

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RAT İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE YAPILAN  
İNTESTİNAL ANASTOMOZ ÜZERİNE GLUTAMİN VE  
GROWTH HORMON KOMBİNASYONUNUN ETKİSİ**

**Dr. Ramazan DÖNMEZ**

**Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Durkaya ÖREN**

**Uzmanlık Tezi  
ERZURUM - 2008**

## İÇİNDEKİLER

No	Sayfa
İÇİNDEKİLER .....	I
ONAY .....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
SUMMARY .....	VII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Sepsis ve Septik Şok .....	3
2.1.1. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS ) .....	3
2.2. İntraabdominal Sepsis .....	4
2.2.1. İntraabdominal Sepsiste Patofizyoloji.....	4
2.2.2. İntraabdominal Sepsiste Tedavi .....	5
2.3. Anastomoz .....	6
2.3.1. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler.....	7
2.3.2. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler.....	9
2.3.3. Anastomoz İyileşmesi Üzerine İntraabdominal Sepsisin Etkisi .....	11
2.4. Glutamin.....	11
2.4.1. Glutaminin Kimyasal Yapısı Ve Özellikleri.....	11
2.4.2. Glutaminin Klinik Kullanımı .....	12
2.4.3. Glutaminin Yara İyileşmesindeki Yeri .....	15
2.5. Büyüme Hormonu.....	15
2.5.1. Büyüme Hormonunun Fizyolojik Etkileri .....	15
2.5.2. Büyüme Hormonunun Klinik Kullanımı .....	16
2.5.3. Büyüme Hormonunun Yara İyileşmesine Etkisi.....	17
2.6. Glutamin ve Büyüme Hormonunun Kombine Kullanımı.....	18
3. MATERYAL VE METOT .....	19
3.1. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü .....	22
3.2. Hidroksiprolin Miktar Tayini .....	23

3.3. İstatistiksel Yöntem .....	24
4. BULGULAR .....	25
4.1. Patlama Basınçları .....	25
4.2. Hidroksiprolin Düzeyleri .....	26
5. TARTIŞMA .....	29
6. KAYNAKLAR .....	35

**ONAY**

'Rat İnterabdominal Sepsis Modelinde Yapılan İntestinal Anastomoz Üzerine Glutamin ve Growth Hormon Kombinasyonunun Etkisi' isimli çalışmamız Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın 01.06.2007 tarihindeki konseyinde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik kurulu Başkanlığı'nın 27.06.2007 tarih ve 4 No'lu oturumunda, Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Durkaya ÖREN tarafından hazırlanan (Arş. Gör. Dr. Ramazan DÖNMEZ'in uzmanlık tez çalışması) etik kurallara uygun olduğunun, mevcudun oy birliğiyle kabulüne karar verildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Cerrahi Tıp Bölüm Başkanlığının 17.07.2007 tarihli 5 sayılı oturumunda 25 nolu karar numarasıyla Dr. Ramazan DÖNMEZ'in tez konusunun kabulü ve tez yöneticiliğini Prof. Dr. Durkaya ÖREN'in yapması karara bağlanmıştır.

**TEŞEKKÜR**

İhtisas eğitimim süresince, her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi kazanabilmem adına büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Durkaya ÖREN (tez danışmanım), Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP, Prof. Dr. K. Yalçın POLAT, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN, Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY, Prof. Dr. Mahmut BAŞOĞLU, Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ, Yrd. Doç.Dr. Bülent AYDINLI, Yrd. Doç. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN, Araştırma Görevlisi Dr. Hakan Alp'e, deneysel çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ATADEM çalışanlarına, ihtisasım boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anne babama eşim ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. Ramazan DÖNMEZ

## ÖZET

Peritoneal kontaminasyon ve eşlik eden peritoniti olan hastalarda yapılan intestinal anastomoz kötü sonuçlara sahiptir. İntraabdominal sepsis hipovolemi, immunsupresyon, hipoalbuminemi ve yetersiz doku oksijenlenmesine neden olur ve yara iyileşmesini bozar ve anastomoz kaçağı riskini artırır. Bu vakalarda anastomoz iyileşmesini geliştirmek için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Büyüme Hormonu (BH) ve Glutamin yara iyileşmesi üzerine etkileri için çok defa araştırılmıştır. BH hem fibroblast hem de hidroksprolin üretimini indükler ve yara iyileşmesinin proliferatif fazı üzerine pozitif etkilere sahiptir. Glutamin ise enterositlerin primer enerji kaynağıdır ve yara iyileşmesi sürecinde etkin olan fibroblast, makrofaj, epitelyal hücreler ve lenfositler gibi hücrelerin enerji kaynağıdır.

Biz bu çalışmamızda BH ve Glutaminin kombine kullanılmasının intraabdominal sepsis rat modelinde barsak anastomozu üzerine etkisini araştırdık.

### **Materyal ve Metot**

Ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen 40 adet erkek Sprague Dawley Albino rat çalışmaya dahil edildi ve her birisi 8 rat'dan oluşan 5 gruba bölündü. Gruplar şöyle şekillendirildi. Kontrol grubu (n=8), Sham Grubu (n=8), BH grubu (n=8), Glutamin grubu (n=8), Glutamin+BH grubu (Kombine grup) (n=8). Kontrol grubundaki ratlarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerde rutin enteral beslenme dışında başka bir şey verilmedi. Glutamin grubuna 1 mg/kg/gün dozunda oral Glutamin, BH grubuna 1 mg/kg/gün subkutan BH ve Glutamin+BH grubuna ise aynı dozlarda ve aynı yollarla Glutamin ve BH verildi. Ratlarda intestinal perforasyon ve intraabdominal sepsis oluşturuldu ve bu perforasyon 24 saat sonra tamir edildi. Kontrol grubu, Glutamin grubu, BH grubu ve kombine grubundaki ratlar orta hat insizyonla postoperatif 5. gün tekrar açıldı. Eksplorasyonda primer tamir alanının iyileşmesi değerlendirildi. Primer onarım alanı patlama basıncı

ölçümü için test edildi. Bu alan daha sonra çıkarılarak hidroksprolin düzeyinin belirlenmesi için biyokimyasal incelemeye alındı.

### **Sonuçlar**

Kontrol grubunun, Glutamin grubunun, BH grubunun, glutamin ve BH'nin kombine kullanıldığı grubun ortalama patlama basıncı değerleri;  $21\pm 5,4$  mmHg,  $32\pm 3,6$  mmHg,  $45\pm 4,2$  mmHg,  $56\pm 4,5$  mmHg idi. Kontrol grubunun, Glutamin grubunun, BH grubunun, glutamin ve BH'nin kombine kullanıldığı grubun ortalama doku hidroksprolin düzeyleri;  $2,3\pm 0,7$  mg/ml,  $4,5\pm 0,9$  mg/ml,  $5,2\pm 0,9$  mg/ml,  $7,6\pm 1,2$  mg/ml idi. Kombine grubun ortalama patlama basınçları ve hidroksprolin düzeyleri, diğer çalışma gruplarının patlama basınçları ve hidroksprolin düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.01$ ).

### **Tartışma**

Glutamin ve BH'nin kombine kullanımının pozitif etkileri vardır. İntraabdominal sepsis şartlarında yapılan intestinal anastomoz risklidir. Bu yüzden çalışmalar güvenli ve düşük riskli anastomoz sağlayan tedavi modalitelerine yönelmiştir. Biz bu çalışmada, glutamin ve BH'nin kombine kullanımının tek tek kullanımına göre intraabdominal sepsis rat modelinde daha iyi anastomoz iyileşmesi ve gerginliği sağladığını bulduk. Bizim bulgularımızın uygun klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

## **Summary**

### **Background**

Intestinal anastomosis performed in patients with peritoneal contamination and accompanying peritonitis has poor outcomes. Intraabdominal sepsis leads to hypovolemia, immunosuppression, hypoalbuminemia and poor tissue oxygenation and thus to impairment in wound healing and increase the risk of anastomosis breakdown. Many studies were performed to improve anastomosis healing in these cases.

Growth hormone (GH) and Glutamine were investigated for their effect at wound healing several times. GH induces both the production of fibroblasts and hydroxyproline and has positive effects at the proliferative phase of wound healing. Glutamine is the primary energy source of enterocytes and serves as energy source for the cells including fibroblasts, macrophages, epithelial cells and lymphocytes, which are active at the wound healing process.

We tried to present the effects combined use of GH and Glutamine on the anastomosis in an intraabdominal sepsis rat model.

### **Materials and Methods**

Forty male Sprague Dawley Albino rats weighting between 180 and 240 grams were included to the study and divided in 5 groups each consisted of 8 rats. Groups were as follows: Control group (n=8), Sham group (n=8), Glutamine group (n=8), GH group (n=8), Glutamine+GH group (Combined group) (n=8). Control group received nothing else than routine enteral feeding pre and post-operatively. Glutamine group received oral Glutamine at doses 1 mg/kg/day, GH group received subcutaneous GH at doses 1 mg/kg/day and combined group received Glutamine and GH at the same ways and same doses. Intestinal perforation and intraabdominal sepsis was established in the rats and the perforation was primary repaired after 24 hours. The rats in the Control group, Glutamine group, GH group and combined group underwent a midline incision at the 5.postoperative day. At the exploration the primary repair area was assessed for healing. The primary repair was tested for bursting pressure. This area was than excised and sent for biochemical evaluation for the determination of hydroxyproline levels.

### **Results**

Mean bursting pressure of the control group, Glutamine group, GH group and combined group was  $21\pm 5,4$  mmHg,  $32\pm 3,6$  mmHg,  $45\pm 4,2$  mmHg and  $56\pm 4,5$ , respectively. Mean hydroxyproline level of the control group, Glutamine group, GH group and combined group was  $2,3\pm 0,7$  mg/ml,  $4,5\pm 0,9$  mg/ml,  $5,2\pm 0,9$  mg/ml,  $7,6\pm 1,2$  mg/ml, respectively. Mean bursting pressures and hydroxyproline levels of the combined group were statistically higher when compared with other groups ( $p=0.01$  for each).

### **Discussion**

The combined use of Glutamine and GH has positive effects on wound healing. Intestinal anastomosis in the settings of intraabdominal sepsis is risky. Therefore investigations are addressed towards treatment modalities that establish safe anastomoses with low risk. We showed in this study that combined use of Glutamine and GH provides a better anastomosis healing and strength in intraabdominal sepsis rat model compared to single use of Glutamine or GH. Our findings have to be supported with appropriate clinical studies.

## 1. GİRİŞ

Birçok dokuda meydana gelen yara iyileşmesi mekanizmaları bazı farklılıklar göstermesine rağmen, hepsinde ortak olan ve bilinen klasik özellikler mevcuttur. Yara iyileşmesi kavramı genellikle, vücudun bozulan bütünlüğünün kollajenden yapılmış bir nedbe yardımıyla yeniden sağlandığı bir olay olarak kabul edilmektedir. Barsakta ise normal şartlarda gerilme kuvveti cilt yaralarına göre daha hızlı oluşmaktadır. Bunun nedeni barsakta fibroblastlara ek olarak düz kas hücrelerinin de kollajen sentezlemesidir (1).

Peritoneal kirlenme ve eşlik eden peritonit cerrahların karşılaştığı önemli bir sorundur. Deneysel ve klinik veriler intraabdominal sepsisi mevcut olan hastalarda primer barsak anastomozu yapılmasının hem teknik olarak zor hem de sonuçları açısından başarılı olmadığını ortaya koymuştur. Bu sorunun aşılması için birçok yeni çalışmalar yapılmaktadır (2).

Yapılan çalışmalarda, büyüme hormonu(BH)'un gerek normal gerekse radyasyon hasarına uğramış barsakta yapılan anastomozların iyileşmesi üzerine olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (2). BH verilmesinin anabolik etkisi, makrofajları uyarak anastomoz iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ayrıca BH'nin anastomozdaki kollajen birikimini arttırarak anastomoz kuvvetini ve kollajen içeriğini arttırdığı kanıtlanmıştır (1). Deneysel çalışmalarda, BH'nin hidroksi-prolin ve fibroblast hücre miktarında artışa, dolayısıyla yara granülasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (3).

Benzer şekilde glutaminin de barsak hücrelerinde hücre bölünmesi ve proliferasyon üzerine etkili olduğu bilinmektedir (2,4,5). Glutamin ile zenginleştirilmiş beslenmenin ince barsak atrofisini azalttığı, gastrointestinal sistemde lenfoid atrofiyi önlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı ve gastrointestinal immün fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (6). Yanık meydana getirilmiş deney hayvanlarında glutamin içeren diyet bakteriyel translokasyonu azaltmaktadır. Glutaminin enterositler üzerinde trofik etkisi vardır, böylece villöz atrofiyi önler (6,7,8).

Bu alışmamızda amaç deneysel olarak intraabdominal sepsis oluşturulmuş ratlarda yapılacak barsak onarımı sonrası intestinal anastomoz iyileşmesi üzerine kombine olarak verilen glutamin ve BH'nin etkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SEPSİS VE SEPTİK ŞOK

Sepsis gram negatif bakteriler, gram pozitif bakteriler ve funguslarla meydana gelen heterojen bir klinik sendromdur. Şiddetli enfeksiyon nedeni ile hastanede yatan hastaların 1/3- 1/2 sinde bu enfeksiyona bağlı septik şok görülmektedir. 1991 de “American College of Chest Physicians” ve “Society of Critical Care Medicine” sepsisli hastada inflamatuvar cevabın aşamalarını belirlemişler ve kanıtlanmış enfeksiyon odağı ile birlikte sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) bulunmasını sepsis, uygun sıvı resusitasyonuna rağmen hipotansiyon, organ yetmezliği ve hipoperfüzyon olmasını ise septik şok olarak tanımlamışlardır (9).

#### 2.1.1. Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS )

Enfeksiyon ve sepsis sonucu aşağıdaki klinik ve laboratuvar bulgulardan iki veya daha fazlasının görülmesi SIRS olarak tanımlanmıştır (10,11):

1. Vücut ısısı:  $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Nabız:  $> 90/\text{dakika}$
3. Solunum sayısı:  $> 20/\text{dak}$ . Veya  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. Beyaz küre sayısı:  $> 12.000/\text{mm}^3$  veya  $< 4.000/\text{mm}^3$  veya  $> \% 10$  immatür band formu.

Yoğun bakımda sepsis gelişen hastaların % 65’inde tek bakteri, % 20’inde birden fazla bakteri izole edilmektedir. Sepsiste mortalite oranı genel olarak %40, yüksek riskli hastalarda enfeksiyon nedeni ile ölüm oranı ortalama % 54 olarak bildirilmektedir (9,12).

Bu veriler dikkate alındığında sepsis sendromunun başlıca sebebi, gram negatif ve gram pozitif bakterilerin kan yolu ile yayılmasıdır. Sağlıklı bireyde bakteriler primer olarak gastrointestinal sistemde bulunur ve barsak duvarının intakt olması halinde konakçının kan akımına geçmez. Ancak bakteriyel çoğalmaya bağlı olarak konakçının florasında değişiklik meydana gelmesi, konakçının bağışıklık mekanizmalarında

bozulma, total parenteral beslenme, yüksek proteinli enteral diyet veya major cerrahi girişimler gibi sebeplerle epiteliyal hücre bariyerlerinde permeabilite artması sonucunda bakteriyel translokasyon ortaya çıkmaktadır (9,12).

## **2.2. İNTRAABDOMİNAL SEPSİS**

Peritoneal kavitenin travma, bakteri translokasyonu, spontan organ inflamasyonu veya organ perforasyonu sonucu endojen flora ile kontaminasyonu, akut bir inflamasyon sürecini başlatarak lokal peritonite sebep olmaktadır. Daha ileri evrede serbest ve genel peritonitin gerileme fazında, enfekte peritoneal içeriğin anatomik olarak sınırlandırılmış peritoneal boşluklarda lokalize edilmesi, apse teşekkülüne yol açar. İntraabdominal enfeksiyonların bu üç aşaması birbirinden farklı olmakla birlikte, bir devamlılık içinde meydana gelmektedir (9,13,14).

### **2.2.1. İntraabdominal Sepsiste Patofizyoloji**

Aerobik, anaerobik ve fakültatif gram-negatif organizmalar intraabdominal sepsisin yaygın patojenleridir. Fakültatif ve aerobik gram-negatif organizmalar (örn. *Escherichia coli*) endotoksin ve endotoksinle ilişkili proteinler bırakırlar. Endotoksin periton tarafından sistemik dolaşıma hızlıca emilir. Sistemik etkileri taşikardi, ateş ve periferik vazodilatasyondur. Bunlar da kalp debisi ve kan basıncının düşmesine katkıda bulunurlar (9,12,15).

İntraabdominal kapalı organ perforasyonu sonrası, abdominal kaviteye bakteri geçer ve ilk enflamatuvar cevap başlar ve ardından biyokimyasal değişiklikler ile birlikte periton ve subepitelyal bağ dokusunda masif sıvı birikimi olur. Peritoniti takiben bakterilerin kan akımına geçmesi sonucunda gram negatif bakterilerde lipopolisakkaritden (LPS), gram pozitif bakterilerde ise lipoteikoik asid-peptidoglikan kompleksinden (pepG-LTA) oluşan bakteri duvarı bileşenleri, lökositler ve parankimal hücrelerle etkileşerek inflamatuvar olayı başlatır. LPS gram negatif bakteri için yaşamsal önemi olan integral bir hücre duvarı komponentidir. LPS'in en kritik bölümü,

bakterinin çoğalması için gerekli olan lipid-A fraksiyonudur. Gram pozitif bakterilerde ise bu molekül, pepG-LTA kompleksinin LTA parçasıdır. Bu yapılar lenfatikler tarafından hızlıca uzaklaştırılır ve sistemik dolaşıma geçerek sistemik savunma mekanizmaları ile karşı karşıya kalırlar (9,12,13,15).

### **2.2.2. İntraabdominal Sepsiste Tedavi**

İntraabdominal enfeksiyonlarda ( özellikle ameliyat sonrası peritonitler başta olmak üzere sekonder peritonitlerde) tedavi yaklaşımı cerrahi eksplorasyonu, enfeksiyöz sürecin sonlandırılmasını ve hastanın sepsise yanıtını arttıracak destek tedavilerini içerir. Cerrahi olarak altta yatan patolojinin giderilmesi ve enfeksiyonun drenajından önce, hastaların invaziv monitorizasyon ve sıvı resüstasyonu için yoğun bakıma alınmaları gerekir. Yoğun bakımdaki destek tedavisinin dört temel amacı vardır (10,15).

- Hipovolemiyi gidermek ve yeterli doku perfüzyonunu sağlamak
- Mikroorganizmaları yok etmek
- Yetmezlikteki organları desteklemek
- Yeterli beslenmeyi sağlamak

İntraabdominal enfeksiyona bağlı olarak salınan enflamasyon mediyatörleri kapiller kaçak sendromuna yol açarak, neredeyse intravasküler hacmin tamamının interstisiyel aralığa geçmesine neden olurlar. Bu yüzden peritonitin erken döneminde karşılaşılan şokun nedeni, genellikle hipovolemidir. İntravasküler hacmin kristaloid solüsyonlarla ( Ringer laktat veya normal izotonik) mümkün olan en kısa sürede yerine konması gerekir. Hastalar günde 1.5-2.0 gr protein/kg ideal vücut ağırlığı ve 30-40kCal/kg ideal vücut ağırlığı kaloriye gereksinim duyarlar. İntraabdominal enfeksiyonlu hastaların çoğunda paralitik ileus olduğundan enteral beslenme her zaman olanaklı olmayabilir. Ancak, uygun olan en kısa zamanda beslenme için gastrointestinal sistemin kullanılması temel ilkedir. Besleyici solüsyonlara glutamin gibi gastrointestinal sistem substratlarının eklenmesiyle bakteriyel translokasyonun önlenebildiği gösterilmiştir (10).

İntraabdominal enfeksiyonlarda, bakteri eradikasyonunun sağlanması için uygulanan cerrahi tedavi ilkelerinin dört temel amacı vardır (14).

- Enfeksiyon kaynağını kontrol altına almak.
- Bakteriyel birikimi temizlemek (periton yıkaması).
- Abdominal kompartman sendromunu tedavi etmek.
- Tekrarlayıcı veya persisten enfeksiyonu önlemek.

Bakteriyel bulaşı kontrol etmek için uygulanacak cerrahi tedavi, patolojinin yerine ve doğasına bağlıdır. Genel olarak, perfore bir organdan oluşan bulaşı kontrol etmek için perforasyon kapatılır veya devre dışı bırakılır ya da ilgili kısım rezeke edilir. Bir gastrointestinal anastomoz kaçırmışsa distal gastrik rezeksiyon ve yeniden gastrojejunal anastomoz yapılabilir. Bir ince barsak anastomozu kaçırmışsa; ağır/yaygın peritonit durumu varsa veya barsak canlılığından kuşku duyuluyorsa rezeksiyonu takiben proksimal ve distal enterostomi gerekebilir. Proksimal kolon anastomoz kaçaklarında da benzer bir yaklaşım söz konusudur. Sol kolon anastomoz kaçaklarında, anastomozun rezeke edilmesi, proksimal ucun eksteriorize edilmesi (uç kolostomi) distal ucun müköz fistüle çevrilmesi ya da Hartmann girişiminde olduğu gibi primer kapatılması gerekebilir. (10,14).

### **2.3. ANASTOMOZ**

İntraabdominal sepsisi mevcut olan hastalarda, primer barsak anastomozu yapılmasının hem teknik olarak zor olduğu hem de sonuçları açısından başarılı olmadığı ortaya konmuştur (2).

Hastaların çoğunluğunda ameliyat sonrası peritonit gelişmesinin nedeni anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağının büyüklüğü küçük noktasal bir delikten, geniş yarıklara veya tam ayrılmaya kadar değişkenlik gösterir. Kaçak sıklıkla ameliyat sonrası 5-7 günler arasında kendini belli eder. Daha erken dönemde olan kaçakların (48 saat içinde) morbiditesi ve mortalitesi daha yüksektir. Çünkü karın içi yapışıklık

olmadığından enfeksiyon sınırlandırılmaz. Kaçak oluştuktan sonra hastada sepsis bulguları meydana gelir. Ateş, lökositoz, taşikardi, takipne, hipotansiyon, peritonit, ileus ve abdominal distansiyon gelişir (16).

Anastomoz kaçaklarını önlemek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmiş fakat anastomoz kaçak derecesi üzerinde etkili olmamıştır. Ameliyat öncesi optimal kolonik hazırlığın anastomoz kaçakları üzerinde etkili olduğu, zor anastomozlarda stapler'in normal sütürlerden daha iyi sonuç verdiği, kolostominin kaçağı önlemediği fakat kötü sonuçları en aza indirdiği, omentoplasti, peritoneal drenaj, gastrik tüp, biyofragmantable anastomik ring ve coloshild'in anastomik kaçağı önlemede etkili olduğu görülmüştür (1).

Anastomoz iyileşmesi hastanın genel durumu ve yara yerinin lokal şartlarından etkilenir.

### **2.3.1. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Sistemik Faktörler**

Malnütrisyon, hipoalbuminemi, hipovolemi ve anemi, ilaçlar, sistemik ve lokal kemoterapi, radyoterapi, diyabet, şok, immunosüpresyon, kronik hastalık ve yaş yara iyileşmesini etkileyen sistemik nedenlerden bazılarıdır (1,16).

Beslenme yara iyileşmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Özellikle uzun süreli protein malnütrisyonunda gastrointestinal sistemde yara iyileşmesi gerileyebilmektedir. Vücut ağırlığının %30'unun kaybı anastomozlarda ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Deneysel çalışmalarda erken postoperatif enteral beslenmenin kolonik anastomozda yara iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir. C vitamini kollajen sentezinde önemli olan prolinin hidroksiprolin'e çevrilmesinde rol oynar ve eksikliği yara iyileşmesini etkileyebilir. A vitamininin de yara iyileşmesinde olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Çinko eksikliğinde yara iyileşmesi gecikir ve çinko verilmesi ile yara iyileşmesinde hızlanma görülür. Bu etki proliferatif fazda görülür ve epitel hücrelerini kapsar (1).

Hipovolemi ve anemi de yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Ameliyat sırasında kan volümünün %10'luk kaybı, ameliyat sonrası 3. günde kolonik ve ileokolik anastomozda anlamlı derecede kollajen azalmasına neden olur. Hipovolemi ile birlikte olmadıkça anemi yara iyileşmesini etkilemez. Dokuların oksijenizasyonu için kanın oksijen içeriği değil, parsiyel oksijen basıncı önemlidir. Bu nedenle anemi çok şiddetli değilse doku oksijenizasyonu ve yara iyileşmesi bozulmamaktadır (1,16).

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Ancak kortikosteroid alanlarda, makrofaj fonksiyonlarının ve yara iyileşmesinin inflamasyon evresinin baskılanması sonucu ameliyat sonrası dönemde anastomotik yara iyileşmesi gerilemektedir. Kortikosteroidler nitrojen düzeyini azaltıp büyüme ve bağ dokusu metabolizmasını baskırlar. Bu etkileri kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu baskılamalarına bağlıdır. Kortikosteroidler anti-inflamatuvar etkileri ile hücre fonksiyonları baskılamaları sonucu yara iyileşmesini geciktirirler. Anabolik steroidlerle yapılan çalışmalarda, anabolik steroidler etkilerini protein sentezini artırarak ve nitrojen kaybını azaltarak gösterdikleri ve böylece yara iyileşmesini hızlandırdıkları ortaya konmuştur (1,16).

Sistemik antineoplastik kemoterapi verildiği zamana ve doza göre yara iyileşmesini etkileyebilir. Özellikle kemoterapi kürü alınmaktayken yapılan anastomozlarda yara iyileşmesi belirgin olarak gecikmektedir. İntraperitoneal kemoterapi ise yara iyileşmesini daha da olumsuz etkilemektedir. Yara iyileşmesinde önemli rol oynayan nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar üzerindeki sitotoksik etkinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,16).

Diabet enflamasyonda rol oynayan nötrofil, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarının bozulmasına, fibroblast proliferasyonunu bozarak; kollajen depolanmasının azalmasına yol açmakta ve yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca diabet mikrovasküler dolaşımı bozukluklarına da neden olarak bölgeye kan akımının azalmasına yol açar. Malign hastalıklar, katabolik etkileri nedeniyle yara iyileşmesini geciktirirler (1,16).

Yaş ilerledikçe anastomoza bağlı komplikasyonların da arttığı görülmektedir. Ancak deneysel olarak yaşın yara iyileşmesini direkt etkisi saptanmamıştır. İleri yaşlarda daha fazla görülen malignansilerin, malnütrisyonun, kardiovasküler ve pulmoner problemlerin anastomozları olumsuz yönde etkileyen asıl nedenler olduğu düşünülmektedir (1,16).

Kan transfüzyonu yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte ve anastomoz kaçak oranını arttırmaktadır. Bu durumun kan transfüzyonuna bağlı olarak meydana gelen lenfosit ve makrofaj süpresyonu ile oluşan immünsüpresyona bağlı olduğu ve esasen yara iyileşmesinin inflamasyon evresini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca kan transfüzyonu sonrası lokal enfeksiyon riski de artmaktadır (1).

### **2.3.2. Anastomoz İyileşmesini Etkileyen Lokal Faktörler**

Karın içi sepsis, yabancı cisim ve yetersiz barsak temizliği iyileşmeyi etkileyen diğer lokal nedenlerdendir. Bunlar kadar önemli diğer bir etken anastomoz tekniğidir. Anastomoz hattının gergin olması, uçların beslenmesinin bozuk olması, cerrahi sınırda hastalık olması, distal obstrüksiyon varlığı, barsak lümeninin durumu ve kötü anastomoz tekniği iyileşmeyi olumsuz etkiler (1).

Anastomozun iyileşmesini etkileyen en önemli lokal faktör anastomoz bölgesinin perfüzyonu ve oksijenizasyonudur. Perianastomik dokuda oksijen basıncı 20-25 mmHg altına düşerse yaradaki enerji metabolizması bozulur ve fibroblast proliferasyonu durur, oksijen basıncının 40 mmHg'nin altına düşmesi halinde, anastomozda kaçak olasılığı artar. Anastomoz sırasındaki doku oksijen basıncının rezeksiyondan önceki basıncın %50'sinden az olması durumunda kaçak oranı %100'e yaklaşır. Çünkü fibroblastların metabolizması ve proliferasyonu için oksijenizasyon gereklidir. Ayrıca kollajen molekülündeki çapraz bağların oluşumu için de oksijen gereklidir (17-19).

Hiperbarik oksijen tedavisinin ameliyat öncesi ve sonrası uygulanmasının deneysel çalışmalarda anastomoz patlama basıncını arttırdığı görülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisinin anastomozun biyokimyasal(hidroksiprolin) ve mekanik parametrelerine pozitif etkilidir (20).

Antioksidanlar üzerine yapılan deneysel bir çalışmada, antioksidanların kolonik anastomoz yapılan ratlarda, iskemi reperfüzyon hasarını ve anastomoz kaçaklarını azalttığı tespit edilmiştir. Antioksidan tedavinin preanastomotik bölgedeki nötrofil toplanmasını azalttığı ve oksidan hasarlanmadan koruduğu tespit edilmiştir (7,21,22).

Kanlanma için barsak uçlarındaki mezenterik arkusların korunması önemlidir. Barsak ucundaki yağ dokusu uçtan itibaren 5-6 mm'den fazla temizlenmemelidir. Kesilen uçlardan sızıntı tarzında kanama olduğu görülmelidir. Sadece renk veya peristaltik dalga olması beslenme için yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda, anastomoz seviyesindeki kan akımının normale göre daha az olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastaya ait sistemik faktörlerden platelet agregasyonu, hipotansiyon, hipovolemi olması da bu azalmış kanlanmayı etkileyeceği için kaçak gelişimini artırır. Barsak uçlarının aşırı gerginlik ile bir araya getirilmesi sonucu anastomoz ayrılması alabileceği gibi damarlara baskı da oluşabilir. Barsak lümeninin durumu enfeksiyon riski ve fekal taşlaşma nedeni ile tehlikelidir. Barsak temizliği bu sorunların önemli bir kısmını giderebilir (16).

Anastomoz çevresine yerleştirilen drenlerin anastomotik yara iyileşmesine etkisi net olarak açıklanamamaktadır. Fakat anastomoz çevresinde dren konulmasının morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. Drenlerin, anastomoza komşu dokuların ve omentumun dikiş hattına yapışmasını engelleyerek veya enfeksiyona neden olarak anastomoz kaçak riskini arttırdığı düşünülmektedir. Drenlerin anastomozu korumadığı, çok gerekmedikçe konulmaması ve fazla yerinde bırakılmaması gerekir. Ekstraperitoneal anastomozlarda drenaj uygulaması, anastomoz çevresinde hematoma oluşmasının önlenmesi açısından önerilmektedir. Bu gibi anastomozlarda anastomoz çevresinde periton bulunmadığı için ölü mesafeye yayılan bakteriler fagosite edilemezler. Bu durum anastomoz çevresinde oluşan hematoma kolaylıkla enfekte

olmasına neden olur. Ekstra peritoneal anastomozların ileostomi veya kolostomi ile korunması da öneriler arasındadır (1,18).

### 2.3.3. Anastomoz İyileşmesi Üzerine İntraabdominal Sepsisin Etkisi

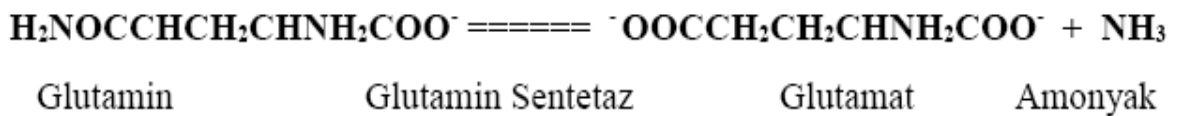
Genellikle peritonitli ortamda primer anastomoz yapılmasının riskli olduğu düşünülür. İntraabdominal sepsisi mevcut olan hastalarda primer barsak anastomozu yapılmasının hem teknik olarak zor hem de sonuçları açısından başarılı olmadığını ortaya koymuştur (2). Bunun nedeni intraabdominal sepsisin oluşturduğu sistemik ve lokal etkilerdir. İntraabdominal sepsise bağlı olarak hastalarda hipovolemi, hipoalbuminemi, immun sistemde baskılanma ve doku oksijenizasyonunda bozulma oluşur. İntraabdominal sepsisin sistemik bu etkileri anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca peritonda oluşan enflamasyon, barsak duvarının kanlanması azalması veya bozulması ve lokal olarak oluşan doku oksijenizasyonun bozulması lokal etkileri oluşturur. Lokal anastomoz kaçığının anastomoz alanında gelişen lokal enflamatuvar sürecin kollajen metabolizmasını değiştirmesiyle olduğu öne sürülmektedir. Tüm bu etkilerden dolayı intraabdominal sepsiste barsak anastomozu kaçak açısından risklidir (2,10,16).

## 2.4. GLUTAMİN

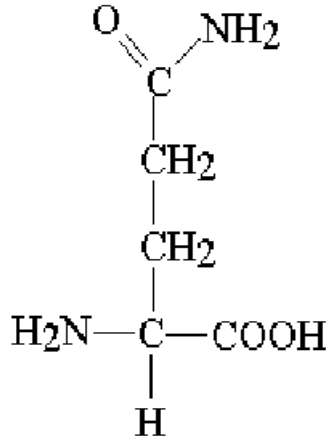
### 2.4.1. Glutaminin Kimyasal Yapısı Ve Özellikleri

Glutamin glikojenik bir aminoasittir. Glutaminaz etkisi ile L-glutamik asit ve amonyağa parçalanır, tersine L-glutamik asit ve amonyaktan da sentezlenir (6,23).

#### Glutaminaz



Şekil 1: Glutaminin glutaminaz ile deaminasyonu ve amonyak oluşumu (24)



**Şekil 2: Glutaminin kimyasal formülü (25)**

L-glutamin vücutta bol miktarda bulunan nonesansiyel bir aminoasittir. Cerrahi girişim, sepsis ve travma varlığında hücreler ve plazmada L-glutamin miktarı azalır. L-glutamindeki azalmanın derecesi ve hastadaki fatal gidiş arasında bağlantı vardır. Pürin ve pirimidin sentezi, lenfosit ve makrofaj fonksiyonları, gastrointestinal sistemin bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonunun devamlılığı için L-glutamin gereklidir. Glutamin gastrointestinal sistemde enterosit işlevlerini stimüle eder. Glutamin hücre bölünmesi sırasında enerji kaynağı DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak gerekli olan bir aminoasittir (6,26).

#### **2.4.2. Glutaminin Klinik Kullanımı**

Glutaminden zenginleştirilmiş beslenmenin ince barsak atrofisini azalttığı, gastrointestinal sistemde lenfoid atrofiyi önlediği bakteriyel translokasyonu azalttığı ve gastrointestinal immün fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Yanık meydana getirilmiş deney hayvanlarında glutamin içeren diyet bakteriyel translokasyonu azaltmakta,

transloke olan bakterilerin öldürülmesini kolaylaştırmakta ve glutamin almayan hastalara göre sağkalımı uzatmaktadır. Entrositler üzerinde trofik etkisi vardır, böylece villöz atrofiyi önler (6,7,27).

Glutamin safrada IgA konsantrasyonunu artırır, barsaklarda T ve B hücre popülasyonunu koruyarak translokasyonu azaltır. Endotel hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Fizyolojik koşullarda ve ameliyat sonrası dönemde temel glutamin tüketim yeri barsaklardır. Glutamin barsaklar üzerinde bazı etkileri vardır: abdominal irridiasyon sonrası bakteriyel translokasyonu azaltır, malnütrisyonlu sıçanlarda barsakların büyüme ve absorpsiyon kapasitesini, dirençli bakteriyel peritonitlerde bakteri klirensini artırır. Endotoksemili farelerin barsaklarında Peyer plaklarında lenfosit sayısı azalmaktadır. Glutamin desteği ile Peyer plaklarındaki bu değişiklikler önlenmektedir (6,27).

Kemik iliği transplantasyonu ve kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastalarda glutamin içeren diyetle aynı miktarda nitrojen ve kalori içeren standart diyet karşılaştırılmıştır. Sonuçta glutamin içeren diyetle beslenen hastalarda standart diyetle beslenenlere göre nitrojen dengelerinin daha iyi, enfeksiyon oranlarının azalmış, mikrobiyal kolonizasyonun daha az ve hastanede kalma süresinin daha kısa olduğu ortaya konmuştur (6,28).

Glutamin postprandial olarak iskelet kasından salınan başlıca aminoasittir. (iskelet kası intraselüler serbest aminoasitlerin % 70'i). Bu nedenle, iskelet kaslarını vücudun 'glutamin infüzyon torbası' olarak düşünebiliriz (6). Yapılan deneysel bir çalışmada BH kullanılan sepsisli hastaların iskelet kaslarında metabolik aktivitenin daha az olduğu ve bu hastalarda kullanılan parenteral beslenme solüsyonlarında esansiyel olmayan aminoasit (glutamin) ihtiyacının azaldığı tespit edilmiştir (29).

Majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda yapılan çalışmada, glutaminsiz total parenteral nütrisyon(TPN) verilen hastalarda inflamatuvar belirteçlerin düşük olduğu, aksine glutaminli TPN verilen hastalarda ise bu belirteçlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte glutamin ve BH'yi birlikte alan hastalarda vücut ağırlığı ve

vücut kitle indeksinin daha iyi korunduğu bulunmuştur (30). Yine kısa barsak sendromlu hastalarda BH'nin protein karbonhidrat emilimini, sodyum potasyum miktarını ve dolayısıyla vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini arttırdığı görülmüştür (31).

Stresle ve elektif operasyonlardan sonra barsaklarda glutamin kullanımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak plazma ve kaslarda glutamin düzeyi azalır. Plazma glutaminindeki azalma yoğun bakımdaki hastalarda katabolizmanın arttığının ve mortalitenin yüksek olacağının bir işaretidir (6).

Ameliyat sonrası dönemdeki hastalarda glutamin desteği ile nitrojen dengesinin düzeltilebileceği gösterilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde total enteral beslenmenin uygulanması anastomoz direnci ve kollajen sentezini anlamlı olarak desteklemektedir. Anastomoz direnci açısından geç total enteral beslenme uygulandığı durumda beslenmeye glutamin eklenmesi, geç beslenme olumsuzluklarını azaltmakta ve geri döndürmektedir. Total parenteral nütrisyona glutamin eklenmesi ratlarda anastomoz patlama basıncının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Glutaminin benzer olumlu etkisi daha zayıf olmakla birlikte kollajen sentezi üzerinde de görülmektedir (8,27,32).

Strese bağlı makrofaj aktivitesinin baskılanmasında glutamin konsantrasyonunun azalmasının rolü olduğu düşünülmektedir. Glutamin nonesansiyel bir aminoasit olarak bilinmesine karşın stres durumlarında gereksinim arttığı belirli şartlarda esansiyel olan bir aminoasittir. İn vitro lenfosit farklılaşması için glutaminin gerekli olduğu gösterilmiştir. Aralarında lenfosit ve makrofajların da bulunduğu immün hücreler için glutamin bir substrat ve/veye enerji kaynağıdır. Glutamin aynı zamanda kollajen sentezinde önemli rol oynarken, lenfositlerin immün cevabını destekler ve intestinal mukozanın iyileşmesini etkiler (6,26).

Kolesistektomi ve malign hastalıklar için cerrahi uygulanan hastalarda L-glutamin desteğinin nitrojen kaybını azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda iskelet kasi glutamin konsantrasyonunda da artma olmaktadır. Kemoterapi almakta olan hastalarda glutamin desteği ile stomatit şiddeti ve süresi azaltılabilmektedir (6).

### 2.4.3. Glutaminin Yara İyileşmesindeki Yeri

Glutamin'in yara iyileşmesi üzerine dolaylı etkileri bulunmaktadır. Glutaminin fibroblastlar, epitelyal hücreler, enterositler, lenfositler ve makrofajlar gibi hızlı çoğalan hücrelerin enerji kaynağıdır. Bu hücrelerin bölünmesi ve rejenerasyonu için gerekli enerji kaynağı DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak gerekli bir aminoasittir. Glutamin'in etkilediği fibroblastlar ve makrofajlar yara iyileşmesinin proliferatif fazında yara matriksinde kalıcı destek dokusunun oluşmasını sağlar. Dokular arasında nitrojen transferini sağladığından böbrek amonyumunun en önemli kaynağı ve protein sentezini regüle eden hücrelerin nükleik asit biyosentezinin öncül maddesidir. Glutamin ince barsak hücrelerinin mitokondrilerinde glutaminaz aktivitesi sayesinde glutamata sonra da alfa ketoglutarata dönüşerek kreps döngüsüne ATP sağlamış olur. Gastrointestinal sistemin bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonlarının devamlılığı için L-glutamin gereklidir. Bu nedenle yara iyileşmesinin proliferatif fazında, olgunlaşma ve yapılanma fazlarında etkilediği bu hücreler sayesinde yara iyileşmesi sürecine katılmış olur (6,26,27).

## 2.5. BÜYÜME HORMONU (BH)

### 2.5.1. Büyüme Hormonunun Fizyolojik Etkileri

Büyüme hormonunun fizyolojik etkileri aşağıdaki gibidir (33).

- Dengeli sistemik büyüme ile birlikte boy uzaması sağlar.
- Proplazmik azot reaksiyonu amino asit transportunda artış ve plazma-üre düzeylerinde azalma sağlar.
- Karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine diabetojenik bir etki oluşturur.(Bu etki enerji kaynağını karbonhidratlardan lipide kaydırır)
- İnsülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 olarak bilinen polipeptidlerle aynı olan somatomedinlerin sentez ve salıverilmesini uyararak etki yapar. İGF-1 proteoglikanlar içine sülfat katılımını ve protein sentezi ile RNA sentezini

artırarak büyüme hormonu aktivitesinde aracı olarak görev yapar. İnsülin gibi İGF-1 reseptörü, hormonal sinyal transdüksiyonunda aracı olan protein kinaz aktivitesine sahiptir.

### **2.5.2. BH'nin Klinik Kullanımı**

Yapılan çalışmalarda sepsisli hastalarda rekombinant BH verilmesi morbidite ve mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (34).

Kolorektal cerrahi sonrası yüksek mortaliteye sebep olan anastomoz kaçakları BH'nin anabolik etkileri ile azaltılabilmektedir (3).

Radyoterapi verilen ileal anastomozlu ratlarda yapılan çalışmada, BH verilmesi yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Anastomoz patlama basıncı % 18 daha yüksek bulunmuştur. Radyoterapi alan hastalarda intestinal cerrahi sonrası BH verilmesinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı ileri sürülmüştür (35).

Özellikle jinekolojik kanserler için yapılan ince barsak rezeksiyonu sonrası yapılan radyoterapi anastomozu olumsuz etkileyip önemli mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda BH kullanımının, anastomoz bölgesindeki bağ dokusu miktarını önemli derecede artırdığı görülmüştür. BH kullanmayan grupta anastomoz kaçığının daha fazla olduğu, kullanan grupta ise ileal anastomoz kaçığının daha az olduğu tespit edilmiştir (36).

BH'nin besinlerin emilimine pozitif etki ettiği, ayrıca IGF-1 aracılığıyla mitojenik aktivite ile ince barsak kript büyümesine neden olduğu gösterilmiştir. BH IGF-1 aracılığıyla laminin, kollajen tip 4 ve tip 7 ve sitokeratin sentezini artırır (3,7).

Yapılan klinik çalışmalarda BH'nin yüksek dozda kullanımının kan glutamin seviyesinin düşmesine ve glukoz seviyesinin artmasına neden olarak özellikle travmatik hastalarda mortalitenin artmasına neden olduğu tespit edilmiştir. BH'nin

pulsatil 0,05 mgr/kg dozunda ve glutamin ile birlikte kullanımının mortaliteyi azalttığı yine aynı çalışmalarda gösterilmiştir (37).

Ratlarda yanık oluşturulmuş deneysel bir çalışmada, ratlara verilen rekombinant BH'nin albumin, transferin, IGF-1 ve P-Selektin düzeylerini arttırdığı ve serum TNF- $\alpha$  ve IL-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Sepsis ve septik şoktaki hastalarda bu akut faz reaktanları organ disfonksiyonun bir göstergesidir. BH bu akut faz reaktanlarının düzenleyicisidir (38).

BH'nin respiratuar olarak ameliyat sonrası interkostal ve diafragmatik kaslarda katabolizmayla oluşan kaybı azalttığı gösterilmiştir. BH alan hastalarda üriner kreatinin seviyesinin plasebo gruba göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. BH'nin kullanımının nitrojen atılımını %42.7'den %31.5'e düşürdüğü, yağ oksidasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (36).

İskemik barsak hastalığı, yüksek morbidite ve mortalitesi ile gastrointestinal sistemin majör dolaşım sorunlarından biridir. Bir çalışma grubunda, barsak anastomozlarında BH kullanımının intestinal obstrüksiyon ve anastomoz kaçağını azalttığı, istatistiksel olarak patlama basıncında önemli artışa, anastomoz bölgesinde fibroblast aktivitesinde ve kollajen sentezinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (39).

Bir çalışmada, BH ve fibrin glue'nun birlikte kullanımının intestinal anastomozu koruduğu, peritonit ve fistül insidansını azalttığı tespit edilmiştir (2).

Portal hipertansiyon cerrahisi yapılmış hastalarda kombine BH ve glutamin verilmesinin immün fonksiyonu ve inflamatuvar cevabı artırdığı görülmüştür (40).

### **2.5.3. BH'nin Yara İyileşmesine Etkisi**

BH'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Yara iyileşmesini makrofajları uyarak hızlandırmaktadır. BH tüm vücutta anabolik etkiye sahiptir. Yara iyileşmesinin temel unsurlarından biri olan protein sentezini artırır.

Yapılan çalışmalarda yara bölgesinde kollajen birikimini de arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca intestinal epitelizasyonu artırıcı etkisinin de yara iyileşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda da BH'nin fibroblast ve hidroksi-prolin hücre miktarında artışa neden olduğu, dolayısıyla yara iyileşmesinde granülasyonun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (41). Aynı şekilde yara kenarının sağlamlığını ve gerginliğini sağlayan laminin, kollajen tip-4, kollajen tip-7 ve sitokeratin sentezini IGF-1 aracılığıyla arttırarak sağlar (3,7). BH'nin yara iyileşmesi sürecinde diğer büyüme faktörlerinden platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve endotelial büyüme faktörü (EGF) salınımını da arttırdığı ve böylece fibroblastların proliferasyonuna ve epitelyal hücre artışına neden olduğu bilinmektedir. BH yara iyileşmesinin proliferatif fazında yaranın gerilim kuvvetine ve sağlamlığına etki eder (1).

## **2.6. GLUTAMİN VE BH'NİN KOMBİNE KULLANIMI**

Glutamin ve BH'nin kombine kullanımı da yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir. Glutamin yara iyileşmesindeki fibroblastlar, epitelyal hücreler, enterositler, lenfositler ve makrofajlar gibi hızlı çoğalan hücrelerin bölünmesi ve rejenerasyonu için gerekli enerji kaynağı DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak kullanılmakta, protein sentezini regüle eden hücrelerin nükleik asit biyosentezinin öncülü olmaktadır. BH'nin de yara iyileşmesinin proliferatif ve olgunlaşma döneminde kollajenin yapısını oluşturan fibroblastların sentezini arttırarak yaranın gerilim kuvvetini ve sağlamlılığını arttırdığı gösterilmiştir (3,6,7,27).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak-Şubat 2008 tarihlerinde Atatürk Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için deney hayvanları etik kurulunun 27.06.2007 tarih ve 4 nolu toplantısında 1 nolu kararla onayı alındı. Çalışmaya ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen 10 haftalık Sprague Dawley Albino türü 40 adet erkek rat dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hayvanlar her biri 8 rattan oluşan 5 gruba ayrıldı. Gruplar;

- Kontrol grubu (n=8),
- Sham grubu (n=8),
- Glutamin grubu (n=8),
- BH grubu (n=8),
- Glutamin+BH grubu (Kombine grup) (n=8) şeklinde planlandı.

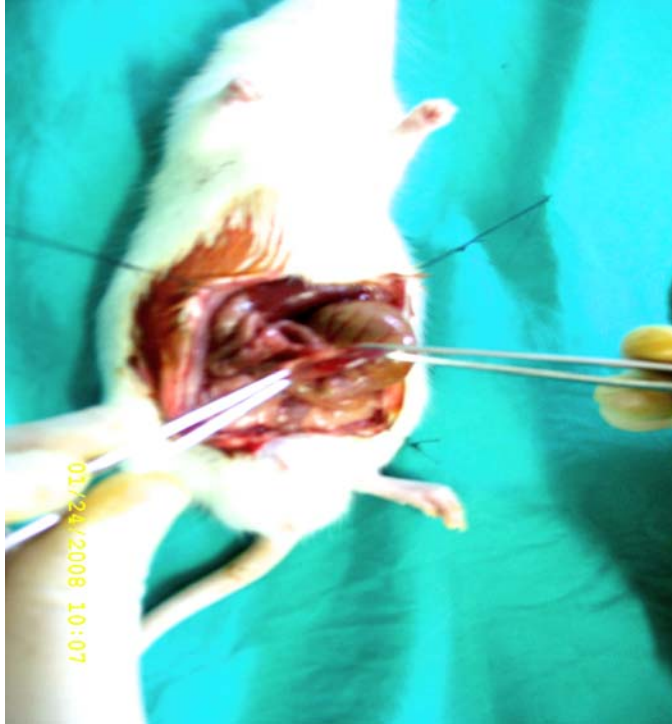
Kontrol grubunda cerrahi işlem öncesi ve sonrası dönemlerde normal rutin oral beslenmeye ek olarak herhangi bir tedavi verilmedi. Diğer gruplarda ise cerrahi işlemden sonra Glutamin grubunda 1 mg/kg/gün dozunda oral Glutamin, BH grubunda 1 mg/kg/gün subkutan BH ve Glutamin+BH grubunda ise aynı dozlarda ve aynı yollarla Glutamin ve BH verildi.

Deney grupları işlemden önce rutin günlük beslenmeye devam ettirilerek, cerrahi işlem öncesinde 8 saat aç bırakıldılar. Ratlarda intestinal fistül benzeri bir durum oluşturmak için daha önce Bao ve arkadaşları (42) tarafından tanımlanan metod kullanıldı. Buna göre kontrol ve çalışma gruplarında anestezi ve sterilizasyon sağlandıktan sonra bir orta hat insizyonla batın açıldı.(Resim 1)



**Resim 1. Cerrahi işlem öncesinde anestezi ve sterilizasyon sağlanmış rat.**

Barsak perforasyonu oluşturmak için ileoçekal bileşkenin yaklaşık 15 cm proksimaline 4 mm uzunluğunda transvers bir enterotomi yapıldı.(Resim 2)



**Resim 2. Karnı açılmış ve enterotomi yapılmış rat.**

Bu barsak kısmı 1cm distal ve proksimalinden peritona 6-0 ipek sütürlerle fikse edildi. Takiben batın kapatıldı.

Ratlar 24 saat sonra geri açıldı ve daha önceden müdahale yapılmış olan barsak segmentindeki defekt 6-0 polypropilen sütürlerle tek tek ve tek kat olmak üzere kapatıldı.(Resim 3)

Tüm gruplardaki deney hayvanlarında 5.postoperatif günde batın aynı insizyondan tekrar açıldı. Barsaktaki tamir alanı bulunduktan sonra önce tamirin iyileşmesi değerlendirilip daha sonra tamir alanının patlama basıncı lld.



**Resim 3: Primer onarım yapılmış rat**

Sham operasyon grubunda ise karın sadece açılarak barsaklar üzerinde herhangi bir işlem yapılmadan geri kapatıldı.

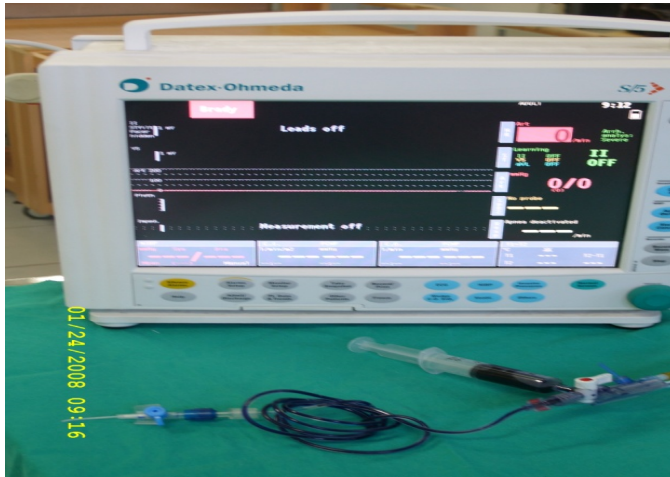
### 3.1. Anastomoz Patlama Basıncı Ölçümü

Patlama basıncı ölçümü için tamir alanından distal ve proksimalde 1 cm uzaklıktan olmak üzere barsak ansı rezeke edilip karın dışına alındı. Daha sonra ansın iki açık ucu da su geçirmeyecek şekilde kapatıldı. Sonra lümen içine 1 adet 18G çaplı iğne yerleştirildi.(Resim 4)



**Resim 4: Patlama basıncının ölçüldüğü barsak segmenti**

Bu iğne üçlü muslukla bir taraftan infüzyon pompasına diğer taraftan ise intraluminal basıncı ölçecek monitöre bağlandı.(Resim 5)



**Resim 5: Patlama basıncının mmHg biriminden ölçüldüğü monitör sistemi**

İnfüzyon pompasından 2 ml/dk hızda sulandırılmış metilen mavisi verilirken diğer taraftan da basınç ölçümü yapıldı. Basıncın aniden düştüğü ve tamir sahasından sulandırılmış metilen mavisinin geldiği görüldüğünde patlamanın olduğu kabul edildi.

Hayvanlar daha sonra yüksek doz eterle sakrifiye edildi. Daha sonra tamir alanının 0.5 cm distal ve proksimalini içerecek şekilde 1 cm'lik doku numuneleri alındıktan sonra 1 cc izotonik sodyum klorür solüsyonunda tespit edilerek doku hidroksi-prolin düzeyi tespiti yapılmak üzere  $-22^{\circ}\text{C}$  'de saklandı.

### 3.2. Hidroksiprolin Miktar Tayini

Biyokimyasal analizler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapıldı. Hidroksiprolin miktar tayini 'Yüksek performanslı likit kromatografisi' yöntemiyle yapıldı. Çalışma öncesi doku numuneleri  $25^{\circ}\text{C}$ 'ye getirildi. Her numuneden 0.2-0.3 gr alınarak 10 katı sodyum izotonikte mekanik homojenizatör ile homojenize edildi ve  $100^{\circ}\text{C}$ 'de 16 saat inkübe edildi. Daha sonra üzerlerine 1 ml eter konuldu ve  $100^{\circ}\text{C}$ 'de 6 saat bekletilerek kurutuldu. Kuru pelletten 3 mgr alınarak 6 molar 2 ml hidroklorik asit eklendi. Oluşan çözelti  $150^{\circ}\text{C}$ 'de 6 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üstte kalan süpernatant kısmı ayrıştırılarak altta kalan pellete 2 ml 0.2 molar sodyum sitrat eklendi (pH:2.2). Oluşan çözeltiden 250'şer mikrolitre alınarak viallere aktarıldı. Üzerlerine 1 ml 0.4 molar borat tamponu eklendi (PH:10.4). Oluşan çözeltiden 250 mikrolitre alınarak başka bir vial konuldu ve üzerine 250 mikrolitre NBD-Cl(7 kloro-4-nitrobenzo-2oxa-1.3-diazol) eklendi. Karışım 5 dakika  $60^{\circ}\text{C}$ 'de su banyosunda inkübe edildi. Daha sonra viallere 1 molar 50 mikrolitre sodyum klorür eklendi ve  $0^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika inkübe edildi ve HPLC( HP Agilent 1100 modüler sistem) sistemine verildi.

Kromatografik koşullar;

Ejeksiyon hacmi: 20 mikrolitre

Dedektör: VLDL( floresan dedektör), Extricio:176.1 Emülsiyon:162.3

Akış hızı: 1 ml/dk

Analiz sıcaklığı: 25-29 °C

Mobil faz:(A) Sodyum asetat ( 0.1 molar PH: 7.2)

(B) Metanol

Analiz süresi: 16 dakika

Kolon: 10 cmx4.6 mm C18-3 mikrometre partikül çapı ( Phenomenex)

Örnekler HPLC sistemine verildikten 16 dakika sonra sonuçlar miligram/mililitre cinsinden verildi.

### **3.3. İstatistiksel Yöntem**

Çalışmamızın verileri, SPSS 12.0 (Chicago, İlln, US) yazılımıyla istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerimiz ortalama ve standart hata şeklinde belirtildi. Gruplar arasında kantitatif verilerin analizi (patlama basıncı ve hidrokspirolin düzeyleri) Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 40 erkek rat dahil edildi. Bunlardan sham grubundan 2'si ketamin ile anestezinin hemen sonrasında ve diğer gruplardan da birer tane olmak üzere 4'ü barsak onarımı sonrası farklı saat veya günde öldü. Bunlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan ratlarda barsak onarımı sonrası postoperatuar 5. günde barsak onarım sahasında makroskopik olarak kaçak izlenmedi.

### 4.1. Patlama Basınçları

Çalışmaya alınan kontrol grubunun ortalama patlama basıncı  $21 \pm 5,4$  mmHg, glutamin grubunun ortalama patlama basıncı  $32 \pm 3,6$  mmHg, BH grubunun ortalama patlama basıncı  $45 \pm 4,2$  mmHg, glutamin ve BH'nin kombine kullanıldığı grubun ortalama patlama basıncı  $56 \pm 4,5$  mmHg idi.(Tablo-1)

**Tablo-1: Gruplardaki patlama basıncı değerleri**

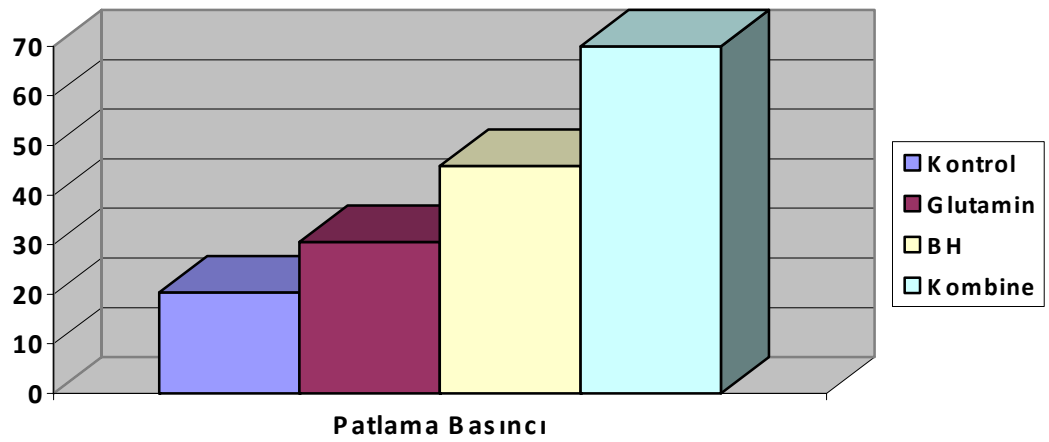
	Patlama Basıncı (mmHg)
kontrol	$21 \pm 5,4$
Glutamin	$32 \pm 3,6$
BH	$45 \pm 4,2$
Kombine	$56 \pm 4,5$

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Glutamin grubunun, BH grubunun, kombine grubun ortalama patlama basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,01$  hepsi için)

Glutamin grubunun patlama basınçları BH grubunun patlama basınçları ile karşılaştırıldığında BH grubunun basınçları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

Glutamin grubunun patlama basınçları kombine grubun patlama basınçları ile karşılaştırıldığında kombine grubunun basınçları istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.01$ ).

BH grubunun patlama basınçları kombine grubun patlama basınçları ile karşılaştırıldığında kombine grubunun basınçları istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.01$ ) (Grafik-1).



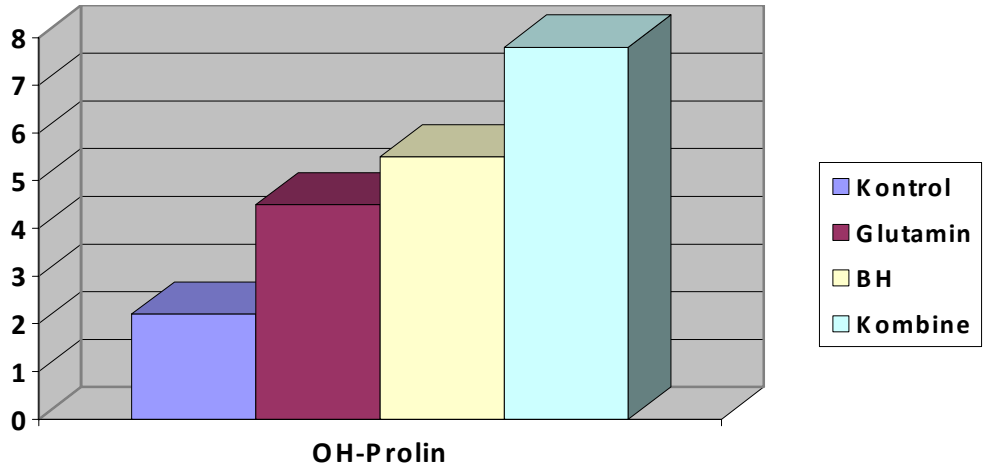
**Grafik 1: Gruplardaki patlama basınçlarını gösteren grafik (birimler mmHg cinsinden verilmiştir)**

#### 4.2.Hidroksiprolin Düzeyleri

Kontrol grubunun ortalama doku hidroksiprolin düzeyi  $2,3\pm 0,7$  mg/ml, glutamin grubunun ortalama doku hidroksiprolin düzeyi  $4,5\pm 0,9$  mg/ml, BH grubunun ortalama doku hidroksiprolin düzeyi  $5,2\pm 0,9$  mg/ml, glutamin ve BH'nin kombine kullanıldığı grubun ortalama doku hidroksiprolin düzeyi  $7,6\pm 1,2$  mg/ml idi. (Tablo-2)

**Tablo-2: Gruplardaki hidroksiprolin düzeylerinin ortalama değerleri**

	Hidroksiprolin Düzeyi(mg/ml)
Kontrol	2,3±0,7
Glutamin	4,5±0,9
BH	5,2±0,9
Kombine	7,6±1,2

**Grafik 2: Gruplardaki hidroksiprolin düzeylerini gösteren grafik (birimler mg/ml cinsinden verilmiştir)**

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Glutamin grubunun, BH grubunun, kombine grubun ortalama doku hidroksiprolin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,01$  hepsi için).

Glutamin grubunun doku hidroksiprolin düzeyleri BH grubunun doku hidroksiprolin düzeyleri ile karşılaştırıldığında BH grubunda düzeyler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Glutamin grubunun doku hidroksiprolin düzeyleri kombine grubun doku hidroksiprolin düzeyleri ile karşılaştırıldığında kombine grupta düzeyler istatistiksel olarak çok anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.01$ ).

BH grubunun doku hidrokspolin düzeyleri kombine grubun doku hidrokspolin düzeyleri ile karşılaştırıldığında kombine grupta düzeyler istatiksels olarak çok anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.01$ ) (Grafik-2).

## 5.TARTIŞMA

İntraabdominal sepsis temel olarak iki nedene dayanır. Ameliyat olmamış cerrahi hastalarda bu durum barsak muhtevasının batına drene olduğu perforasyon gibi durumlarda oluşurken, ameliyat olmuş hastalarda genelde anastomoz kaçağına bağlı olarak meydana gelir (16).

İntraabdominal sepsis gelişmiş hastalarda yapılacak olan barsak anastomozları her zaman risklidir. İntraabdominal sepsis durumunda etken olan bakteriler ortama endotoksin ve endotoksinle ilişkili proteinler bırakır. Endotoksin periton tarafından hızlıca emilir ve buna bağlı olarak SIRS başlar. SIRS'ın sistemik etkileri taşikardi, ateş ve periferik vazodilatasyondur. Sonuçta kalp debisi ve kan basıncı düşer. SIRS bir taraftan protein katabolizması ve dolaşım yetmezliği gibi sistemik etkiler gösterirken, diğer taraftan da artmış lokal inflamasyon gibi lokal etkiler gösterir. Hızlanan metabolizma protein katabolizmasına ve özellikle esansiyel aminoasitlerden olan glutaminin yıkımına ve depolardan tüketilmesine neden olur. Lokal olarak oluşan enflamasyon doku ödemi, kollojen metabolizmasında bozulma ve doku perfüzyonunda ve oksijenizasyonunda bozulmaya neden olur (6,10,12,43).

Septik koşullarda kollajen metabolizması yıkım yönünde bozulmaktadır. Bakterilerin salgıladıkları kollajenolitik enzimler de kollajen yıkımını artırmaktadır. Ayrıca enflamatuvar yanıtta oluşan nötrofil, serin proteaz ve serbest oksijen radikalleri anastomoz iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (44). Bu mekanizmaların aktive olduğu bir ortamda yapılacak anastomoz, doku ödeminden dolayı gergin olacaktır. Yara iyileşmesinin bozulmuş olmasından dolayı yara gerilim kuvveti zayıf ve iyileşmesi yavaş olacaktır. Tüm bunlar yapılacak anastomozu riskli hale getirir (1,2,10,16).

Glutamin plazmada en fazla miktarda bulunan ve non-esansiyel olan bir aminoasittir. Ancak stres ve travma hallerinde esansiyel hale gelmektedir. Glutaminden zenginleştirilmiş beslenmenin ince barsak atrofisini azalttığı, gastrointestinal sistemde lenfoid atrofiyi önlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı ve gastrointestinal immün fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (6,7,27).

Glutamin malnütrisyonlu sıçanlarda barsakların büyüme ve absorpsiyon kapasitesini artırır. Ayrıca dirençli bakteriyel peritonitlerde bakteri klirensini de artırdığı bildirilmiştir (6).

Endotoksemili farelerin barsaklarında Peyer plaklarında lenfosit sayısı azalmaktadır. Glutamin desteği ile Peyer plaklarındaki bu değişiklikler önlenmektedir (6,27). Başoğlu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, glutaminin barsak mukozası üzerindeki etkileri araştırılmış ve glutamin verilen denek grubunda verilmeyenlere göre barsak mukozasında glutatyon konsantrasyonunun önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada glutamin içerikli beslenmenin ince barsakları iskemi ve reperfüzyon hasarından koruduğu gösterilmiştir (22).

Klinik çalışmalarda glutamin tedavisinin enfeksiyöz komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve dolayısıyla maliyetleri azalttığı bulunmuştur. Endotoksik şokta endojen glutamin kaynakları harekete geçirilir, barsakta glutamin emilimi azalır ve karaciğer ve immün sistemde fazla miktarda kullanılmaya başlanır. Bu durum enterositlerin esas enerji kaynağı olan glutamin düzeylerinde azalmaya sebep olacağından şoktaki hastada glutamin artık esansiyel bir aminoasit olur (2,4,5,34,45).

Yapılan çalışmalarda anastomoz üzerine gerek oral gerekse parenteral yoldan verilen glutaminin etkisi araştırılmıştır. Cihan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sadece patlama basınçları karşılaştırıldığında, özel içerikli (standart olmayan) enteral solüsyonların kolon anastomozunda erken dönemde verilmesinin iyileşmeyi hızlandırmadığı bildirilmiştir (46). Ancak Demetriades ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, glutamin içeren diyetlerin erken ameliyat sonrası dönemde verilmesinin deneysel olarak kolonik anastomozda iyileşmeyi hızlandırdığı bulunmuştur (47). Glutaminin parenteral nütrisyon solüsyonlarına katılıp deneysel kolon anastomozu sonrasında uygulanması ile ilgili farklı görüşler de vardır. El-Malt ve arkadaşlarının çalışmasında, radyasyon sonrası ratlarda yapılan kolon anastomozunun iyileşmesinde glutamin katkılı paranteral beslenme solüsyonlarının iyileşmede faydasının olduğu

ancak bakteriyel translokasyonu engellemediği bildirilmiştir (27). Bununla beraber, McCauley ve arkadaşları beslenme bozukluğu oluşturulmuş ratlarda %1.2 glutamin katkılı parenteral nütrisyonun kolon anastomozunun iyileşmesini olumlu yönde etkilemediğini bildirmişlerdir (48). Bizim çalışmamızın bu çalışmalardan farkı anastomozun kolon anastomozu değil incebarsak anastomozu olması ve deneysel modelimizde beslenme bozukluğu değil de intraabdominal sepsis bulunmasıdır. İntraabdominal sepsis sadece malnütrisyon oluşturmakla kalmaz buna ilaveten oluşan katabolizmaya bağlı olarak glutamin depolarının hızlı bir şekilde yıkımına neden olur (49). Glutaminin ince barsak mukoza hücreleri üzerine trofik etkisi bilinmektedir. Bu etkinin kolon mukoza hücrelerinde hangi düzeyde olduğu ise belli değildir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların nedeni bu olabilir. Bizim çalışmamızda glutamin verilen gruptaki ratların kontrol grubuna göre barsak patlama basınçları ve doku hidroksi-prolin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.05$ ). Bu bulgu ince barsakta oluşan yaranın iyileşmesinde glutaminin pozitif etkili olduğunu göstermiştir. Glutaminin bu etkisi özellikle hızlı çoğalan enterosit fibroblast gibi hücrelerin gereksinimi olan enerjinin kaynağı olan DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak işlev görmesindedir.

Glutamin ince barsak hücrelerinin mitokondrilerinde glutaminaz aktivitesi sayesinde glutamata sonra da alfa ketoglutarata dönüşerek Krebs döngüsüne ATP sağlar. Glutamin ayrıca yara iyileşmesinin proliferatif fazında yara matriksinde kalıcı destek dokusu oluşmasında etkili fibroblast ve makrofajları uyararak da dolaylı yünden bu süreci etkilemiş olur (6,27).

Biz çalışmamızda, BH verilen grupta barsak patlama basıncını ve doku hidroksiprolin düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Benzer bulgular Christensen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada da biraz farklı olarak ortaya konmuştur. Bu çalışmada kolon anastomozunda BH'nin anastomoz gerilimini artırdığı ancak hidroksiprolin düzeyini değiştirmedeği bulunmuştur (50). Christensen ve arkadaşları daha sonra yaptıkları çalışmalarda BH'nin deneysel kolon anastomozunda hidroksi-prolin düzeyleri ve patlama basıncı üzerine doza bağımlı pozitif bir etki gösterdiğini bulmuşlardır (51). Karasahasanoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sol

kolon anastomozu üzerine BH'nin etkisini normal beslenen ve malnütrisyonlu ratlarda denemişlerdir. Normal beslenen deneklerde BH'nin anastomozu güçlendirdiğini oysa malnütrisyonlu ratlarda bu etkiyi gösteremediğini ifade etmişlerdir (52).

Bizim çalışmamızda, yukarıda bahsedildiği üzere deneklerde intaraabdominal sepsis oluşturulmak suretiyle bir katabolik etki oluşturulmuştur. BH verilmesinin çalışmamızda temel dayanağı, oluşan bu katabolik etkiyi BH'nin güçlü anabolizan etkisi ile antagonize ederek yara iyileşmesinde kaybedileni geri almaktır. Bu etki bizim çalışmamızda gözlenmiştir. Çalışmamızda, patlama basınçları ve hidroksi-prolin düzeylerinde BH grubu ile glutamin grubu arasında BH grubu lehine bir fark oluşmuştur.

BH'nin besinlerin emilimine pozitif etki ettiği ve IGF-1 aracılığıyla mitojenik aktivite artışına neden olduğu, bu suretle ince barsakta kript büyümesine neden olduğu, ince barsaktaki bu etkilerle anastomoz ve yara iyileşmesine olumlu katkılar sağladığı da bildirilmiştir (3,7,33).

BH'nin güçlü anabolizan etkisi ile substrat (özellikle glutamin) depolarının tüketilmesini önlemesinin yanı sıra, yara iyileşmesine pozitif yönde etkileri BH'yi glutamin ile birlikte kullanıldığında daha da etkin hale getirmektedir. Çalışmamızda, bu durum her iki ajanın kombine kullanıldığı grubun patlama basınçlarının ve hidroksi-prolin düzeylerinin gerek kontrol grubuna gerekse her iki ajanın tek kullanıldığı gruplara göre daha yüksek olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde yanıklı hastalarda yapılan çalışmada BH'nin anabolik özelliklerinden dolayı stres hallerinde protein yıkımını engelleyici olduğu ve iyileşmeyi stimüle ettiği bildirilmiştir (1,4). Yine sepsisli hastalarda BH verilmesi morbidite ve mortalitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir (34). Duska ve arkadaşları da travmalı hastalarda 0.05 mgr/kg dozunda pulsatil BH ve glutamin kullanımının mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir (37).

Özcan ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, barsak anastomozu sonrası BH kullanımının anastomoz kaçışını azalttığını, patlama basıncı ve anastomoz

bölgesindeki fibroblastik aktivite ve kollajen sentezinde artış oluşturduğunu bildirmişlerdir (39).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, sepsiste kardiyak proteinlerin sentezinin azaldığı ve TPN ile bu azalmanın gerilediği tespit edilmiş, ek olarak da glutamin ve BH'nin buradaki kardiyak protein sentezindeki değişikliğe etki etmediği bulunmuştur (34).

Ratlarda intraabdominal sepsis oluşturulmuş modelde, glutamin ve BH'nin kombine kullanımının bakteriyel translokasyonu azalttığı, mukozal kalınlıkta ve antioksidan seviyesinde önemli derecede artış oluşturduğu bildirilmiştir (53).

Yapılan çeşitli çalışmalarda glutamin ve BH'nin birlikte verilmesinin özellikle kısa barsak sendromunda intestinal absorpsiyonu arttırdığı, ayrıca BH'nin glutaminin intestinal absorpsiyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmalarda, glutamin ve BH ile birlikte parenteral nütrisyon alan ratlarda IGF-1 mRNA salınımının sadece parenteral nütrisyon alanlara göre %78 daha fazla arttığı, bunun sonucu olarak ta intestinal hücrelerde apoptozisde azalma, proliferasyonda artma olduğu görülmüştür (2,54).

Glutamin ve BH'nin birlikte kullanılması aminoasit metabolizmasına anabolik olarak faydalı etki gösterebilir. Bu kombine tedavi ameliyat sonrası aminoasit dengesi üzerine additiv etkili iken, nitrojen balansı üzerine ek bir etki tespit edilememiştir (55).

İntraabdominal sepsis koşullarında yapılan barsak anastomozu mortalite ve morbiditesi yüksek olabilen bir cerrahi girişimdir. Bu hastalarda, anastomoz kaçakları mortalite ve morbiditeyi artıran en önemli sebeplerden biridir. Bu nedenle anastomoz kaçaklarını engellemek için bir çok değişik teknik ve tedavi metodları denenmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisinin ameliyat öncesi ve sonrası uygulanması, antioksidanlar, bioaktif polipeptidler(poly-L-lysine, poly-L-glutamate) verilmesi ve intraoperatif anastomoz bölgesine nütrisyonel solüsyonlarla lavaj yapılması uygulanan çalışmalardan bir kaçıdır. Anastomoz sonrası yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyecek ve komplikasyonları azaltacak tedavi modaliteleri arasında glutamin ve BH'nin ayrı ayrı

kullanılması gibi kombine kullanımının da önemli bir seçenek olabileceği söylenebilir (1,16,21,22,53).

Sonuç olarak bizim çalışmamız göstermiştir ki; intraabdominal sepsise bağlı olarak bozulmuş olan mekanizmalardan kaynaklanan riskleri azaltmak ve anastomozu daha da güvenli hale getirmek için Glutamin ve BH'nin kombine kullanılması anastomozun gerilim kuvvetini artırmaktadır. Her iki maddenin de tek başına kullanımı etkili bulunmuş olmakla beraber, kombine kullanım bu etkiyi daha da belirgin hale getirmiştir. Klinik uygulamada bu iki ajanın riskli intestinal anastomoz yapılan hastalarda birlikte verilmesi anastomoz kaçağı riskinin azaltması açısından faydalı olabilir. Ancak bu uygulamanın güvenilirliğinin tam belirlenebilmesi için daha çok deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

1. Kılıçoğlu B, Kılıçoğlu SS, Eren VÇ. Gastrointestinal Sistemde Yara İyileşmesi. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005;12; 67-76.
2. Li Y, Bao Y, Jiang T, et al. Effect of the Combination of Fibrin Glue and Growth Hormone on Incomplete Intestinal Anastomoses in a Rat Model of Intra-Abdominal Sepsis. J. Surg. Res. 2006;131: 111-117.
3. Akçay MN, Akçay G. Growth Hormone in Surgery. Endokrinolojide Diyalog. 2007; 4: 197-199.
4. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF, Ohara MM, et al. Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber- and glutamine-enriched enteral formulas. Crit Care Med 1994; 22: 690-696.
5. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, et al. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995; 19: 69-74.
6. Çoşkun T (yazar). Glutamin. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları. Ankara 2003: 290-294.
7. Soondrum K, Hinds R. Management of Intestinal Failure. Journal of Pediatrics 2006; 73: 913-918.
8. Ward N. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Nutrition Journal 2003; 2: 1-5.
9. Anadol AZ, Bozkurt BŞ, Ersoy E. Cerrahi Enfeksiyonların Patogenezi ve Antibiyotik Uygulaması. İçinde Engin A (yazar) Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi İlkeleri. Ankara 2000: 121-129.
10. Güloy H (yazar). Temel ve Sistemik Cerrahi, Güven Kitabevi İzmir, 2005; 356-364.
11. Zahorec R. Definition For Septic Syndrome Should Be Re-evaluated Intensive. Care Medicine 2000; 26:1870.
12. Richard S, Irwin JM. Manuel of Intensive Care Medicine. Çeviri: Gündüz M. Yoğun Bakım El Kitabı. İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2002: 694-696.
13. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Principles of Surgery. Çeviri: Şen D. Cerrahinin İlkeleri. Ankara: Antıp A.Ş., 2004: 1536-1547.
14. Wittmann D. Karın içi enfeksiyonlar. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1477-1490.
15. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Principles of Surgery. Çeviri: Köksoy C. Cerrahinin İlkeleri. Ankara: Antıp A.Ş., 2004: 118-124.
16. Kuzu MA, Emsan CÖ. Kolon, rektum ve anüs cerrahisi sonrası komplikasyonlar. İçinde Sayek İ (yazar). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1281-1284.
17. Koruda MJ, Rolandelli RH. Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. Surg Res. 1990; 48: 504-515.
18. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am.

- 1997; 77: 549-573.
19. Brasken P. Healing of experimental colon anastomosis. *Eur J Surg Suppl.* 1991; 566:1- 51.20. Öztürk E, Yağcı G, Özgürtaş T, et al. Preoperative and Postoperative Administration of Hyperbaric Oxygen Improves Biochemical and Mechanical Parametres on Ischemic and Normal Colonic Anastomoses. *Journal of Investigative Surgery* 2006; 19:237-244.
21. Aydın C, Teke Z, Aytekin F, et al. Tempol prevents harmful effects of remote ischemia reperfusion injury on healing of experimental colonic anastomoses. *İnt J Colorectal Dis* 2007; 22; 325-331
22. Başoğlu M, Yıldırğan İ, Akçay F, Kızıltunç A, Kavak İ, Ören D. Glutathione and Nitric Oxide Concentrations in Glutamine-Infused Rabbits with Intestinal Ischaemia/Reperfusion. *Clin Biochem* 1997; 35: 415-419.
23. Collen S, Mark AD, Lieberman M. Mark's Basic Medical Biochemistry. Çeviri: İnal ME. Mark's Temel Tıbbi Biyokimyası. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007: 720.
24. Lacey JM, Wilmore DW, Is glutamine conditionally essential aminoacid? *Nutr Rew* 990: 297-309.
25. Miller AL. Therpeutic Considerations of L-Glutamine: A Review of the Literature *Altren Med Rew* 1999; 4: 239-248.
26. Gökpınar İ, Gürleyik E, Pehlivan M, et al. Erken Enteral ve Glutaminli Enteral Beslenmenin Kolon Anastomoz İyileşmesine Etkisi. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2006;12;17-21.

27. Ceelen W, El-Malt M, Claeys G, et al. Does the Addition of Glutamine to Total Parenteral Nutrition Have Beneficial Effect on the Healing of Colon Anastomosis and Bacterial Translocation After Preoperative Radiotherapy? *Clin Oncol* 2003; 26: 54-59.
28. Oğuz M, Kerem M, Bedirli A, et al. L-alanin-L-glutamin supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 515-520.
29. Micheal J, Koll M, Ferguson CN, et al. Liver albumin synthesis in sepsis in the rat: Influence of parenteral nutrition, glutamine and growth hormone. *Clinical Science* 2003;105:691-698.
30. Forbes A. Parenteral nutrition. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2007; 23: 183-186.
31. Messing B, Blentzen S, DiBaise JK, et al. Treatment of Adult Short Bowel Syndrome With Recombinant Human Growth Hormone. *Clinical Gastroenterol* 2006; 40: 75-84.
32. Güven A, Pehlivan M, Gökpınar İ, Gürleyik E, Çam M. Early Glutamine-enriched enteral feeding facilitates colonic anastomosis healing: Light microscopic and immunohistochemical evaluation. *Acta Histomica* 2007; 109: 122-129.
33. Jacop LS, Koşay S (yazarlar). *NMS Farmakoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 221-222.
34. O'Leary MJ, Ferguson CN, Coakley JH, Hinds CJ, Preedy VR. Influence of Starvation, Surgery, and Sepsis on Cardiac Protein Synthesis in Rats: Effects of Parenteral Nutrition, Glutamine, and Growth Hormone. *Shock* 2002; 18: 265-271.
35. Wheelless C, Zanagnolo V, Bowers D, Brenner MJ, Lilley R. The Effects of Growth Hormone on the Bursting Strength of Ileal Anastomotic Segments in Radiation-Injured Rat Bowel. *Gynecologic oncology* 1998; 70: 121-122.
36. Silver DF, Simon A, Dubin NH, Wheelles CR. Recombinant Growth Hormone's Effects on the Strength and Thickness of Radiation-Injured Ileal Anastomoses: A Rat Model. *Journal of Surgical Research* 1999; 85: 66-70.
37. Duska F, Fric M, Pazout J, Waldauf P, Tuma P, Pachel J. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: Effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine. [Growth Horm IGF Res](#). 2007; 3: 36-42.
38. Başoğlu M, Kızıltunç A, Yıldırğan İ et al. Recombinant human growth hormone modulates the hepatic acute-phase response and P-selectin in burned rats. *Burns* 28.

- 2002; 760-764.
39. Özçay N, Oruç T, Çağlıkülelçi M, Turhan N, Atalay F, Akoğlu M. The Effect of Growth Hormone Therapy on the Healing of Small Bowel Anastomosis After Reperfusion injury in the Rat. *Transplantation Proceedings*, 2002; 34: 1015-1016.
  40. Tang Z, Ling Y, Zheng Hao N, et al. Glutamine and recombinant growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. *Gastroenterol* 2007; 13: 2223-2228.
  41. Christensen H, Chemnitz J, Christensen BC, Oxlund H. Collagen structural organization of healing colonic anastomoses and the effect of growth hormone treatment. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38: 1200-1205.
  42. Bao Y, Li YS, Li JS. A laboratory model of intraabdominal infections by fistula. *Chin. J. Exp. Surg*. 21: 99, 2004.
  43. Buyne OR, Bleichrodt RP, Verweij PE, Groenewound HM, Goor HV, Hendriks T. A peritonitis model with low mortality and persisting intra-abdominal abscesses. *International Journal Of Experimental Pathology* 2006; 87: 361-368.
  44. Naycı A, Çömlekoğlu Ü, Çingı E et al. Does sepsis impair the healing of colonic anastomosis in splenectomized rats? *Ulusal Travma Dergisi* 2005; 11: 282-286.
  45. Wischmeyer PE. Glutamine: role in gut protection in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9: 607-612.
  46. Cihan A, Oğuz M, Acun Z et al. Comparison of early postoperative enteral nutrients versus chow on colonic anastomotic healing in normal animals. *Eur Surg Res*. 2004; 36: 112-115.
  47. Demetriades H, Botzios D, Kazantzidou D et al. Effect of early postoperative enteral feeding on the healing of colonic anastomoses in rats. Comparison of three different enteral diets. *Eur Surg Res*. 1999; 31: 57-63.
  48. McCauley R, Platell C, Hall J, McCulloch R. Effects of glutamine infusion on colonic anastomotic strength in the rat. *Parenteral Enteral Nutr*. 1991; 15: 437-439.
  49. Dudrick PS, Souba WW. Aminoacids in surgical nutrition. Principles and practice. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 459-477.
  50. Christensen H, Oxlund H, Laurberg S. Growth hormone increases the bursting strength of colonic anastomoses. An experimental study in the rat. *Colorectal Dis*. 1990; 5: 130-134.

51. Christensen H, Oxlund H, Laurberg S. Postoperative biosynthetic human growth hormone increases the strength and collagen deposition of experimental colonic anastomoses. *Colorectal Dis.* 1991; 6: 133-138.
52. Karahasanoğlu T, Altınlı E, Hamzaoğlu M, Paksoy M, Yeşildere T, Alemdaroğlu K. Effect of growth hormone treatment on the healing of left colonic anastomoses in protein-malnourished rats. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 931-933.
53. Jung S, Youn Y, Lim Y, Song H, Rhee J, Suh G. Combined Administration of Glutamine and Growth Hormone Synergistically Reduces Bacterial Translocation in Sepsis. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 17-22.
54. Gu Y, Wu H, Xie X, Jin DY, Zhuo HC. Effects of growth hormone and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. *Clinical Nutrition* 2001; 20: 159-166.
55. Kolstad O, Jenssen TG, İngebretsen OC, Vinnars E, Revhaug A. Combination of recombinant human growth hormone and glutamine-enriched total parenteral nutrition to surgical patients: effects on circulating amino acids. *Clinical Nutrition* 2001; 20 :503-510.