı	23
Tablo 3: Mezenter lenf nodu örneklerinden izole edilen mikroorganizma dağılımı	24

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Karaciğer Cerrahi Anatomisi	2
2.2 Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi ve Cerrahi Rezeksiyon	4
2.3 Pringle Manevrası	8
2.4 Pringle Manevrasıyla Oluşan Hemodinamik Değişiklikler	9
2.5 İntestinal Bakteriyel Translokasyon	9
2.5.1 Barsak Florası	10
2.5.2 Bakteriyel Translokasyon Mekanizması	10
2.6 İmmünonütrisyon ve Bakteriyel Translokasyon	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 Ön Hazırlık ve Grupların oluşturulması	16
3.2 Yöntem	16
3.2.1 Preoperatif Beslenme	16
3.2.2 Cerrahi Prosedür	17
3.3 Mikrobiyolojik Analiz	20
3.4 İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	21
4.1 Kanda Üreme	22
4.2 Mezenter Lenf Nodunda Üreme	23
4.3 Dalakta Üreme	24
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
7. ÖZET	30
8. ABSTRACT (İngilizce Özet)	31
9. KAYNAKLAR	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Major cerrahi girişimlerden olan karaciğer rezeksiyonunda, morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler; intraoperatif kan kaybı ve septik komplikasyonlardır (1).

Karaciğer cerrahisinde intraoperatif kan kaybını önlemede çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlardan en eski ve en sık kullanılan yöntem Pringle manevrasıdır (PM). PM; ilk kez 1908 yılında Britanyalı bir cerrah olan J.H. Pringle tarafından hepatoduodenal ligamentin geçici olarak klemplenmesi ile vasküler oklüzyonun ameliyat sırasında karaciğerden kan kaybını azalttığını göstermiştir (2). PM, sırasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyon ya da morbiditenin nedenleri klinik ve deneysel çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır. PM, portal ven, süperior ve inferior mezenterik vende staza yol açarak splanknik kan akımının azalmasına yol açar (3). İntestinal hipoperfüzyon, barsak hasarı ve intestinal mukozal bariyerin bozulmasına neden olur (4). Çeşitli deneysel çalışmalarda, PM'ye sekonder gelişen splanknik hipoperfüzyonun intestinal hasar oluşturduğu gösterilmiştir (5-8).

İntestinal hasarın bakteriyel translokasyon ile birlikte major cerrahi, travma ve şok sonrası ortaya çıkan sepsis, multiorgan yetmezliği gibi ciddi klinik durumların gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (9,10).

Bakteriyel translokasyon; Berg ve Garlington tarafından, canlı enterik bakterilerin barsak epitelinden geçerek lamina propria, mezenterik lenf nodları ve muhtemelen diğer dokulara pasajı olarak tanımlanmıştır (11). Bakteri translokasyonu ilk olarak canlı bakterilerin geçişi olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bakteriyel fragmanlar ya da ölü bakterilerdeki endotoksinler gibi cansız bakteri ürünleri translokasyonunun da immün sistemi uyardığı anlaşılmıştır (12). Bakteriyel translokasyonun, mekanik barsak tıkanıklığı, hemorajik şok, sepsis, endotoksemi, ağır travma, termal hasar, tıkanma sarılığı ve siroz gibi durumlarda gerçekleştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13).

Çeşitli deneysel hayvan çalışmalarında, septik komplikasyonların kaynağının barsak olduğu ve bakteriyel translokasyonunda sepsis gelişiminde önemli bir aracı olabileceği bildirilmiştir (14,15). PM'nin bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6,16-18).

Çalışmalarda, antibiyotik profilaksisi, mekanik barsak temizliği, antioksidanlar ve oktreotid kullanımı bakteriyel translokasyonu azaltmak amacıyla önerilmiştir (17-21).

Bakteriyel translokasyonu önlemek veya azaltmak için barsak bariyer fonksiyonu üzerine etkili ürünler araştırılmıştır. Bu ürünlerin başında da glutamin gelmektedir. Glutamin, vücutta

en yaygın bulunan serbest aminoasittir ve aminoasit transportu ve nitrojen dengesi gibi birçok metabolik olayda önemli role sahiptir. Ayrıca enterosit ve lenfosit gibi hızlı bölünen hücrelerin ana besin kaynağıdır. Bu hücrelerin barsak mukoza bariyerinde ve bağışıklık sisteminde önemli rolleri vardır. Glutaminin bakteriyel translokasyonu engellediğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Glutamin hem barsak bariyerini güçlendirerek translokasyonu azaltır hemde bu bariyeri geçmeyi başaran bakteri ve endotoksinlere karşı bağışıklık sistemini güçlendirir. Bu özelliklerinden dolayı glutamin, klinik uygulamalarda yerini almıştır (22,23).

İmmunonutrisyon; arginin glutamin ve omega- 3 yağ asitleri gibi immün hücre fonksiyonunu artıran ve inflamasyonu düzenleyen çeşitli maddeler ile zenginleştirilmiş beslenme ürünlerinin kullanıldığı son 20 yılda özellikle gelişim gösteren bir beslenme yöntemidir. İmmunonutrisyonun çeşitli cerrahi girişimlerden 5-7 gün önce kullanılması ile postoperatif sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında, obstrüktif sarılık ve intestinal obstrüksiyon gibi klinik durumlara bağlı ortaya çıkan bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir (24,25).

Bu çalışmada, karaciğer cerrahisinde sık kullanılan PM' ye bağlı ortaya çıkan ve septik komplikasyonlara yol açan bakteriyel translokasyon gelişimine karşı preoperatif immunonutrisyon desteğinin etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Cerrahi Anatomisi

Karaciğerin anatomik yapısı tarih boyunca merak konusu olmuştur. Celcius'un M.Ö 30'larda yazdığı De Ra Medicina adlı eserinde karaciğerin dört lobdan oluştuğunu bildirmiştir. Hildanus'un 17. yüzyılın başında bir delici kesici alet yaralanması sonrası batın dışına taşan küçük bir karaciğer parçasını eksize etmesi ile başlayan karaciğer cerrahisi 1887'de von Langebuch'un ilk subtotal sol hepatektomisi ve 1911'de Wendel'in ilk subtotal sağ hepatektomisi ile devam etmiştir (26). Karaciğerin değişken damarsal yapısı ve safra yollarının anatomisi bu alanda yapılan cerrahi işlemleri özellikli hale getirmiştir. Son yıllarda rezeksiyon endikasyonlarının genişlemesi ve gelişen medikal tedavi seçenekleri ile transplantasyon mortalite ve morbiditesinin düşmesi, karaciğer cerrahisinin önemini artırmıştır.

Karaciğer karın içi organlar arasında en büyük hacme sahip olan organdır, sağ hipokondriumu ve epigastrik alanı doldurur. Erişkin bir erkeğin karaciğer ağırlığı 1,4 ile 1,8

kg arasında değişmektedir. Karaciğerin büyüklüğü kişinin cinsiyetine, yaşına, vücut tipine ve sağlık durumuna göre değişebilmektedir (26).

Karaciğerin yerinde durmasını sağlayan anatomik yapılar inferior vena kava, suprahepatik venler, asıcı ligamentler ve peritoneal katlantılardır, anatomik olmayan faktör ise pozitif intraabdominal basınçtır (27).

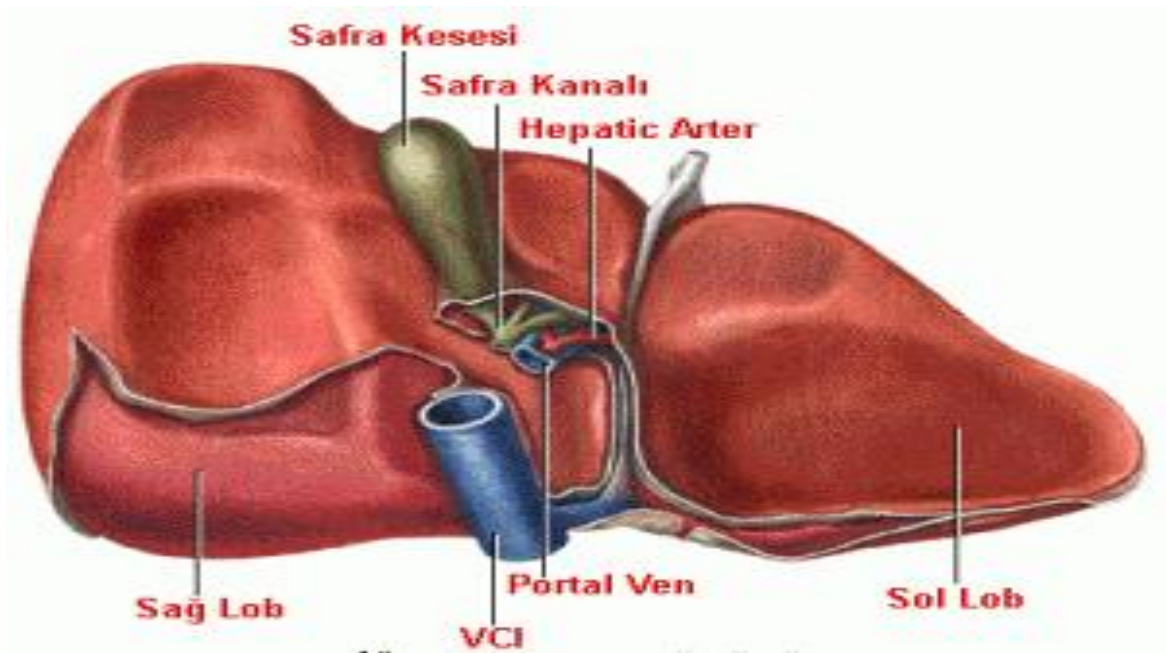
Karaciğerin yüzeyi kabaca diyafragmatik ve visseral olarak ikiye ayrılabilir. Diyafragmatik yüzey anteriorda karaciğerin alt ucundan başlayıp superiora doğru uzanır ve posteriora doğru devam eder. Visseral yüzeyde mide, duodenum, kolonun sağ fleksurası ve sağ böbreğin izleri bulunur. Arka bölümünde vena kava inferiora bitişik ve diyafram ile doğrudan temas halinde bulunan bir alan (area nuda) dışında üzeri Glisson kapsülü adı verilen periton ile kaplıdır. Bu yapı iki yaprağa ayrılarak diyaframa yapışır. Böylece ön ve arka koroner ligamanlar oluşur. Koroner ligamanlar sağ ve solda birleşerek sağ ve sol trianguler ligamanları oluştururlar. Koroner ligamanların önde birleşmesi ile falsiform ligaman oluşur. Falsiform ligaman içinde embriyolojik umbilikal ven kalıntısının oluşturduğu bağ, ligamentum teres hepatis bulunur (28,29).

Karaciğere giren ve çıkan majör yapıların (hepatik arter, portal ven, ana safra kanalı) bulunduğu bölgeye Latince kapı anlamına gelen porta hepatis denir. Karaciğerin visseral yüzünde hayali eğik bir 'H' harfinin orta kısmında kalır (Şekil 1). 'H' harfinin bir tarafını karaciğerin sol lobunu ikiye ayıran ligamentum teres ve ligamentum venozum hizasından geçen hayali çizgi oluştururken diğer tarafı da buna paralel safra kesesi yatağı ve vena kava inferior hizasından geçen hayali çizgi oluşturur (30).

Karaciğerin yüzeyinde makroskopik olarak göze çarpan tek fissür sol lobu ikiye ayıran portoumbilikal veya sol fissürdür. Diğer iki fissür olan sağ ve median fissür hepatik venlerin yerleşimine göre hizalanırlar ve cerrahi diseksiyon sırasında ortaya çıkarlar.

Karaciğerin arteriyel beslenmesinde; A.hepatika communis, turunkus çöliakus'dan çıkar, hepatoduodenal ligament boyunca yükselir ve hilusta sağ ve sol dallarına ayrılmadan önce arteria gastrika dekstra ve arteria gastroduodenalis'i verir ve daha sonra karaciğere girer. Bir dakikada karaciğere gelen 1500 ml kanın % 25'i a.hepatika ile % 75'i ise vena porta ile gelir. Vena porta içinde kapak bulunmayan bir damardır. Mide, ince ve kalın barsaklar, pankreas ve dalaktan gelen kanı karaciğere taşır. Vena mezenterika superior ile vena lienalis'in birleşmesinden oluşur. Vena mezenterika inferior genellikle v.lienalis'e drene olur. Karaciğer lobüllerindeki santral venlerin son ortak yolları hepatik venlerdir. Sol, sağ ve orta olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Orta hepatik ven, ana lobar fissür üzerindedir ve sol lobun medial segmenti ile sağ lobun anterior segmentinin alt kısımlarını drene eder. Sol hepatik ven, sol

lobun lateral segmentini, sağ hepatik ven ise sağ lobun posterior segmentini ve anterior segmentinin büyük bir kısmını drene eder. Orta hepatik ven, sol ve sağ hepatik ven ile birleşir ve vena kava inferior'a dökülür. Yüzeyel lenfatikler lobüllerin yüzeyel kısımlarından başlayıp kapsülün altından geçerek diafragma ve karaciğerin asıcı ligamentleri yoluyla posterior mediastene girer. Lobüllerin derin kısımlarından kaynaklanan lenfatikler hepatik venleri takip ederek vena kava inferior boyunca ilerler veya portal venlerle birlikte porta hepatis'e ulaşarak sisterna şiliye oradan da duktus torasikus'a drene olur. Karaciğer medulla spinalis'in T9-L1 segmentlerinden gelen sempatik; sağ ve sol vagustan gelen parasempatik liflerle innerve olur (31,32).



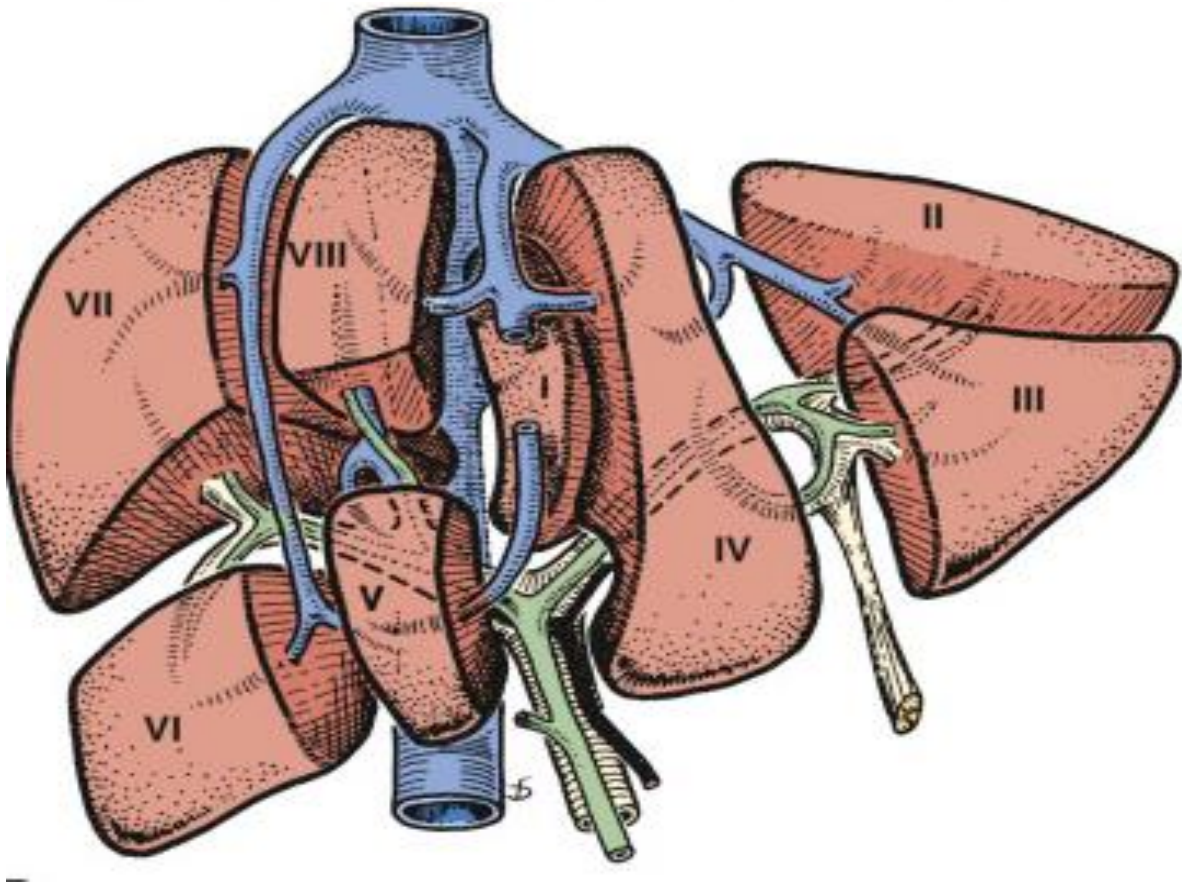
Şekil 1: Karaciğerin Visseral Yüzeyi

2.2 Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi ve Cerrahi Rezeksiyon

Milattan önceki yıllarda karaciğerin üzerindeki en bariz fissür olan sol fissürün karaciğeri ikiye ayırdığına inanılırken, modern tıbbın gelişimi ile karaciğerin fonksiyonel birimleri ve fonksiyonel anatomisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. 1888 yılında Rex tarafından karaciğerin iki eşit parçadan oluştuğu ve ortasının safra kesesi ve vena kavanın hizasından geçen çizgi olduğunu bildirmiş, 1897'de bu bulgular Cantlie tarafından da doğrulanmıştır (33). Bu hat daha sonra Cantlie çizgisi olarak tanımlanmıştır. Couinaud ve Healey hepatik arter, portal ven ve safra yollarının karaciğer içindeki intraparenkimal dağılımlarına göre karaciğeri bölümlere ayırmışlardır. Couinaud portal veni baz alırken, diğer araştırmacılar hepatik arter

ve safra yollarına göre bölümlere yapmışlardır. Couinaud hemi karaciğer, sektör ve segment terimlerini kullanırken, Healey lob, segment ve subsegment olarak bu bölümleri tarif etmiştir (Şekil 2).

Uluslararası Hepatopankreatobiliyer Cerrahi Derneği karaciğer cerrahisinde farklı terminoloji kullanılması nedeni ile oluşan karışıklıkları önlemek için 1998 yılında toplandı. 2000 yılında Avustralya'nın Brisbane kentinde yapılan kongrede onaylanan terminoloji literature Brisbane 2000 terminolojisi olarak geçti (34). Brisbane 2000 tebliğinde hepatik arter ve safra yollarının dağılımı temel alınmıştır ve ana alt bölüm "hemikaraciğer" ya da "karaciğer" olarak seçilirken, ikincil alt bölüm "sektör", üçüncül alt bölüm de "segment" olarak tanımlanmıştır (Şekil 3 ve 4).



Şekil 2: Karaciğer Segmenter Anatomik Görünümü

Anatomik isimlendirme	Couinaud segmenti	Cerrahi rezeksizyon	Diyagram (koyu renkli alan çıkarılmıştır)
Sağ yarım karaciğer ya da Sağ karaciğer	Sg 5-8 (± sg1)	Sağ hepatektomi ya da Sağ hemi hepatektomi (± segment 1)	
Sol yarım karaciğer ya da Sol karaciğer	Sg 2-4 (± sg1)	Sol hepatektomi ya da Sol hemi hepatektomi (± segment 1)	

Sınırlar ve damar akımı: Karaciğeri ikiye ayıran eksen safra kesesi yatağı ve vena kava inferior yatağı üzerinden geçen plandır.

Anatomik isimlendirme	Couinaud segmenti	Cerrahi rezeksizyon	Diyagram (koyu renkli alan çıkarılmıştır)
Sağ anterior seksiyon	Sg 5,8	Sağ anterior seksiyonektomi	
Sağ posterior seksiyon	Sg 6-7	Sağ posterior seksiyonektomi	
Sol medial seksiyon	Sg 4	Sol medial seksiyonektomi ya da Segmentektomi 4	
Sol lateral seksiyon	Sg 2,3	Sol lateral seksiyonektomi ya da Bisegmentektomi 2,3	

Şekil 3: Brisbane 2000 tebliğine göre karaciğer rezeksiyonlarının tanımlanması (I) (Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12(5):351–355)

Anatomik isimlendirme	Couinaud segmenti	Cerrahi rezeksizyon	Diyagram (koyu renkli alan çıkarılmıştır)
Segment 1-9	Segmentlerin herhangi biri	Segmentektomi (Segmentektomi 6)	
Komşu iki segment	Sg 1 den 9 a komşu iki segmenti	Bisegmentektomi (Bisegmentektomi 5,6)	

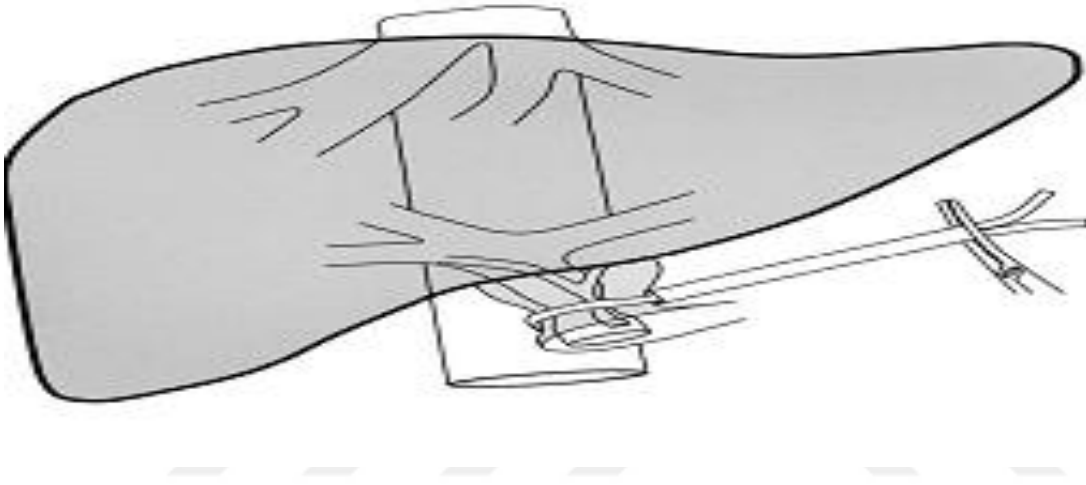
Karışıklığı önlemek amacıyla sg 1 ve 9 gösterilmemiştir. Üç segment ya da daha fazla rezeksyonlar multipl segmentektomi olarak ifade edilebilir.
(Sağ hemihepatektomi, segment 5-8 rezeksyonu olarak ifade edilebilir. Segmentler intersegmental planlar ile birbirinden ayrılırlar.

Sg 4-8 (± sg 1)	Sağ triseksiyonektomi ya da Genişletilmiş sağ hepatektomi ya da Genişletilmiş sağ hemihepatektomi (±sg 1)	
Sg 2,3,4,5,8 (±sg1)	Sol triseksiyonektomi ya da Genişletilmiş sol hepatektomi ya da Genişletilmiş sol hemihepatektomi (±sg 1)	

Şekil 4: Brisbane 2000 tebliğine göre karaciğer rezeksyonlarının tanımlanması (II) (Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12(5): 351–355)

2.3 Pringle Manevrası

PM; karaciğer cerrahisinde, kan kaybını önlemeye yönelik sıkça başvurulmuş bir yöntemdir. İlk kez 1908 yılında Britanyalı bir cerrah olan J.H. Pringle tarafından hepatoduodenal ligamentin geçici olarak klemplenmesi ile vasküler oklüzyonun ameliyat sırasında karaciğerden kan kaybını azalttığını göstermiştir (Şekil 5) (2). Üzerinden bir asra yakın zaman geçmesine rağmen PM, günümüzde karaciğer cerrahisinde kan kaybını önlemeye yönelik sıkça başvurulmuş bir yöntem olmaya devam etmektedir.



Şekil 5: Hepatik pedikül klempanı, Pringle manevrası (Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: Which technique Surg Clin N Am. 2004; 84: 563-585)

PM; karaciğer operasyonlarını kanama açısından güvenli hale getirir de, iskemi ve buna bağlı komplikasyonlar oklüzyon süresinin ne kadar uzatılacağı sorusunu gündeme getirmiştir (35-37). Önceleri karaciğerin iskemiye ancak 15-20 dakika tolere edebileceğine inanılırken, deneysel iskemi-reperfüzyon çalışmaları 60-120 dakika süreli oklüzyonun geçici etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda da bu sürenin hipotermik koşullarda 90 dakikaya kadar uzayabileceği gösterilmiştir (38,39). Buna rağmen pratikte en fazla 15-20 dakika oklüzyon yapılmaktadır.

Huguet ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmalarda, karaciğerin daha uzun iskemik süreleri tolere edebileceği kanıtlandıktan sonra, bu alanda yapılan araştırmalar giderek yoğunlaşmış ve günümüzde sirotik bir karaciğer 30 dakikalık iskemiye rahatlıkla tolere edebilirken, normal bir karaciğerde bu süre 60 dakikayı bulmaktadır. Hepatik pedikülün 90 dakikaya kadar ulaşan

sürekli oklüzyonunu bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bunlarda geçici hepatik yetmezlik ve ensefalopati gibi majör komplikasyonların geliştiği gözlenmiştir (40-42).

Çetin ve ark. karaciğer rezeksiyonu yaptıkları hastalarda 15' er dakikalık oklüzyonlara 5' er dakika ara verdiklerini, güvenli oklüzyon süresinin sirotik hastalarda 30 dakika, nonsirotik hastalarda 60 dakika bulduklarını açıklamışlardır (35).

PM ile oluşan kan kaybı ve kan transfüzyon gereksinimi azalmış olsa da sistemik hemodinamik değişiklikler yanında karaciğerde iskemi, intestinal bakteri translokasyonu ve endotoksemi meydana gelmektedir (43).

2.4 Pringle Manevrasıyla Oluşan Hemodinamik Değişiklikler

Portal triadın klemplenmesi ile beraber kalbe olan venöz dönüş azalmakta, santral venöz basınç düşmektedir. Kan basıncının düşmesi sempatoadrenerjik uyarıma ve periferik vasküler rezistansın artmasına yol açmaktadır (44). Portal triadın klemplenmesi aynı zamanda kanın splanknik alanda göllenmesine ve intestinal venöz konjesyona yol açmaktadır. İskeminin ilerleyen sürecinde meydana gelen venöz staza bağlı olarak proenflamatuvar sitokinler aktive olmakta, azalan perfüzyonla birlikte iskemik kalan barsaklarda mukozal duvar bütünlüğü bozularak bakteriyel translokasyon meydana gelmektedir (43).

2.5 İntestinal Bakteriyel Translokasyon

Wolocochow ilk defa 1966'da "Bakteriyel translokasyon" terimini kullanmıştır. Barsağın anaerobik florasının potansiyel patojen bakterilerin kolonizasyonunu ve enfeksiyon oluşmasını önlediğini ilk kez Van der Waiz göstermiştir. Aynı araştırmacı özellikle anaerob basilleri içeren floranın, koruyucu rolünü kolonizasyon direnci olarak tanımladı. Earl ve ark. yaptıkları sıçan çalışmalarında E.coli, Proteus, Enterobakter gibi fakültatif anareob bakterilerin, daha yüksek bakteriyemi yapma insidansına sahipken, zorunlu anaerobların yok denecek kadar az bakteriyel translokasyona neden olduklarını tespit ettiler. Bakterilerin dışında endotoksin ve fungusların da aynı yolu izledikleri gösterilmiştir. Krause gönüllü olarak Candida Albicans içen insanlarda Candida'nın bakteriyel translokasyon oluşturduğunu gösterdi. Rush şokla acile gelen travma hastalarında organ perforasyonu olmadan bakteriyemi veya endotoksemi olduğunu belirledi. Marshall ve ark. multiorgan yetmezlikli hastaların üst gastrointestinal sisteminde bulunan mikroorganizmaların ciddi enfeksiyonlara kaynak oluşturduğunu gösterdi (45).

Bakteri ve bakteriyel ürünlerin (endotoksinler), barsak lümeninden mezenterik lenf nodları ya da diğer ekstraintestinal organ ve bölgelere göçü olarak tanımlanan bakteriyel translokasyon, bozulan konakçı florasının varlığında, enflamatuvar yanıt gelişimine ve enfeksiyona yol açmaktadır. Bu geçiş normal şartlarda gerçekleşmemektedir. Yanık, açlık, mekanik intestinal obstrüksiyon, cerrahi travma, safra yolu tıkanıklığı, şok, immün sistem yetersizliği, radyasyon gibi durumlarda bağırsak bariyer fonksiyonunun ve mukozal bütünlüğünün bozulması, bakterilerin absorpsiyonunu artırarak bağırsak dışına çıkmasına ve sistemik dolaşıma ulaşmasına neden olmaktadır (46).

Sedman ve ark. insanlarda bakteriyel translokasyon sıklığını ve translokasyona yatkınlığı artıran faktörleri tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmada, genel cerrahi hastalarında bakteriyel translokasyon sıklığının % 10,3 olduğunu ve en sık distal intestinal obstrüksiyon ve inflamatuvar barsak hastalıklarında riskin arttığı, hem aerop hem de anaeroplara transloke olabileceği bildirilmiştir.

2.5.1 Barsak Florası

Normal barsak florası ve vücudun herhangi bir bölümündeki normal flora, patojen mikroorganizmaların yerleşimine ve yayılımına karşı koruyucu rol oynar. Normal barsak florasında sayıları 100-400 arasında değişen anaerop bakteri türü bulunduğu bildirilmiştir (44). Barsak florasındaki aerop mikroorganizmaların anaeroplara oranı 1/1000'dir. Barsak normal florasında bulunan anaerop bakterilerin içinde patojen olmayanların yanısıra insanda hastalık etkeni olabilecek anaerop türleri de vardır. Bifidobacterium türleri ve Bacteroides fragilis'in 1 gr dışkıdaki miktarı 10^{10} - 10^{11} kadardır. Buna karşın aerop bakterilerden enterobakterilerin sayısı 10^6 - 10^7 dir. İnce barsağın mideye yakın bölgesinde anaerop bakteri sayısı azalır. Jejunumda az sayıda anaerop çomak şeklindeki bakteriler bulunursa da, bu bölgenin florasını maya, laktobasil, alfa-hemolitik streptokok gibi fakültatif anaerop gram (+) mikroorganizmalar oluşturur. Jejunumdan ileuma doğru ilerledikçe mikroorganizmaların tür ve sayılarında artış görülür. İleumun başlangıcında anaerop ve aerop organizmalar eşit sayıdadır. Normal barsak florasının büyük bir kısmını anaerop bakteriler oluşturmaktadır (44).

2.5.2 Bakteriyel Translokasyon Mekanizması

Normal flora bakterilerinin barsak lümeninden ayrılarak barsak dışına çıkabileceği bilinmektedir. Barsak mikroflorasının aşırı çoğalması, mukoza bariyerinin bozulması ve

konağın immünolojik durumu bakteri translokasyonu mekanizmasındaki başlıca etkileyici faktörlerdir. Normal barsak florası anaerobik mikroflora, patojen mikroorganizmaların barsakta kolonizasyonunu ve translokasyonunu kontrol eder. Bu olaya kolonizasyon direnci de denilmektedir (44). Epitelin apikal yüzündeki villuslar anaerobik bakterilerden oluşan biofilm ile örtülü mukus tabakası ile çevrelenmiştir. Bu başlıca enterobakterler olmak üzere aerobik gram (-) enterik basillerin aşırı çoğalmasını sınırlar ve enterositlere yapışmayı önler. Enterik aerobik gram (-) bakterilerin artışı veya anaerobik mikrofloranın azalması bakteriyel translokasyona eğilimi artırır (47). Gastrik asidite, pankreotobilyer sekresyon, intestinal immünolojik faktörler, intestinal epitelyal hücreler, intestinal kan akımı ve intestinal peristaltizm barsağın mikrobiyolojik dengesini koruyan endojen faktörlerdir (48).

Escherichia coli (E. coli), *Klebsiella pneumonia* (K.pneumonia) ve diğer enterobakterler, *Pseudomonas aeroginoza* (P.aeroginoza), enterokok, laktobasiller, stafilokok cinsi bakteriler en sık translokasyona uğrayan bakterilerdir. O'Boyle ve ark. yaptığı bir çalışmada insanlarda barsaklardan en fazla translokasyona uğrayan bakterinin, E. Coli olduğu belirtilmiştir (44).

Translokasyona uğrayan bakteriler intrasellüler patojenlerdir. Fagositoza direnç gösterirler. Lökositlerin içinde çoğalabilirler ve lökositlerin dışında da canlı kalabilirler. Anaerob bakteriler nadiren translokasyona neden olurlar. Bu anaerobların mukozada kolonize olarak epitelyuma bağlanmaması ya da epitele bağlansalar bile fagositoza daha dirençli olmaları ile açıklanmaktadır (49).

Bakteriyel translokasyon oluşması için çeşitli fizyolojik mekanizmaların zarara uğraması gerekmektedir:

- 1- Barsağın patojen olmayan anaerobik mikroorganizmalarca kolonizasyonu diğer bakterilerin mukozaya bağlanmasını önler ve bakteriyel çoğalmayı azaltır. Antibiyotik kullanımı, intestinal staz ve beslenme değişikliği sonucu barsak florasının içeriğinde değişiklikler olur ve translokasyon ile sonuçlanır (50).
- 2- Barsak mukoza ve mukus tabakası normalde bariyer olarak yeterlidir. Enterositlere direkt hasar veya intestinal kan akımının azalması, hemorajik şok ve termal yaralanma ya da total paranteral nütrisyon esnasında barsak mukozasında atrofi oluşması durumlarında bu bariyer geçirgen hale gelebilir (50).
- 3- İmmun sistemin deprese olduğu durumlarda bakteriler fagositozdan kaçarak transloke olabilirler (51).

- 4- Çeşitli kemoterapötik ilaçlar ve steroidler tranlokasyonu artırır. Atimik farelerde mezenter lenf düğümüne %50 translokasyon olduğu gösterilmiştir. Bu da T lenfositlerin translokasyonda önleyici rol aldığını göstermektedir (50,51).

İntestinal mukozal bariyer, mikroorganizmaların penetrasyonuna karşı hem fiziksel hem de sekretuar savunma özelliklerine sahiptir. Mukoza epiteli, en önemli bariyerdir. Epitelyal goblet hücrelerinden lümene sekrete edilen visköz müsinöz salgı, mikrovillus membranı ile bakteri arasındaki teması engellemektedir. Barsak peristaltizmiyle sağlanan transit ve immünglobülin A 'dan zengin mukozal sekresyonlar, patojen bakterilerin barsak yüzey epiteline yapışmasını önler. Barsak mukozal immün sistemi, vücudun en büyük immunolojik organıdır ve barsak lenfoid dokusu, T ve B lenfositler, makrofajlar, paneth ve M hücreleri ve peyer plaklarından oluşmaktadır (52,53).

Safra, barsak lümeninden bakteri ve endotoksinleri bağlayarak deterjan benzeri, emilimi güç kompleksler meydana getirir. Safra, aynı zamanda immünglobülin A'dan zengin, bakteriostatik özellik taşımaktadır. Safra yapısında bulunan kolesterol intestinal mukozanın tamiri için gereklidir. Tıkanma sarılıklı hayvan deneylerinde, barsağa safra akışının kesilmesi bakteriyel translokasyona neden olduğu gösterilmiştir (54-57).

Hepatosplanknik alan, vücut kan hacminin %20-35' ini barındırmaktadır. Yanık, travma, şok gibi aşırı kan ve sıvı kaybıyla seyreden hipovolemik durumlarda, beyin, kalp ve böbreklerin yaşamsal önemi nedeniyle vücut, splanknik alandaki kanın önemli kısmını bu organlara kaydırmaktadır. Sempatik reseptörlerden zengin olan splanknik alan, hipotansiyon düzelene kadar sempatoadrenerjik uyarımın etkisi altında vazokonstriksiyona bağlı hipoksik kalmaktadır. Süreç uzadıkça mukozal iskemi ve harabiyet, barsak duvar bütünlüğünde bozulmaya ve bakteri translokasyonuna yol açmaktadır.

PM' de, portal oklüzyonla venöz kan, splanknik alanda birikmektedir. Venöz staza bağlı oluşan perfüzyon bozukluğu, mukozal harabiyetle birlikte bakteriyel translokasyona, serbest oksijen radikalleri oluşumuna ve enflamatuar sitokin salınımına neden olmaktadır (58).

2.6 İmmünonütrisyon ve Bakteriyel Translokasyon

Gastrointestinal sistem(GİS); sindirim ve absorbsiyon dışında, enfeksiyöz ajanlara ve toksinlere karşı bir savunma organı olarak da görev yapar. Bu görev immünolojik ve nonimmünolojik bazı bariyer mekanizmaların bütünlüğü ile sürdürülür. Nonimmünolojik savunma; tükürük sekresyonu, mide asiditesi, safra tuzları, peristaltizm ve intestinal mikroflora

tarafından oluşturulur. Ayrıca barsak epitelyum hücreleri ve mukus mekanik bir bariyer yapar (59). İmmünolojik savunma barsakla bağlantılı lenf dokusu tarafından düzenlenir. Vücudun immünolojik kitlesinin ortalama %50'sinin gastrointestinal kanalda yer aldığı ve vücutta üretilen immünglobulinin %80' inin sekretuar immünglobulin A olarak barsak mukozasından salgılandığı tahmin edilmektedir (60). İmmünglobulin A bakterileri, virüsleri ve toksinleri mûsin tabakası içinde bağlayarak vücudun epitelyum yüzeylerini kaplayan bakteriler ile dolaşım sistemi arasında immünolojik savunmayı üstlenir (61).

Bağırsaklar vücudun en büyük immünolojik organıdır ve mukozal bütünlük bu immünolojik fonksiyonda en önemli rolü oynar. Yanık, hemorajik şok, barsak tıkanması, radyasyon ve total parenteral nütrisyon desteğinin uzaması gibi durumlarda mukoza bariyeri yıkılır ve intestinal patojenlerin translokasyonu başlar. Epitel hücre tabakası, doğal flora veya intestinal immün sistemden birindeki bozulma, mukozal defansın yıkılmasına neden olabilir (62). Mukoza bütünlüğünün bozulması, bakteriyel çoğalma ve immün sistem harabiyeti, bakteriyel translokasyona neden olur. Bu nedenle GİS bütünlüğü korunması, normal bakteri florasının devamı sağlanması ve immün sistemin desteklenmesiyle translokasyon oranı düşürülebilir (63).

Bakterilerin sindirim kanalı dışına çıkmasını önlemek amacıyla erken enteral beslenme kavramı birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterilmiştir. Andrasgy ve ark. enteral beslenmenin barsak mukozasını stres ülserinden koruduğunu göstermişlerdir. Sado ve ark. deneysel bir çalışmada, artmış katabolik hormonların etkisinden barsak mukoza bütünlüğünü korumada enteral beslenmenin parenteral beslenmeden daha avantajlı olduğunu saptamışlardır. Gianotti ve ark. yanık hasarı oluşturdukları deneklere enteral diyet ve ringer laktat vererek, enteral beslenmenin sistemik canlı bakteri yükünü azalttığı sonucuna varmışlardır. Enteral beslenme solüsyonlarının bakteriyel translokasyonu ve dolayısıyla infektif komplikasyonları azalttığına dair çalışmalar da mevcuttur (64).

İmmünonütrisyon; gerek immün sistem aktivasyonunun modülasyonu, gerekse besin öğelerinin normal diyetle olduğundan daha fazla verilmesi ile immün sistem aktivasyonunun sonuçları olarak tarif edilebilir (65). İmmün fonksiyonları modüle eden besin öğelerine de immünonütrientler denilmektedir. Son yıllarda intestinal bakterial translokasyonu önlemeye yönelik enteral immünonutrientlerin (glutamin, arjinin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidler) kullanımı ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

Glutamin, beş karbonlu bir aminoasit olup, dolaşımdaki serbest aminoasitlerin çok büyük bir kısmını oluşturur. Vücuttaki en önemli enerji kaynağıdır ve plazma aminoasit

havuzunun %20'sini, iskelet kası aminoasit havuzunun da %60'ını oluşturur (66). Vücutta sentez edilebildiğinden nonesansiyel bir aminoasit olarak bilinmesine karşın katabolik durumlarda olduğu gibi belli koşullarda esansiyel özellik kazanabilen bir aminoasittir.

Enterosit, lenfosit ve fibroblastlarda enerji maddesi olarak kullanılır (67). Grant ve ark. çalışmalarında glutaminin enterositler için en önemli enerji kaynağı olduğunu, mukozal bütünlüğü koruyarak endotoksemi ve translokasyon oranlarını azalttığını bildirmişlerdir. Lenfositler ve makrofajlar çoğalmak için glutamine gereksinim duyarlar (67). Glutamin bağırsak mukozasında protein sentezini artırır. Sekretuar Immünglobülin A seviyesini ve mün üretimini artırışı ile intestinal mukozal yüzeyel bakteri adezyonunu azaltır. Villuslarda atrofiyi önler böylece de bakteriyel translokasyona engel olur (68, 69).

Yapılan çalışmalar, kritik hastalık ve travma sonrası glutaminin hücrel koruyucu mekanizmaları harekete geçirmede, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde ve organ zedelenmesinin önlenmesinde yaşamsal rol oynadığına işaret etmektedir. Glutamin, hücre içi sinyal yollarını uyarmakta, hücre içi sinyal iletimi ile ilgili genlerin ekspresyonunu, apoptoz ve metabolizmayı düzenlemektedir (66).

Deneysel hayvan modellerinde cerrahi sonrası enfeksiyon geliştirildiğinde erken glutamin desteğinin hiperinflamatuvar yanıtı ve yoğun sitokin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Özellikle IL-6 ve TNF- α yanıtı baskılanmaktadır. Glutamin, immün hücre düzenlenmesinde de etkilidir. Lenfosit ve makrofajlar glutamini yüksek bir hızda metabolize eder. Lenfosit ve makrofajlar aktive olduğunda yapıtaş olan pürin ve pirimidinlerin sentezi için glutamine gereksinim vardır (66).

Glutamin desteği total parenteral nutrisyona bağlı bağırsak mukoza atrofi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı bağırsak mukoza zedelenmesini önler (70). Zeigler ve ark. kemik iliği nakli yapılmış 45 hastada glutaminle desteklenmiş total parenteral beslenmenin, enfeksiyon oranını azalttığı ve hastanede kalma süresini kısalttığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise; glutaminle zenginleştirilmiş enteral beslenmenin çoklu travması olan hastalarda pnömoni, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis oranını azalttığı saptanmıştır (71).

Arjinin, glutamin gibi aslında nonesansiyel bir aminoasit olmasına rağmen, stres durumlarında esansiyel hale gelebilir. Nitrik oksit ve kreatin sentezinde prekürsör; büyüme hormonu salınımı için uyarıcı olması dolayısı ile arjinin beslenme ve metabolizmanın önemli bir bileşenidir. Büyüme, hastalık ve metabolik stres gibi dönemlerde endojen sentez gereksinimleri karşılayamaz ve dışarıdan destek verilmesi gerekir (70).

Arjinin immün yanıtı, fagositozu düzenler ve T hücre işlevlerini güçlendirir. Cerrahi girişim ve travmalar sonrası T hücre aracılı immünite baskılanmasının arjinin desteği ile

geriye dönüşü kolaylaşmakta ve yara iyileşmesi de hızlanmaktadır (72). Arjininin makrofajların tümör sitotoksitesini, T hücre proliferasyonunu, natural killer hücre sitotoksitesini ve bu hücrelerden lenfokin serbestlenmesini arttırdığı gösterilmiştir (73).

Omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar etki gösterir (74). İnsanlar tüm gerekli yağ asitlerini sentez edebilirken omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini sentez edemez ve besinlerle alınması gerekir. Omega-3 yağ asidi alımı ile immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlendiği gösterilmiştir (66).

Genel olarak omega-3 yağ asitleri inflamatuvar sitokinleri ve adhezyon moleküllerini azaltır, böylece inflamatuvar ve vasküler yanıtları baskılar (75). Omega-3 yağ asidi desteği otoimmün hastalıkları baskılamakta ve T lenfositlerden IL-2 yapımını azaltmaktadır (76). Omega-3 yağ asidi desteğinin mortaliteyi önemli ölçüde düşürdüğü, ventilatörde kalma süresini kısalttığı ve hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir (77).

Nükleotidler DNA ve RNA'nın yapı taşlarıdır. Yeterli miktarda nükleotid sentezi için pürin ve pirimidinler gereklidir. Besinlerle yeterince nükleotid alınamazsa gastrointestinal sistem mukoza hücreleri, lenfositler ve makrofajlar gibi hızlı çoğalan hücrelerin çoğalma hızı düşer. Nükleotid desteği antikor yanıtını artırır, zedelenmiş bağırsak mukozasının onarımına ve bağırsaklardan demir emilimine yardımcı olur (70).

Cerrahi girişim bulunan kanserli hastalara nükleotid desteğinin doğal öldürücü hücre sitotoksitesini ve hastalıksız olarak geçirilen dönemi artırdığı gösterilmiştir (78). Yapılan çeşitli çalışmalarda, major abdominal cerrahi uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif uygulanan immünonütrisyondan immün yanıtı arttırdığı ve postoperatif septik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (79, 80). İmmünonütrisyondan preoperatif ve perioperatif kullanımını karşılaştıran çalışmalarda klinik sonuçlar açısından fark saptanmamıştır (81). Bununla birlikte Amerikan Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği; travma hastaları ile major abdominal cerrahi geçirecek kanser hastalarında preoperatif dönemde 5-7 gün, postoperatif dönemde genellikle 7 gün immünonütrisyon kullanılmasını önermektedir (82). Postoperatif dönemde 8 haftalık nütrisyonel desteğin taburcu olan hastalarda yaşam kalitesini yükselttiğini ve nütrisyonel parametreleri çok daha erken düzelttiğini göstermiştir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Ön Hazırlık ve Grupların Oluşturulması

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi (DETAB) laboratuvarında yetiştirilen, NIHPGC (National Institutes of Health Publication Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) standartlarına uygun olarak sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık – karanlık siklusunda rat yemi, su ve immunonutrisyon desteği ile beslenen toplam 40 adet erkek Wistar rat türü denek olarak kullanıldı.

Deneyle için planlanan cerrahi girişimler yine DETAB laboratuvarında yapılırken, mikrobiyolojik incelemeler Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışma; Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı'nın desteği ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Bu çalışmada 40 adet rat rastgele örnekleme yöntemi ile her grupta 10 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

GRUPLAR:

Grup 1 (G1): Laparotomi + 60 dakika sonra relaparotomi + kan ve doku örnekleme

Grup 2 (G2): Laparotomi + 30 dakika PM + 30 dakika sonra relaparotomi + kan ve doku örnekleme

Grup 3 (G3): Cerrahiden 5 (beş) gün önceden başlamak üzere oral 1g/kg/gün aminoasit olacak şekilde enteral immunonutrisyon (Impact Glutamin Nestle Health Science) desteği verilmesi + laparotomi + 30 dakika PM + 30 dakika sonra relaparotomi + kan ve doku örnekleme

Grup 4 (G4): Cerrahiden 5 (beş) gün önceden başlamak üzere oral 1g/kg/gün aminoasit olacak şekilde enteral immunonutrisyon (Impact Glutamin Nestle Health Science) desteği verilmesi + laparotomi + 60 dakika sonra relaparotomi + kan ve doku örnekleme

3.2 Yöntem

3.2.1 Preoperatif Beslenme

Tüm gruplar özelliklerine göre 5 gün boyunca beslendi. G1 ve G2 normal rat yemi ve su ile, G3 ve G4 1g/kg /gün aminoasit olacak şekilde enteral nütrisyon desteği (%22 protein, %51 karbonhidrat, % 24 yağdan oluşan, ayrıca içeriğinde L-Arginine 14 g/L, L-glutamine 10 g/L içeren) sağlanarak pediatrik orogastrik beslenme sondası ile beslendi (Tablo1).

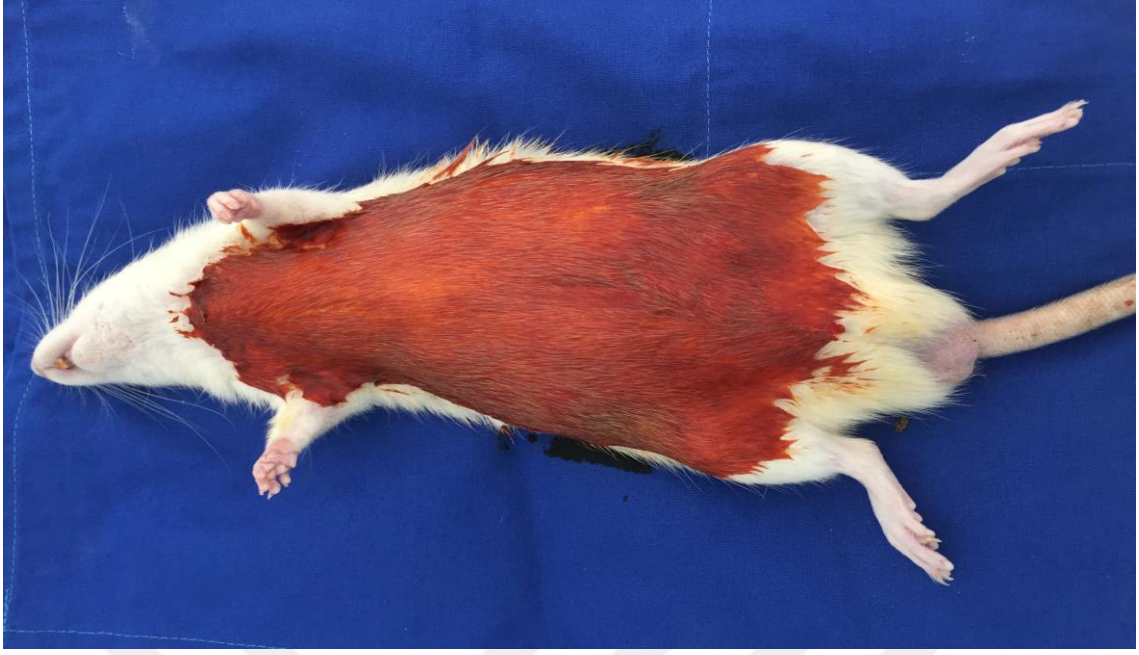
Tablo 1: Enteral n trisy n desteğinin (İmpact Glutamin) içeriği

Protein	31.5 gr/500ml (süt proteini ve arjinin)
Karbonhidrat	72.5gr/500ml (temel olarak polisakkarit)
Yağ	15gr/500ml (%9 balık yağı, %6 linoleik asit)
Vitamin ve Mineraller	Günlük alınması gereken vitamin ve mineraller (mg/100ml) (Na 107, K 150, Ca 80, Mg 23, P 72, Cl 120, Fe 1.2, Zn 1.5)
Özel içerik	Arjinin (7.0gr/500ml), Omega 3 yağ asitleri (1.5gr/500ml), RNA (0.5gr/500ml), Lifler (7gr/500ml), Glutamin (5gr/500ml)
Kalori yoğunluğu	1 ml = 1.1 kcal 500 ml = 550 kcal
Osmolarite	390 mOsm/l

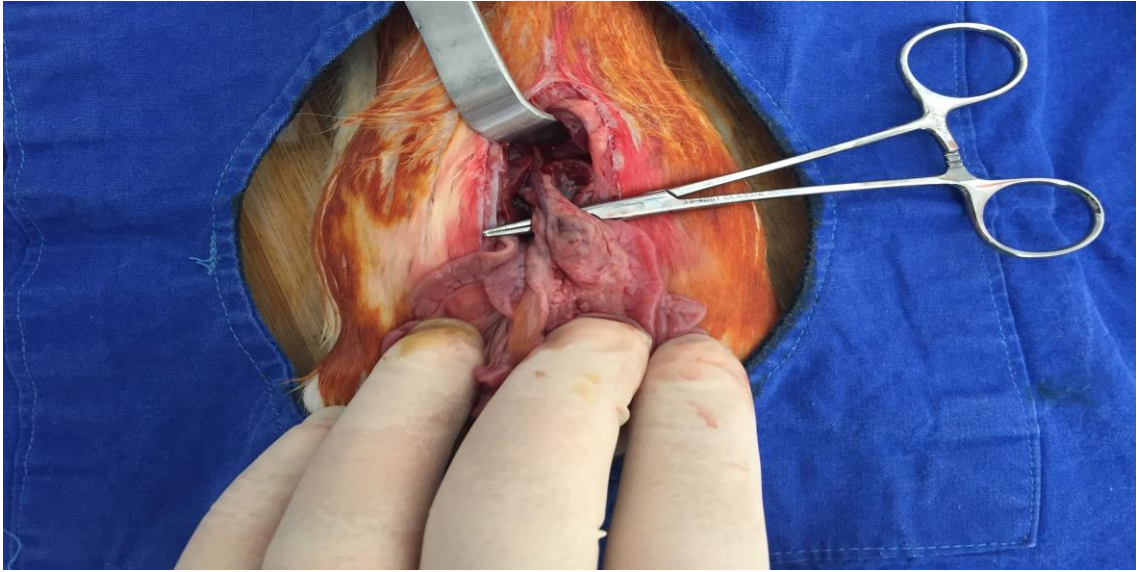
3.2.2 Cerrahi Prosedür

5. gün sonunda standart laboratuvar koşullarında tutulan tüm denekler operasyon günü a  bırakılırken su serbest bırakıldı. Tüm gruptaki deneklere intramusküler 100 mg/kg ketamin hidroklorid ve 10 mg/ kg ksiazin hidroklorid kombinasyon uygulanarak anestezisi sağlandı.

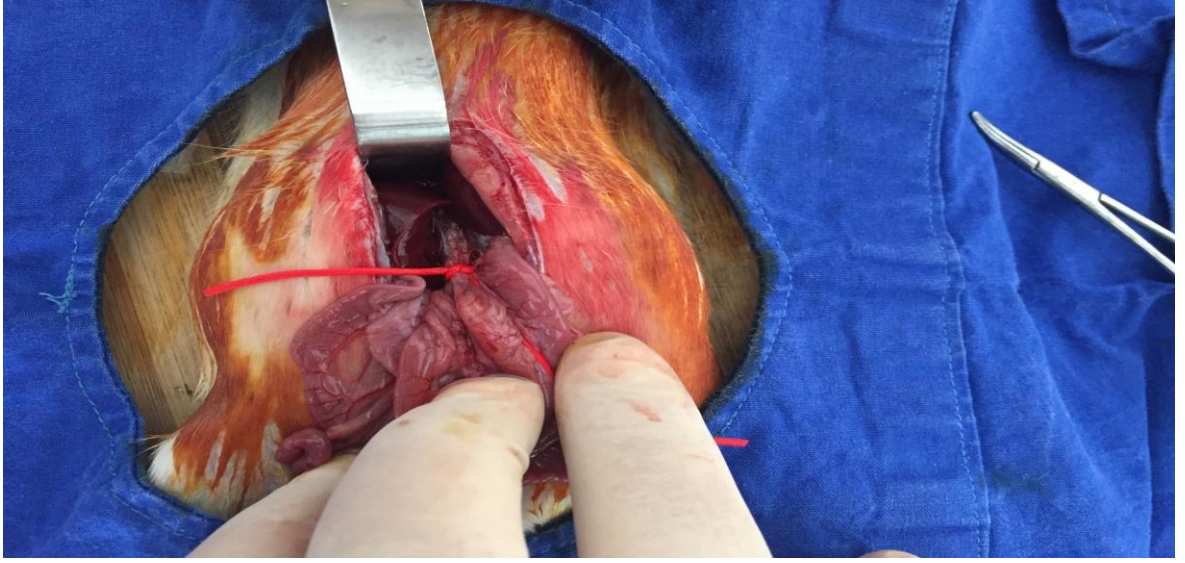
Anestezi sonrası ratlar dört ekstremiteden kesim tahtasına tespit edilerek karın ön duvarları povidon- iyot ile temizlendikten sonra standart olarak 2 cm üst abdomen insizyon ile batın explore edilerek Hepatoduodenal ligaman serbestlendikten sonra G2 ve G3' e 30 dakika pringle manevrası uygulandı. 30 dakika sonunda reperfüzyon sağlanarak batın 3/0 vicril ile kapatıldı (6) (Resim 1, 2 ve 3).



Resim 1: Anestezi sonrası karın ön duvarları povidon- iyot ile temizlenen bir rat



Resim 2: Diseksiyon ile hepatoduodenal ligamentin ortaya konulması

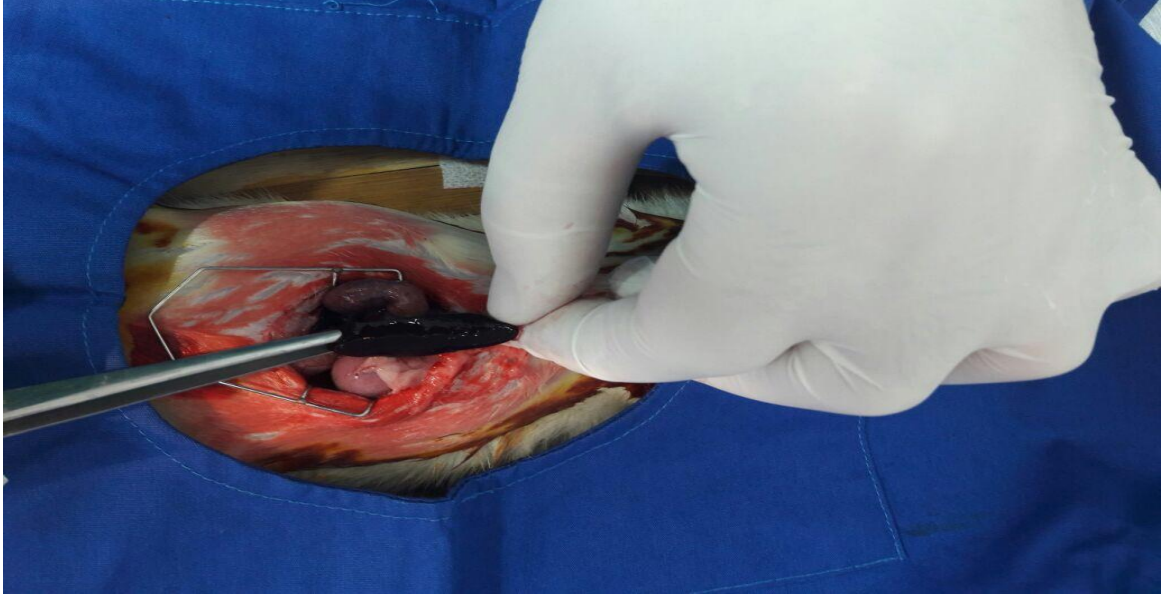


Resim 3: Pringle Manevrası

30 dakika sonra relaparotomi yapılarak, portal venden 2 ml kan alındı (Resim 4). Ayrıca dalak ve terminal ileum mezenterinden lenf nodları rezeke edildi (Resim 5).



Resim 4: Portal venden kan alınması



Resim 5: Laparotomi sonrası dalak ve lenf nodlarının eksizyonu

Rezeke edilen dalak steril şartlarda tartıldı. Alınan kan örneği pediatrik kültür şişelerine inokule edildi. Aynı şekilde dalak ve mezenterik lenf nodları ezilerek Brain Heart Infusion (BHI) besiyerine inokule edildi.

G1 ve G4' e cerrahi prosedür olarak sadece laparotomi ve 60 dakika sonra relaparotomi yapıldı ve yukarıda bahsedildiği gibi kan ve doku örnekleri alındı. İşlemler sonrasında ratlar kardiyak kesi ile sakrifiye edildi.

3.3 Mikrobiyolojik Analiz

Çalışmaya ait mikrobiyolojik analizler Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Mikrobiyolojik analizde; ince bağırsak mezosundan alınan doku örnekleri 2 ml Brain Heart Infusion Broth (RTA Laboratuarları, Türkiye) içeren steril tüplere alındı. Homojenize edildikten sonra kalitatif değerlendirilmek üzere direkt ekim ve kantitatif değerlendirmek üzere 100 µl alınarak %5 Koyun Kanlı Agar (RTA Laboratuarları, Türkiye) ve Eosine Metilen Blue Agara (RTA Laboratuarları, Türkiye) inoküle edildikten sonra plaklar 24 saat 37 °C' de inkübe edildi. Üreme olmayan plakların inkübasyonu 48 saate uzatıldı. Dalaktan alınan doku örnekleri 2 ml Brain Heart Infusion Broth (RTA Laboratuarları, Türkiye) içeren steril tüplere alındı. Homojinize edildikten sonra kalitatif değerlendirilmek üzere direkt ekim ve kantitatif değerlendirmek üzere 100 µl alınarak %5 Koyun Kanlı Agar (RTA Laboratuarları, Türkiye) ve Eosine Metilen Blue Agara (RTA Laboratuarları, Türkiye) inoküle edildikten sonra plaklar 24 saat 37 °C'de

inkübe edildi. Üreme olmayan plakların inkübasyonu 48 saate uzatıldı. Portal venden alınan 2ml kan örnekleri BacT/ALERT ®3D (bioMERIEUX, Fransa) kan kültür şişelerine inoküle edildikten sonra BacT/ALERT ®3D (bioMERIEUX, Fransa) otomatize kan kültür cihazında inkübe edildi.

Üreyen mikroorganizmalar VITEK®2Compact (bioMERIEUX, Fransa) otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazında identifiye edildi.

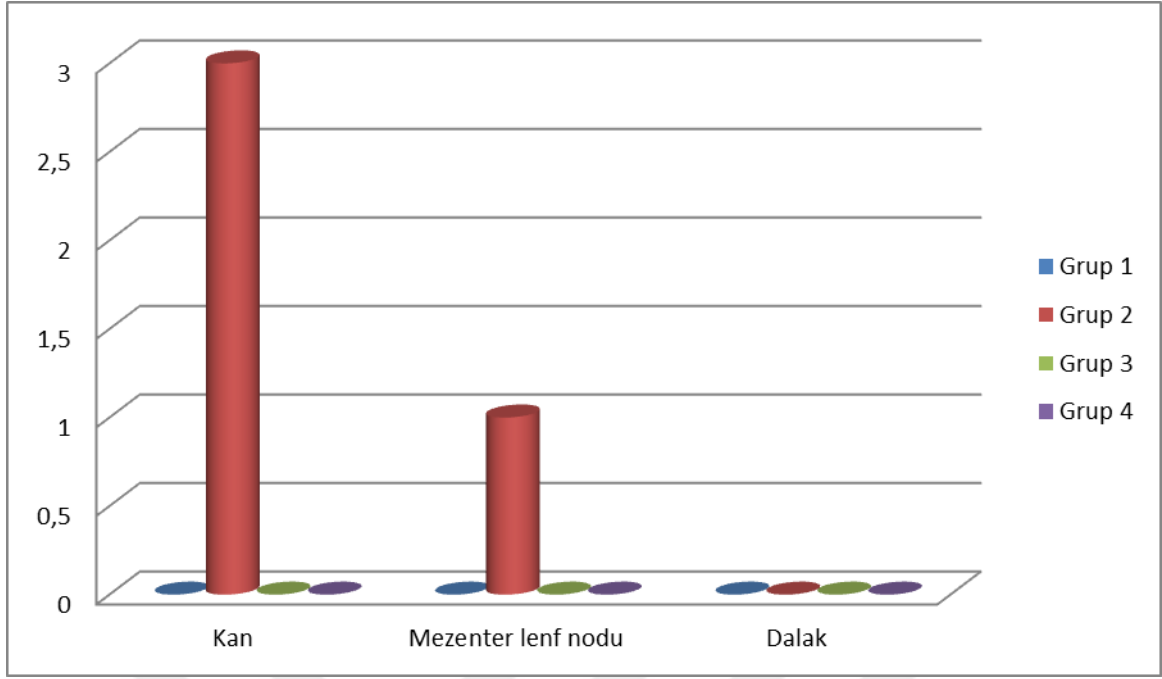
3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Monte Carlo Ki kare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney süresince tüm ratlar uygulanan girişimi tolere etti, hiçbir rat öngörülen süre içinde kaybedilmedi ve çalışma dışı bırakılmadı. PM uygulanan tüm ratlarda, portal triad oklüzyonundan kısa bir süre sonra dalakta büyüme ve konjesyon, barsaklarda konjesyon ve ödem, mezenterik venlerde konjesyon ve mezenterik lenf nodlarında büyüme olduğu gözlemlendi.

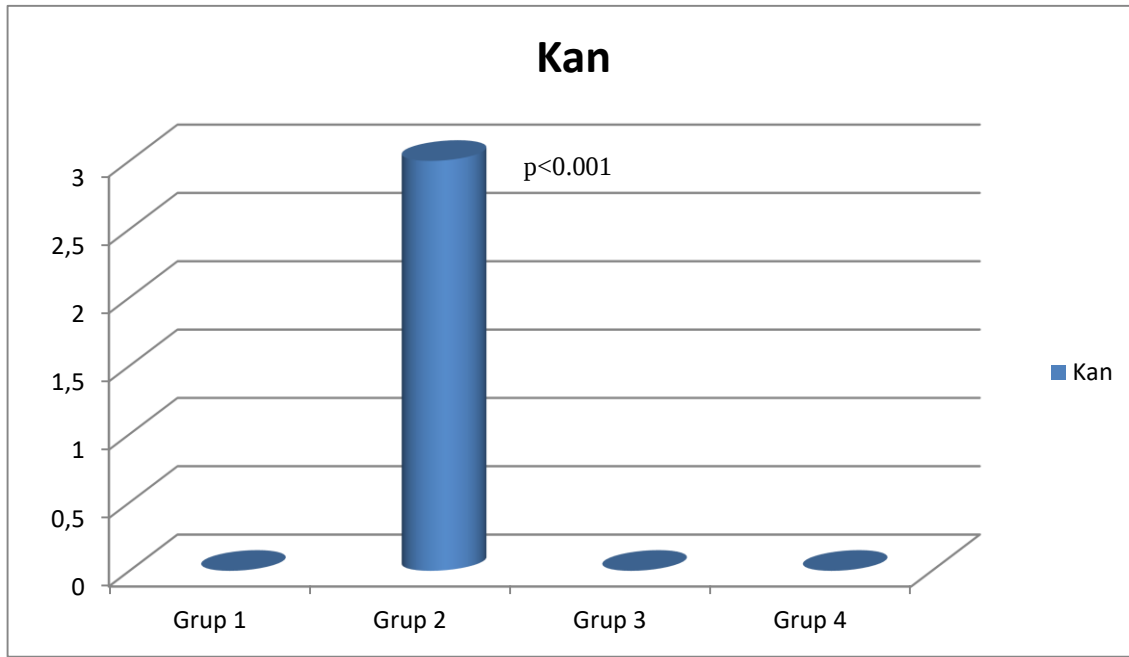
Tüm gruplardaki üremelerin toplu değerlendirilmesi Şekil 6' de gösterilmiştir. Portal venden elde edilen kan, mezenter lenf nodu ve dalak doku örneklerinde üreme araştırıldı.



Şekil 6: Kültürlerde üreme sayıları

4.1 Kanda Üreme

Kan kültürlerinde üreme, G2’de 3 örnekte (%30) tespit edilirken; G1, G3 ve G4’te üreme tespit edilmedi. Tüm grupların istatistiksel analizinde, G2’ de; kan kültüründe üreme diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$) (Şekil 7). Kan kültürlerindeki tüm üremeler inokülasyondan sonraki ilk 48 saat içinde gerçekleşti. G2’de portal ven kan kültüründe; iki örnekte *Enterococcus Faecalis*, bir örnekte ise *Leuconostoc pseudomesenteroides* üredi (Tablo 2).



Şekil 7: Kan kültürlerinde üreme sayıları

Tablo 2: Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizma türlerinin dağılımı

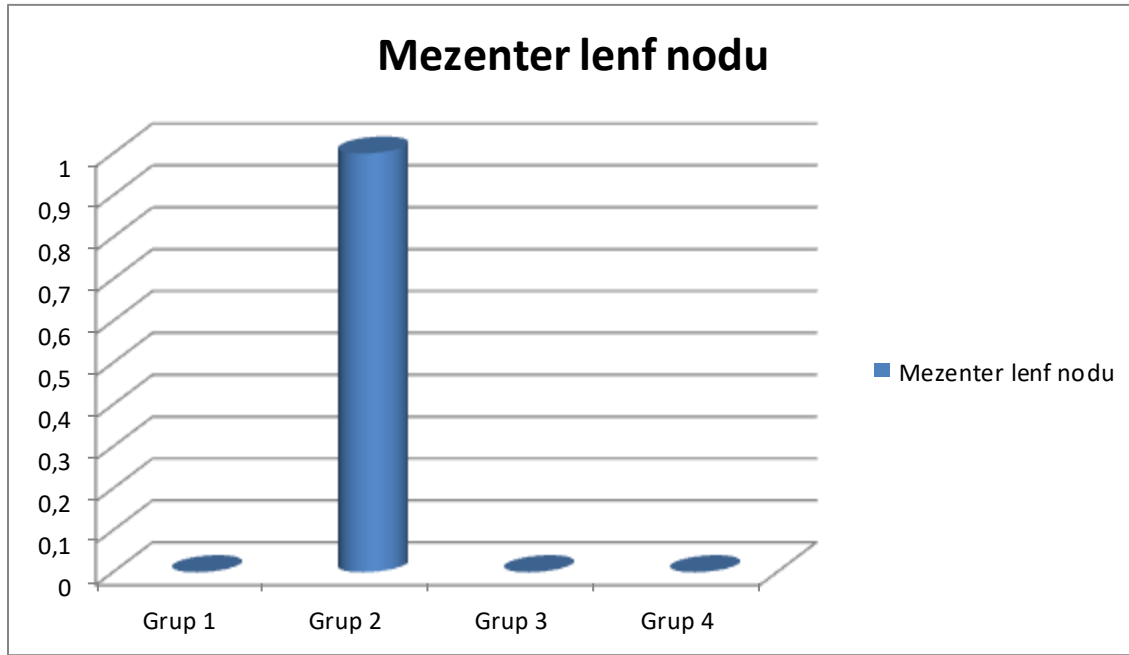
	Grup 1 (n:10)	Grup 2 (n:10)	Grup 3 (n:10)	Grup 4 (n:10)
Enterococcus Faecalis	0	2 (%20)	0	0
Leuconostoc pseudomesenteroides	0	1 (%10)	0	0

4.2 Mezenter Lenf Nodunda Üreme

Mezenter lenf nodu örneklerinde üreme, G2’de %10 iken; G1, G3 ve G4’te üreme tespit edilmedi. Gruplar karşılaştırıldığında G2’deki üreme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=1,00$) (Şekil 8). G2’de Mezenter lenf nodu örneklerinde üremede; bir ratta Enterococcus Faecalis üredi (Tablo 3).

Tablo 3: Mezenter lenf nodu örneklerinden izole edilen mikroorganizma dağılımı

	Grup 1 (n:10)	Grup 2 (n:10)	Grup 3 (n:10)	Grup 4 (n:10)	p değeri
Enterococcus Faecalis	0	1 (%10)	0	0	1.000



Şekil 8: Mezenter lenf nodu örneklerinde üreme

4.3 Dalakta Üreme

Gruplarda dalak örneklemelerinde üreme tespit edilmedi. Bu nedenle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmadı.

5. TARTIŞMA

Bakteriyel translokasyon, intestinal organlarda lokalize mikroorganizma veya bunların ürünlerinin (endotoksin) intestinal mukozal bariyeri aşarak normalde steril olan mezenterik lenf nodları, diğer intestinal organlar ve kan dolaşımı gibi ekstraintestinal alanlara geçmesi olarak tanımlanmaktadır (84). Bakteriyel translokasyonun klinik önemi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bakteriyel translokasyonun normal sağlıklı bireylerde fizyolojik bir olay olarak kabul edilebileceğini bildiren görüşler mevcuttur (85). Ancak bu görüşün tersine, O' Boyle ve ark.'nın yaptığı çalışmada, laparotomi uygulanan hastaların %15 inde bakteriyel translokasyon saptanmış ve bakteriyel translokasyon saptanan hastalarda %45 oranında postoperatif sepsis geliştiği, bu oranın saptanmayan grupta ise %19 olduğu bildirilmiştir (86). Ayrıca bu görüşü destekleyen diğer çalışmalarda da bakteriyel translokasyonun major abdominal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif enfeksiyöz komplikasyonların gelişiminde predispozan bir faktör olduğu bildirilmiştir (87-89).

Barsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma (açlık, barsak motilitesinde değişiklik, antibiyotik kullanımı ve barsaklarda safra yokluğu gibi nedenlere sekonder) intestinal mukozal bariyerin hasarı (intestinal mikrovasküleritede değişikliğe sekonder) ve sistemik immunosupresyon durumu gibi bakteriyel translokasyon için predispozan faktörlerin varlığında çeşitli klinik durumlarda ortaya çıkmaktadır (90). Hemorajik şok, major abdominal cerrahi, akut pankreatit, kardiopulmoner bypass, malignite ve ince barsak transplantasyonu gibi geniş bir klinik durumda bakteriyel translokasyon geliştiği gösterilmiştir (91,92).

Karaciğer cerrahisinde (rezeksiyon, transplantasyon v.b.) postoperatif enfeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardandır. Hepatektomi sonrası enfeksiyon %4-20 vakada görülmektedir ve bu postoperatif komplikasyonların yarısını oluşturmaktadır. Postoperatif bakteriyemiden özellikle Enterobacter ve Enterococcus suşlarının sorumlu olması, bağırsak veya biliyer kaynaklı bakteriyel translokasyonu düşündürmektedir (93,94).

Karaciğer cerrahisinde intraoperatif kanama kontrolü için sıkça kullanılan PM'nin bakteriyel translokasyon gelişiminde predispozan bir faktör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (38,95,96). PM ile birlikte kalbe venöz dönüş azalmakta, santral venöz basınç düşmekte ve sempatoadrenerjik uyarılma ile periferik vasküler direnç artmaktadır. Oluşan splanknik venöz konjesyon ve iskemi, intestinal mukozal bariyer sistemi ve retiküloenteliyal sistem aktivitesinin bozulmasına yol açarak bakteriyel translokasyona neden olmaktadır (97,98). Bu çalışmada da PM uygulanan ratlarda kontrol grubundan farklı olarak alınan portal ven ve mezenter örneklerinde bakteri üremeleri tespit edildi. Kültürde Leuconostoc

pseudomesenteroides ve Enterococcus Faecalis üremeleri görüldü. Her iki mikroorganizma da gram pozitif bakterilerdir ve gastrointestinal sistem florasında yer almaktadır. Bu bulgular PM'nin bakteriyel translokasyona yol açtığını ve kaynağın biliyer sistemden ziyade intestinal sistem olduğunu desteklemektedir.

PM'nin karaciğer cerrahisinde enfeksiyöz komplikasyonları ve morbiditeyi artırdığı çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir (99,100). Bu nedenle, PM'ye bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonları azaltmaya yönelik deneysel ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Literatürde akut pankreatit, siroz, travma gibi farklı klinik durumlarda gelişebilecek bakteriyel translokasyonu önlemeye yönelik somatostatin, infliximab, probiotik, antibiyotik gibi farklı tedavi seçenekleri deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir (101-104).

Ancak PM'ye bağlı bakteriyel translokasyonu önleme konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda mekanik barsak temizliğinin etkinliği deneysel bir çalışmada araştırılmış ve bakteriyel translokasyonu azalttığı bildirilmiştir (105). Biz de çalışmamızda, PM'ye bağlı ortaya çıkan bakteriyel translokasyonu önlemede immunonutrisyon ürünlerinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Glutamin, arjinin, omega 3 yağ asitleri ve nükleotidler gibi immünoütrisyonda kullanılan bileşiklerin protein sentezini ve nitrojen dengesini düzenledikleri, vücudun immün yanıtını arttırdıkları ve inflamasyonu kontrol altına almaya yardımcı oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (106). Özellikle glutamin, vücutta en yaygın bulunan aminoasittir ve birçok metabolik fonksiyonda önemli role sahiptir. Gastrointestinal trakt vücutta glutaminin en büyük kullanıcısıdır (107). Enterositlerin başlıca enerji kaynağı olan glutamin enterositlerde trofik etkiye sahiptir. Epitel hücre proliferasyonunu artırarak intestinal atrofiyi önlediği, sekretuar immünglobülin A seviyesinin ve müsin üretiminin artışı ile intestinal mukozal yüzeye bakteri adezyonunu azalttığı ve barsak duvarının bütünlüğünün korunmasına yardımcı olarak bakteriyel translokasyonu önlediği gösterilmiştir (108).

Sıklıkla ağır travma veya sepsis gibi tabloların eşlik ettiği kritik hastalarda glutamin, sentez, çoğalma ve tüketim oranlarının artması nedeniyle artan ihtiyaçların bir sonucu olarak önemli bir aminoasit haline gelir (109). Kritik hallerde, yetersiz glutamin ve beslenme desteğiyle gerekli protein alımı sağlanamaması, özellikle bağışıklık ve savunma işlevleri ile kritik organ işlevleri açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir (110). Daha önceki bazı çalışmalar, kritik hastalardaki azalmış plazma glutamin düzeyleri ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir (111,112).

Amerikan Enteral ve Parenteral Nütrisyon Derneği; travma hastaları ile major abdominal cerrahi geçirecek kanser hastalarında preoperatif dönemde 5-7 gün immünonütrisyon kullanılmasını önermektedir (82). Bu çalışmada da, PM uygulanan ratlara preoperatif 5 gün önceden başlanarak enteral immünonütrisyon desteği verilmiştir. Çalışmanın sonuçları preoperatif immünonütrisyonun bakteriyel translokasyonu azalttığını göstermiştir. Erenoğlu ve ark. çalışmalarında profilaktik antibiyotik kullanımı ve preoperatif barsak temizliğinin PM sonrası gelişen bakteriyel translokasyona etkisini kan, mezenter lenf nodu ve dalak doku örneklerinde incelemiş ve her üç örneklemede de profilaktik antibiyotik kullanımı ve preoperatif barsak temizliği yapılan gruplarda bakteriyel üremede anlamlı bir azalma saptamışlardır (105). Çalışmamızda ise kan kültürü incelemelerinde preoperatif immünonütrisyon desteğinin bakteriyel translokasyonu anlamlı olarak azalttığı, mezenter ve dalak doku örneklemelerinde ise anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür. Literatürde preoperatif immünonütrisyon desteğinin, PM sonrası gelişen bakteriyel translokasyon üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Margaritis ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada oral glutamin replasmanının tıkanma sarılığında, bakteriyel translokasyonu, endotoksemiye ve apoptozisi azalttığı ve ileum ve karaciğer histolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir (113). White ve ark.'nın tıkanma sarılığı oluşturulan sıçan modelinde de glutaminin, barsak geçirgenliğini düzenlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı ve hatta immün sistemi güçlendirdiği rapor edilmiştir (22).

Glutaminin tükenmesinin olumsuz etkisi ise, bağırsak mukozal hücrelerinin çoğalma ve bariyer işlevlerinin bozulması ve kritik hastalarda septik komplikasyonlar ve bakteri translokasyonu artışı olarak gösterilmektedir (88,114,115). Şimdiye kadar pek çok çalışma, beslenmede glutamin desteğinin sepsisle ilişkili süreçlerde veya ciddi travmada bozulan bağışıklık fonksiyonlarının korunması ve modülasyonu üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir (116-118). Bazı çalışmalarda, enteral glutamin takviyesi parenteral yol kadar etkili bulunmuştur (119, 120). Başlıca etkileri; şiddetli travma veya sepsis sonrası kardiyak, pulmoner, hepatik, böbrek ve bağırsak dokularında ve Peyer plaklarında meydana gelen apoptosisteki azalma, ısı-şok proteinlerinde artış, ve lenfositlere ilaveten humoral immünglobülin ve bağırsak immünglobülin A düzeylerinin yükselmesidir.

Quirino ve ark. yaptıkları çalışmada ise argininin bakteriyel translokasyonu önlemede etkili olduğu vurgulanmış ve bakteriyel translokasyon beklenen hastalarda kullanımı önerilmiştir (121). Literatürde özellikle gastrointestinal cerrahi öncesi glutamine, arginine, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri içeren immünonütrisyon desteğinin infeksiyöz komplikasyonları azalttığına yönelik çeşitli klinik çalışmalar mevcuttur (122). Ancak bu ürünlerin bakteriyel

translokasyon üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Zou ve ark. ciddi akut pankreatit modelinde yaptıkları çalışmada, enteral immunonutrisyonun, intestinal mukoza bariyer sistemi ve immun sistemi glendirdiğini bildirmişlerdir (123). Obstrüktif sarılık modelinde, preoperatif ve postoperatif dönemde enteral immunonutrisyon ürünlerinin kullanımının bakteriyel trasnlokasyonu ve intestinal villus atrofisini azalttığı gösterilmiştir (124). Bu çalışmaların dışında, kafa travması modelinde de immunonutrisyonun intestinal mukozal bariyer sistemi üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (125).

Parenteral glutamin takviyesi, sepsiste proinflatuar sitokin düzeylerinde bir düşüşe, antiinflatuar sitokin düzeylerinde bir artışa neden olur (116). Bununla birlikte, enteral glutamin takviyesinin bu tür etkilere sahip olup olmadığı hakkında yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Deneysel alışmalar, özellikle sepsiste pulmoner ve renal hasara karşı intravenöz glutamin desteğinin koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (126-128). Bu bulgular ışığında glutaminin, sepsiste akciğer ve böbrek hasarının azalması ile ilişkili olduğu söylenbilir.

Kritik hastalarda ve sepsiste glutamin desteğinin bu gözlemlenen yararlarına rağmen, ideal uygulama yolu hala tartışmalıdır. nceki çalışmalarda, glutaminin düşük enteral biyoyararlanımı olmasına dayanarak parenteral uygulama önerilmiştir (129-131). Glutamin takviyesinin, kritik hastalarda, özellikle düşük kan glutamin düzeyleri olanlar arasında sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (132,133). Bu önemli etki, parenteral glutamin desteğiyle birlikte enteral beslenme verilen sepsis tablosunda yapılmış bazı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (116, 134).

Sonc olarak; bu çalışmada, mikrobiyolojik bulgulara dayanarak PM'ye bağlı bakteriyel trasnlokasyonun preoperatif immunonutrisyon desteği ile önlenebileceği gösterilmiştir. Ancak bakteriyel translokasyonun postoperatif septik komplikasyonların gelişiminden ne kadar sorumlu olduğu konusundaki belirsizlikler devam etmektedir. Gerek daha önceki çalışmalar gerekse çalışmamızın bulguları ışığı altında PM gibi bakteriyel translokasyon riski bulunan cerrahi teknik uygulanacak hasta gruplarında ve diğer bakteriyel translokasyon riski bulunan hasta gruplarında (yanık, travma, pankreatit, siroz) immunonutrisyon desteğinin bakteriyel translokasyon ve infeksiyöz komplikasyonlar üzerine etkinliği yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; preoperatif immunonütrisyon desteğinin PM'ye bağlı bakteriyel translokasyon üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

40 adet rat rastgele örnekleme yöntemi ile her grupta 10 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplar özelliklerine göre 5 gün boyunca beslendi. G1 ve G2, normal rat yemi ve su ile; G3 ve G4, 1g/kg /gün aminoasid olacak şekilde enteral nutrisyon desteği sağlanarak beslendi. 5. gün sonunda standart laboratuvar koşullarında tutulan tüm deneklerden kan kültürü için portal venden 2 ml kan alındı. Yine kültür amaçlı, dalak ve mezenter lenf nodları rezeke edildi.

Normal rat yemi ve su ile beslenen ve PM uygulanan grupta (G2); kan kültüründe üreme diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte preoperatif immunonütrisyon desteği alan ve pringle manevrası uygulanan grupta (G3) ise kanda üreme tespit edilmedi. Mezenter lenf nodu örneklerinde üreme ise, G2'de %10 iken; diğer gruplarda üreme tespit edilmedi. G2'de mezenter lenf nodu örneklerinde üreme saptanmış olmasına rağmen gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca hiçbir grupta dalak örneklemelerinde üreme tespit edilmedi.

Tüm bu veriler ışığında planlanan bu deneysel çalışmada PM sonrası bakteriyel translokasyonun arttığı sonucuyla birlikte preoperatif immunonütrisyon desteği verilen grupta bakteriyel translokasyonun literatürle uyumlu olarak azaldığı saptanmıştır. Gerek etik olarak, gerekse çalışmamız bulgularının ışığı altında bakteriyel translokasyon riski bulunan karaciğer rezeksiyonu ve diğer bakteriyel translokasyon riski bulunan hasta gruplarında (yanık, travma ve immün yetmezliği olan yoğun bakım hastaları) preoperatif olarak immunonütrisyon desteğinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

PM; karaciğer nakli, hepatik rezeksiyonlar ve travmaya bağlı karaciğer yaralanmalarında kanamayı kontrol etmek amacıyla hepatoduodenal ligamentin aralıklı kompresyonudur. PM sistemik hemodinamik değişiklikler oluşturmamasının yanı sıra karaciğerde iskemi reperfüzyon hasarı, bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye de yol açmaktadır.

Bakteri ve bakteriyel ürünlerin (endotoksinler), barsak lümeninden mezenterik lenf nodları ya da diğer ekstraintestinal organ ve bölgelere göçü olarak tanımlanan bakteriyel translokasyon; sepsis, multiorgan yetmezliği gibi ciddi klinik durumların gelişmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Bakteriyel translokasyonu önlemek veya azaltmak için barsak bariyer fonksiyonu üzerine etkili ürünler araştırılmıştır. Bu ürünlerin başında da glutamin gelmektedir. Glutamin, vücutta en yaygın bulunan serbest aminoasittir ve aminoasit transportu ve nitrojen dengesi gibi birçok metabolik olayda önemli role sahiptir. Ayrıca enterosit ve lenfosit gibi hızlı bölünen hücrelerin ana besin kaynağıdır. Bu hücrelerin barsak mukoza bariyerinde ve bağışıklık sisteminde önemli rolleri vardır.

Çalışmamızda, karaciğer cerrahisinde sık kullanılan PM'ye bağlı ortaya çıkan ve septik komplikasyonlara yol açan bakteriyel translokasyon gelişimine karşı preoperatif immunonutrisyon desteğinin etkilerini araştırmayı planladık.

40 adet rat rastgele örneklemeye yöntemi ile her grupta 10 adet rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Birinci ve dördüncü gruba sadece laparotomi, ikinci ve üçüncü gruba ise laparotomi ile birlikte pringle manevrası uygulandı. Birinci ve ikinci grup, normal rat yemi ve su ile; üç ve dördüncü grup ise, 1g/kg /gün aminoasit olacak şekilde enteral nutrisyon desteği sağlanarak beslendi. 5. gün sonunda tüm deneklerden kan kültürü için portal venden 2 ml kan alındı. Yine kültür amaçlı, dalak ve mezenter lenf nodları rezeke edildi.

Grupların karşılaştırılmasında; pringle manevrası uygulanan ve normal rat yemi ve su ile beslenen grupta; kan kültüründe üreme diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte preoperatif immunonutrisyon desteği alan ve pringle manevrası uygulanan grupta ise kanda üreme tespit edilmedi.

Elde edilen sonuçlara göre; preoperatif immunonutrisyon desteğinin bakteriyel translokasyonu önleyici etkisi olduğunu gözlemledik. Ancak daha geniş deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bakteriyel translokasyon, Glutamin, Pringle manevrası, Sepsis

8. ABSTRACT

PM is the intermittent compression of the hepatoduodenal ligament to control bleeding in liver transplantation, hepatic resections, and trauma-related liver injuries. Pringle maneuver leads to systemic hemodynamic changes as well as ischemia reperfusion injury in the liver, bacterial translocation and endotoxemia. Bacterial translocation defined as migration of bacteria and bacterial products (endotoxins) from the intestinal lumen into mesenteric lymph nodes or other extraintestinal organs and regions. sepsis, multiorgan failure, etc., are known to be effective in the development of serious clinical conditions. It is known to be effective in the development of serious clinical conditions, sepsis, multiorgan failure, etc. Effective products on intestinal barrier function have been sought to prevent or reduce bacterial translocation. At the beginning of these products is glutamine. Glutamine is the most common free amino acid in the body and plays an important role in many metabolic events such as amino acid transport and nitrogen balance. It is also the main food source for fast-dividing cells such as enterocytes and lymphocytes. These cells have important roles in the intestinal mucosa barrier and immune system.

In our study, we planned to investigate the effects of preoperative immunonutritional support against the development of bacterial translocation which is caused by pringle maneuver commonly used in liver surgery and leads to septic complications.

40 rats were randomly divided into 4 groups as 10 rats in each group. The first and fourth groups were only laparotomized. The second and third groups were performed pringle maneuver with laparotomy. The first and second groups were fed normal rat diet and water; the third and fourth groups were fed with enteral nutritional support as 1 g / kg / day amino acid. At the end of the 5th day, 2 ml of blood was taken from portal venter for blood culture from all subjects. Spleen and mesenteric lymph nodes were resected for culture purposes.

In comparison of groups; in the group with pringle maneuver and fed with normal rat diet and water; the blood culture was significantly higher than the other groups. However, in the group receiving preoperative immunonutritional support and pringle maneuvering, no bacterial reproduction was detected. According to our results; preoperative immunonutritional support had the preventive effect on bacterial translocation in PM. However, there is a need for more extensive experimental and clinical studies.

Key words: Bacterial translocation, Glutamine, Pringle maneuver, Sepsis



9. KAYNAKLAR

- 1) Katz SC, Shia J, Liau KH, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249: 617–623.
- 2) Pringle J. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48: 541–549.
- 3) Belghiti J, Marty J, Farges O. Techniques, hemodynamic monitoring, and indications for vascular clamping during liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(1):69-76.
- 4) Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G, Willigers HM, Koenraads M, van Bijnen AA, Heineman E, Poeze M, Ambergen T, van Ooij A, van Rhijn LW, Buurman WA. New Insight in Loss of Gut Barrier during Major Non-Abdominal Surgery. *PLoS One*. 2008;3(12):e3954.
- 5) Ochiai H, Nakamura S, Suzuki S, Baba S. Pancreatic damage resulting from temporary portal triad interruption during partial hepatectomy: protective effect of a prostaglandin I₂ analogue. *J Surg Res*. 1997 Dec;73(2):129-36.
- 6) Filos KS, Kirkilesis I, Spiliopoulou I, Scopa CD, Nikolopoulou V, Kouraklis G, Vagianos CE. Bacterial translocation, endotoxaemia and apoptosis following Pringle manoeuvre in rats. *Injury*. 2004 Jan;35(1):35-43.
- 7) Unno N, Uchiyama T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Konno H. Portal triad occlusion induces endotoxin tolerance: role of portal congestion. *J Surg Res*. 2006 Oct;135(2):213-7.
- 8) Dello SA, Reisinger KW, van Dam RM, Bemelmans MH, van Kuppevelt TH, van den Broek MA, Olde Damink SW, Poeze M, Buurman WA, Dejong CH. Total intermittent Pringle maneuver during liver resection can induce intestinal epithelial cell damage and endotoxemia. *PLoS One*. 2012;7(1).
- 9) Derikx JP, Poeze M, van Bijnen AA, Buurman WA, Heineman E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock*. 2007 Nov;28(5):544-8.
- 10) Holland J, Carey M, Hughes N, Sweeney K, Byrne PJ, Healy M, Ravi N, Reynolds JV. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *Am J Surg*. 2005 Sep;190(3):393-400.

- 11) Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of Certain Indigenous Bacteria from the Gastrointestinal Tract to the Mesenteric Lymph Nodes and Other Organs in a Gnotobiotic Mouse Model. *Infect. Immunol.* 1979; 23: 403-411.
- 12) White J. S., Hoper M., Parks R. W. Et al. Patterns of Bacterial Translocation in Experimental Biliary Obstruction. *J. Surg. Res.* 2006; 132: 80-84.
- 13) Albillos A., Hera A: multifactorial Gut barrier Failure in Cirrhosis and Bacterial Translocation: Working out the Role of Probiotics and Antioxidants. *J Hepat.* 2002; 37: 523-526.
- 14) Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* 1992 Aug;216(2):117-34.
- 15) Deitch EA. Nutrition and the gut mucosal barrier. *Curr Opin Gen Surg.* 1993:85-91.
- 16) Su Y, Pan H, Guo Z, Zhou W, Zhang B. Bacterial Translocation and Endotoxemia After Pringle Maneuver in Cirrhotic Rats. *Dig Dis Sci.* 2014 Oct 7.
- 17) Erenoglu B, Gokturk HS, Kucukkartallar T, Sahin M, Tekin A, Tatkan Y, Bodur S, Baykan M. Mechanical intestinal cleansing and antibiotic prophylaxis for preventing bacterial translocation during the Pringle maneuver in rabbits. *Surg Today.* 2011 Jun;41(6):824-8.
- 18) Ypsilantis P, Lambropoulou M, Grapsa A, Tentes I, Tsigalou C, Panopoulou M, Simopoulos C. Pringle maneuver deteriorates gut barrier dysfunction induced by extended-liver radiofrequency ablation. *Dig Dis Sci.* 2011 May;56(5):1548-56.
- 19) Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, Bronowicki JP. [Intestinal permeability and cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Mar;30(3):460-8.
- 20) Berber I, Aydin C, Cevahir N, Yenisey C, Gumrukcu G, Kocbil G, Tellioglu G, Tekin K. Tempol reduces bacterial translocation after ischemia/reperfusion injury in a rat model of superior mesenteric artery occlusion. *Surg Today.* 2009;39(5):407-13.
- 21) Güler O, Akturan S, Kisli E, Dolapçı I, Caydere M, Akova A. Acute pancreatitis, bacterial translocation, and different octreotide regimens: an experimental study. *Surg Today.* 2009;39(10):876-83.
- 22) White J.S., Hoper M., Parks R.W., Clements W.D.B., Diamond T. Glutamine Improves Intestinal Barrier Function in Experimental Biliary Obstruction. *Eur Surgery Res* 2005;37:342-347.
- 23) Aldemir M., Geyik M.F., Kokoglu O.F., Buyukbayram H., Hosoglu S., Yagmur Y. Effects of Ursodeoxycholic Acid, Glutamine and Polyclonal Immoglobulins on

- Bacterial Translocation in Common Bile Duct Ligated Rats. ANZ J Surg. 2003 Sep; 73(9): 722-726.
- 24) Gatt M., Reddy B.S., Macfie J. Review Article : Bacterial Translocation in the Critically Ill- Evidence and Methods of Prevention. Aliment. Pharmacol Ther.. 2007;25:741-757.
 - 25) Sheen-Chen S.M., Hung K.S., Ho H.T., Chen W.J., Eng H.L. Effect of Glutamine and Bile Acid on Hepatocyte Apoptosis after Bile Duct Ligation in Rat. World J Surgery 2004;28:457-460.
 - 26) Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. Surgical Anatomy 14th. Paschalidis Medical Publications, Michigan, 2004, p1003.
 - 27) Flament JB, Delattre JF, Hidden G. The mechanisms responsible for stabilising the liver. Anat Clin 1982; 4: 125-135.
 - 28) Timothy D. Sclaff and Steven A. Curley. Liver . In: F. Charles Brunicaudi et al aditors. Schwartz's Principles of surgery. 8 th ed. The McGraw-Hill Com.:2005;p.1139-1144
 - 29) Moore Keith L. The Abdomen. Clinically Oriented Anatomy. 3rd ed. Williams and Wilkins;1992;p. 171-209.
 - 30) Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, et al. Hepatic surgical anatomy. Surg Clin North Am 2004; 84: 413-435.
 - 31) John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309.
 - 32) Ratych ER, SmithWG: Anatomy and physiology of the liver. (Ed) George D. Zuidema GE : Surgery of the Alimentary Tract, Fourth Edition, Philedelphia,W.B Saunders Company 1996;357-374.
 - 33) Van Gulik TM, van den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. HPB 2010; 12: 81-83.
 - 34) Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005; 12(5): 351-355.
 - 35) Çetin R, Kocaoğlu H, Karaoğuz M. Karaciğer rezeksiyonlarında vasküler oklüzyon süresi ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi 1996,12: 151-156.
 - 36) Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR. Significant trends in the treatment of hepatic trauma: Experience with 411 injuries. Ann Surg 1992, 215; 492-502.

- 37) Horiuchi T, Muraoka R, Tabo T. Optimal cycles of hepatic ischemia and reperfusion for intermittent pedicle clamping during liver surgery. *Arch Surg*. 1995; 130: 754-758.
- 38) Furuchi K, Usami M, Ohyanagi H, Saitoh Y. Inhibitory effect of portal pooling, bacterial translocation, and Kupffer cell activation on hepatic regeneration after partial hepatectomy by repeated portal triad cross clamping in rats. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1993, 90: 3006-3017.
- 39) Zong G, Xiao O, Zhaang Y: Prophylactic effect of systemic Ceftazidime bacterial translocation in scalded rats. *Chinese J Plastic Surg* 1994, 10(6): 456-458.
- 40) Huguet C, Nordlinger B, Golopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:689-693.
- 41) Nagasue N, Uchida M, Kubota H, Hayashi T, Kohno H, Nakamura T. Cirrhotic livers can tolerate 30 minutes ischemia at normal environmental temperature. *Eur J Surg* 1995;161:181-186.
- 42) Hannoun L, Borie D, Delva E, Jones D, Valliant JJC, Nordlinger B. Liver resection with normothermic ischemia exceeding one hour. *Br J Surg* 1993;10:1161-1165.
- 43) B.Ferri M, Gabriel S, Gavelli A. Bacterial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arc Surg* 1997, 132: 162-165.
- 44) Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-519.
- 45) Lemaire LCJ, van Lanschot JJB, Stoutenbeek CP. Bacterial translocation in multiple organ failure: Cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997, 84:1340-1350.
- 46) Parks RW, Clements WD, Pope C, Halliday MI, Rowlands BJ, Diamond T. Bacterial translocation and gut microflora in obstructive jaundice. *J Anat.* 1996 Dec;189 (Pt 3):561-565.
- 47) Kennedy JA, Parks RW, Clements WDB, Rowlands BJ: Failure of macrophage activation in experimental obstructive jaundice: Association with bacterial translocation. *Br J Surg* 1995; 82: 1433.
- 48) Nieuwenhuijs VB, van Dijk JE, Gooszen HG, Akkermans LM: Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-bowel motility in rats. *Digestion*. 2000;62(4):255-61.
- 49) Duffy LC: Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr* 2000; 130: 432-436.

- 50) Albillos A, Hera A: Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation : working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepat* 2002;37: 523-526.
- 51) Kirrmings AN, Deventer SJH, Obertop H et al: Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: Pathogenesis and treatment. *J Am Coll Surg* 1995; 181:567-581.
- 52) Aranow JS, Fink MP. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. *Br J Anaesth* 1996;77:71-81.
- 53) Spaeth G, Gottwald T, Specian RD, Mainous MR, Berg RD, Deitch EA. Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1994;220:798-808.
- 54) Ogata Y, Nishi M, Nakayama H, Kuwahara T, Ohnishi Y, Tashiro S: Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *J Surg Res.* 2003 ;115(1):18-23.
- 55) Zuniga VL, Bartoli R, Planas R, Hofmann AF, Vinado B, Hagey LR, Hernandez JM, Mane J, Alvarez M, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003;37(3):551-557.
- 56) Karsten TM, van Gulic TM, Spanjaard L, Bosma A, van der Bergh Weeman MA, Dingemans KP, Dankert J, Gouma DJ. Bacterial translocation from the biliary tract to blood and lymph in rats with obstructive jaundice. *Journal of Surgical Research* 1998;74:125-130.
- 57) Chen S-MS, Chau P, Haris HB. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *Journal of Surgical Research* 1998;80:205-209.
- 58) Yüksek NY, Koloğlu M, Dağlar G, Doğanay M, Dolapçı İ, Bilgihan A, Dolapçı M, Kama NA. İntestinal ischemia- reperfusion injury augments intestinal mucosal injury and bacterial translocation in jaundiced rats. *Hepatogastroenterology* 2004;51(55):171-175.
- 59) Langkamp Henken B, Glezer JA, Kudsk KA. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. *NCP* 1992; 100-8.
- 60) Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid LM. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology.* 1989 Dec;97(6):1562-84.

- 61) Li, Jian, et al. "Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 39.1 (1995): 44-52.
- 62) Nirgiotis, J. G., and R. J. Andrassy. "Bacterial translocation." *Enteral Nutrition*. Chapman & Hall (1994): 15-24.
- 63) Nirgiotis JG, Andrassy RJ. Bacterial translocation. In: Borlase BC, Bell SJ, Blackburn GL, Forse RA eds. *Enteral nutrition*. Chapman Hall 1994: 15-24.
- 64) Spaeth, G, T. Gottwald, and A. Hirner. "Fibre is an essential ingredient of enteral diets to limit bacterial translocation in rats." *The European journal of surgery* 161.7 (1995): 513-518.
- 65) Grimble RF. Nutritional modulation of immun function. *Proc. Nutr.Soc.*2001;60:389
- 66) Weitzel LR, Wischmeyer PE. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. *Crit Care Clin* 2010; 26: 515-525.
- 67) O'Riordain MG, Fearon KCH, Ross JA et al. Glutamine supplemented total parenteral nutrition enhances T lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. *Annals of Surgery* 1994;220(2):212-21.
- 68) Fischer JE. Metabolism in surgical patients: protein, carbohydrate, and fat utilization by oral and parenteral routes Sabiston. *Textbook of surgery* (editor: Townsend C.M) p.90-130.
- 69) Oğuz M. Glutamin ve beslenmedeki yeri. *Türkiye klinikleri Cerrahi Dergisi* 1998;3(2):154-7.
- 70) Huang Y, Shao XM, Neu J. Immunonutrients and neonates. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 122-128.
- 71) Grimm H, Kraus A. Immunonutrition-supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 369-376.
- 72) Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. *Crit Care Clin* 2010; 26: 491-500.
- 73) Braga M, Gianotti L, Vignali A et al. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26(1).
- 74) Grimble RF. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 216-222.
- 75) Alvarez W. Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003; 61: 214-218.
- 76) Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 553-563.

- 77) Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 215-222.
- 78) Singh R, Gopalan S, Sibal A. Immunonutrition. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 417-419.
- 79) Heel KA, Kong SE, McCanley RD et al. The effects of minimum luminal nutrition on mucosa immunity of the gut. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1015-9.
- 80) Braga M, Gianotti Cestari A et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 1996;131:1257-63.
- 81) Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002;137(2):174-80.
- 82) Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, et al. The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Annals of Surgery*.2008;248(2):212-20.
- 83) Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46(6):813-8.
- 84) Edmiston CE Jr, Condon RE. Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:73–83. Berg RD. Translocation of enteric bacteria in health and disease. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1992;59:44–65.
- 85) Sedman PC, MacFie J, Sagar P et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643–9.
- 86) O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29–35.
- 87) Deitch EA (1990) The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 125:403–404.
- 88) Deitch EA (2012) Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgeon* 10:350–356.
- 89) MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ et al (1999) Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 45: 223–228.
- 90) Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol.* 1995; 3: 149–54.

- 91) Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917–23.
- 92) Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch. Surg.* 1986; 121:196–208.
- 93) Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious complications after hepatic resection. *Am Surg.* 2004;70:787–792.
- 94) Shigeta H, Nagino M, Kamiya J, et al. Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;387:117–124.
- 95) Tralhao JG, Hoti E, Oliveiros B, Abrantes AM, Botelho MF, Castro-Sousa F. Intermittent pringle maneuver and hepatic function: perioperative monitoring by noninvasive ICG-clearance. *World J Surg.* 2009;33(12):2627–34.
- 96) Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999;229(3):369–75.
- 97) Detroz B, Honore P, Denoiseux C, Jacquet N. Biology, physiology and physiopathology of clamping during liver surgery. *Hepatogastroenterology* 1998;45:357-363.
- 98) Wang XD, Andersson R, Soltesz V et al. Effect of hypertension on bacterial translocation induced by major liver resection in rats. *Eur J Surg* 1993;159:343-350.
- 99) Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jul;21(7):489-98.
- 100) Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Alvarado-Arenas RA, et al. Liver resection morbidity, mortality, and risk factors at the departments of hepatobiliary surgery in Veracruz, Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016 Oct -Dec;81(4):195-201.
- 101) Deng Q, Wu C, Li Z, Xiong D, Liang Y, Lu L, Sun X. [The prevention of infection complicating acute necrotizing pancreatitis: an experimental study]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2000 Aug;38(8):625-9.

- 102)** Aydin S, Isik AT, Unal B, Comert B, Ozyurt M, Deveci S, Ozgur G, Cengiz O, Tasci I, Mas MR. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Indian J Med Res.* 2012 May;135(5):656-61.
- 103)** Capurso G, Marignani M, Piciucchi M, Merola E, Delle Fave G. Probiotics and severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt1:S148-51.
- 104)** Gómez-Hurtado I, Gimenez P, García I, Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, Manichahn C, Ramos JM, Bellot P, Guarner F, Such J. Norfloxacin is more effective than Rifaximin in avoiding bacterial translocation in an animal model of cirrhosis. *Liver Int.* 2017 Aug 18.
- 105)** Erenoglu B, Gokturk HS, Kucukkartallar T, Sahin M, Tekin A, Tatkan Y, Bodur S, Baykan M. Mechanical intestinal cleansing and antibiotic prophylaxis for preventing bacterial translocation during the Pringle maneuver in rabbits. *Surg Today.* 2011 Jun;41(6):824-8.
- 106)** Daly, J. M., Lieberman, M. D., Goldfine, J., Shou, J., Weintraub, F., Rosato, E. F., Lavin, P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*, 1992; 112(1), 56-67.
- 107)** Souba W.W, Smith R., Wilmore D. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN* 1985;9:608-619.
- 108)** Van der Hulst R.R.W.J. van Kreel B.K., von Meyenfeldt M.F. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341: 1363-5.
- 109)** Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid ? *Nutr Rev* 1990; 48: 297-309
- 110)** Boelens PG, Nijvelt RJ, Houdijk AP, Meijer S, Van Leeuwen PA . Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr* 2001 131; Suppl 9: 2569-2577.
- 111)** Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84-90.
- 112)** Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci(Lond)* 2012; 122: 591-597.
- 113)** Margaritis, V. G., Filos, K. S., Michalaki, M. A., Scopa, C. D., Spiliopoulou, I., Nikolopoulou, V. N., & Vagianos, C. E. Effect of oral glutamine administration on

- bacterial translocation, endotoxemia, liver and ileal morphology, and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World journal of surgery*, 2005; 29(10), 1329-1334.
- 114) Fan J, Meng Q, Guo G, Xie Y, Xiu Y, Li T, Feng W, Ma L. Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine on intestinal mucosal immunity in burned mice. *Nutrition* 2009; 2: 233-239
 - 115) De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33: 1125-1135.
 - 116) Fan J, Wu L, Li G, Tao S, Sheng Z, Meng Q, Li F, Yu L, Li L. Effects of enteral nutrition with parenteral glutamine supplementation on the immunological functions in septic rats. *Br J Nutr* 2015; 113: 1712-1722.
 - 117) Fan J, Li G, Wu L, Tao S, Wang W, Sheng Z, Meng Q. Parenteral glutamine supplementation in combination with enteral nutrition improves intestinal immunity in septic rats. *Nutrition* 2015; 31: 766-774.
 - 118) Fan J, Wu J, Wu LD, Li GP, Xiong M, Chen X, Meng QY. Effect of parenteral glutamine supplementation combined with enteral nutrition on Hsp90 expression and lymphoid organ apoptosis in severely burned rats. *Burns* 2016; 42: 1494-1506.
 - 119) Cruzat VF, Bittencourt A, Scmazzon SP, Leite JS, de Bittencourt PI Jr .Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition* 2014; 5: 602-611
 - 120) Houdjik AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, Teerlink T, Meuwissen SG, Haarman HJ, Thijs LG, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-776.
 - 121) Quirino IE, Correia MI, Cardoso VN. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats. *Clin Nutr.* 2007 Jun;26(3):335-40.
 - 122) Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011 Jan;98(1):37-48.
 - 123) Zou XP, Chen M, Wei W, Cao J, Chen L, Tian M. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Sep-Oct;34(5):554-66.
 - 124) Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S, Besler HT, Koc M, Korkmaz A. The effect of immunonutrition on bacterial

translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. Clin Nutr. 2003 Jun; 22(3):277-81.

- 125)** Ulusoy H, Usul H, Aydin S, Kaklikkaya N, Cobanoglu U, Reis A, Akyol A, Ozen I. Effects of immunonutrition on intestinal mucosal apoptosis, mucosal atrophy, and bacterial translocation in head injured rats. J Clin Neurosci. 2003 Sep; 10(5):596-601.
- 126)** Oliveira GP, Silva JD, de Araújo CC, Prota LF, Abreu SC, Madeira C, Morales MM, Takiya CM, Diaz BL, Capelozzi VL, Panizzutti R, Pelosi P, Rocco PR. Intravenous glutamine administration reduces lung and distal organ injury in malnourished rats with sepsis. Shock 2014; 41: 222-232.
- 127)** Oliveira GP, Oliveira MB, Santos RS, Lima LD, Dias CM, Ab'Saber AM, Teodoro WR, Capelozzi VL, Gomes RN, Bozza PT, et al. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis. Crit Care 2009; 3: R74
- 128)** Lee WY, Hu YM, Ko TL, Yeh SL, Yeh CL: Glutamine modulates sepsis-induced changes to intestinal intraepithelial $\gamma\delta$ T expression in mice. Shock 2012; 38: 288-293
- 129)** Melis GC, Boelens PG, van der Sijp JR, Popovici T, De Bandt JP, Cynober L, van Leeuwen PA. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. Br J Nutr 2005; 1: 19-26.
- 130)** McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors.; American College of Critical Care Medicine.; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 3: 277-316.
- 131)** Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 4: 387-400.
- 132)** Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med 2001; 27: 84-90.

- 133)** Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg A, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. Clin Sci(Lond) 2012; 122: 591-597.
- 134)** Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, Wischmeyer PE: Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. Crit Care Med 2005; 6: 1206-1213.

