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

PARSİYEL HEPATEKTOMİ UYGULANMIŞ SIÇANLARDA ENTERAL GLUTAMİNİN KARACİĞER REJENERASYONU, KARACİĞER FONKSİYONLARI VE BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA ETKİSİ

Dr. Hikmet AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010

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

PARSİYEL HEPATEKTOMİ UYGULANMIŞ SIÇANLARDA ENTERAL GLUTAMİNİN KARACİĞER REJENERASYONU, KARACİĞER FONKSİYONLARI VE BAKTERİYEL TRANSLOKASYONA ETKİSİ

Dr. Hikmet AKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sadık KILIÇTURGAY

BURSA - 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Özet ……....ii
İngilizce Özet…….. iii
Giriş 1
Gereç ve Yöntem 5
Bulgular 12
Tartışma ve Sonuç 17
Kaynaklar 23
Teşekkür 29
Özgeçmiş 30

ÖZET

Bu çalışmada majör karaciğer rezeksiyonu sonrasında glutamin ile enteral nutrisyonun karaciğer rejenerasyonu, fonksiyonları ve bakteriyel translokasyona etkileri araştırılmıştır

Deneyimizde ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen, 30 adet dişi Wistar Albino sıçan 3 gruba ayrıldı: 1. **Şem Grubu** (n=10); laparatomi sonrası karaciğer ortaya konup karın kapatıldı ve takiben sıçanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi. 2. **Kontrol Grubu** (n=10); %70 hepatektomi uygulanan sıçanlara 7 gün süre ile standart yem ve su verildi. 3. **Deney Grubu** (n=10); %70 hepatektomi uygulanan sıçanlara 7 gün süre ile standart yem ve suya ek olarak 0.5 gr/kg/gün glutamin orogastrik sonda ile verildi. Sıçanlar yedinci gün sakrifiye edildi. Karaciğer rejenerasyonunu ve enterosit proliferasyonunu değerlendirmek icin karaciğer ve ince bağırsaktan doku örnekleri alındı ve Ki-67 immün boyama ile değerlendirildi. Sistemik kan örneklerinde AST/ALT çalışıldı. Bakteriyel translokasyonu değerlendirmek için de portal venden kan, mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve akciğerden doku örnekleri alındı.

Ki-67 proliferasyon indeksi (Pİ) gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu. Deney grubunda kontrole göre ($p<0,001$), kontrol grubunda şeme ($p<0,05$) göre yüksekti. İnce bağırsak Ki-67 Pİ deney grubunda diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). AST/ALT değerleri ve bakteriyel translokasyon açısından üç grup arasında fark yoktu.

Enteral glutamin uygulanması karaciğer rejenerasyonunu olumlu yönde etkilemekle birlikte bakteriyel translokasyona bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer rejenerasyonunu, glutamin, bakteriyel translokasyon

SUMMARY

The Effect of Enteral Glutamin on Hepatic Regeneration, Hepatic Functions and Bacterial Translocation in Rats Following Partial Hepatectomy

The beneficial effects of glutamin on bacterial translocation and hepatic regeneration have been reported. In this study, the effects of enteral glutamine on bacterial translocation and hepatic regeneration have been both investigated.

30 female Wistar-Albino rats weighing between 250-300 gr were divided into three groups: **1. Sham Group** (n=10); laparatomi followed by liver exploration, was performed and then abdomen was closed. For the following 7 days, the rats were fed with standard food and water. **2. Control group** (n=10); following 70% hepatectomy, the rats were fed with standard food and water for 7 days. **3. Trial group** (n=10) following %70 hepatectomy, the rats were fed with standard food and water for 7 days and in addition with 0.5gr/kg/day gutamine via orogastric catheter. On the 7th day, the rats were sacrificed. Hepatic regeneration and enterocyte proliferation were evaluated by tissue Ki-67 immune-histochemistry. To evaluate the macroscopic hepatic growth rate; the wet weight of remnant liver tissue was measured. Serum AST and ALT were measured. Bacterial translocation was evaluated by blood samples taken from portal vein and, tissue samples from mesenteric lymph nodes, liver, spleen and lungs. Group values were compared using Kruskal- Wallis (for comparison of three groups) or Mann-Whitney U tests (for comparison of two groups).

Liver Ki-67 proliferation index (PI) showed significant difference between groups ($p=0,001$). It was higher in trial group in comparison to control group ($p<0,01$). It was also higher in control group when compared to sham group ($p<0,05$). Trial group small intestine Ki-67 PI was significantly higher than other groups ($p<0,01$). The weight of remnant liver tissue was

significantly higher in trail group than in the control group (p<0,01). AST\ALT levels and bacterial translocation rates were comparable between groups.

Enteral glutamine has positive effects on hepatic regeneration, but no effect on bacterial translocation.

Key words: Liver regeneration, glutamine, bacterial translocation.

GİRİŞ

Karaciğer, fiziksel ve kimyasal hasarlanmaya karşı rejenerasyon yeteneği olan bir organdır. Hasara uğramış diğer doku ve organlar kendilerini onarabilirler, fakat karaciğer hiperplazi ve hipertrofi ile kaybolan fonksiyonel hacmi de yerine koyabilir (1–4). Parsiyel hepatektomi sonrası hepatositler dakikalar içerisinde hücre siklusuna girer, 12-24. saatte hücre siklusunun S fazına geçer ve 24-48. saatte maksimum DNA sentezi olur (2–7). Parsiyel hepatektomi sonrası sıçanlarda remnant karaciğer kütlesi 48 saatte ikiye katlanır ve 7-10. günde ise karaciğer optimal fonksiyonel hacime ve kitleye ulaşır. Bu süreç DNA sentezindeki pik ve mitoz ile senkronize olarak meydana gelir (8, 9).

Rejenerasyonu etkileyecek belirgin faktörler olmadığında karaciğer % 75-80 rezeksiyonu rahatlıkla tolere edebilir. Karaciğerin bu özelliği sayesinde majör karaciğer rezeksiyonlarını günümüzde rutin prosedürler haline gelmiştir. Ancak karaciğerin rejenerasyon yeteneğini olumlu ve olumsuz etkileyen faktörler vardır (Tablo-1). Olumsuz faktörler varlığında karaciğerin rejenerasyon yeteneği bozulur ve tolere edebileceği rezeksiyon oranı düşer; bu durumda da karaciğer yetmezliği gelişebilir (10–13).

Karaciğer portal dolaşımdan mikroorganizmaların eliminasyonunda önemli role sahip olduğu için majör karaciğer rezeksiyonu sonrası enfeksiyon riski artar ve bu durum karaciğer rejenerasyonunun anlamlı derecede gecikmesine neden olabilir (14-16). Klinik çalışmalarda, karaciğer rezeksiyonu sonrası hastaların %30'unda enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyon ve %10'nunda da intraabdominal sepsisin görüldüğü bildirilmiştir (12, 13, 17). Bu durumun postoperatif karaciğer yetmezlik riskini %50'lere, mortalite riskini ise %40'lara çıkardığı gösterilmiştir (12).

Tablo-1: Karaciğer rejenerasyonunu olumlu ve olumsuz etkileyen faktörler (5).

Olumlu etkileyenler	**Olumsuz etkileyenler**
Komplet Mitojenler	**İnhibitöler**
Hepatosit growth faktör	Transforming growth faktör-β
Tranforming growth faktör-α	İnterlökin-1
Epidermal growth faktör	Aktivin
İnsülin-like growth faktör	İnhibin
Tümör nekroz faktör	**Klinik durumlar**
Asidik fibroblast growth faktör	Karaciğer hastalığı
Keratosit growth faktör	Hepatik parankimal konjesyon
Komitojenler	İntraoperatif iskemi-reperfüzyon hasarı
İnsülin	Postoperatif bakteriyel enfeksiyonlar
Glukagon	
Katekolaminler	
Parathormon	
Tiroid hormonları	
Adrenal kortikal hormonlar	
Kalsiyum	
Vitamin D	

Klinik ve deneysel çalışmalarda, majör karaciğer rezeksiyonundan sonra, enterik bakterilerin mezenterik lenf nodlarına, sistemik dolaşıma ve diğer organlara transloke olabildiği bildirilmiştir (12). Bilindiği gibi karaciğer retiküloendoteliyal (RES) sistemin en önemli organlarından biridir. Karaciğer rezeksiyonundan sonra, doğal olarak RES miktarındaki azalma bakteriyel enfeksiyonların artmasına sebep olur. Nitekim sıçanlarda %50'lik karaciğer rezeksiyonu sonrası bakteriler lokal mezenterik lenf nodlarına yayılırken, %70'lik ve %90'lık karaciğer rezeksiyonlarında ise ek olarak sistemik kan dolaşımına ve akciğer, dalak, karaciğer, böbrek gibi uzak organlara transloke olurlar (12, 18, 19). Bakteriyel translokasyon, barsağın bariyer görevinin ortadan kalkması sonucu bağırsak içindeki canlı veya ölü bakteriler ile bunların toksik ürünlerinin karaciğer, dalak, mezenterik lenf nodları (MLN) ve sistemik dolaşıma yayılması olarak tanımlanmaktadır (20-22).

Glutamin stres durumunda esansiyel olan bir aminoasittir. Ciddi stres durumunda glutaminin kaslardaki depoları önemli ölçüde azalır. Bu durumda iskelet kaslarında glutaminin salınımı sınırlı hale gelir (23, 24). Bunun sonucu

olarak belirgin hipermetabolizm, immündepresyon ve bağırsak permeabilitesinde artma ortaya çıkarken oksidatif stress artar. Oksidatif stress ise glutatyonun azalması ile ilişkilidir. Glutamin miktarındaki azalmanın sonucunda ortaya çıkan bu durumlar deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (25-28).

Glutamin ayrıca enterositler, böbrek tubulus hücresi, lenfositler, fibroblastlar gibi hızlı çoğalan hücrelerin en önemli enerji kaynağıdır. İntestinal epitelyum tarafından glutaminin kullanımı, intestinal bariyer bütünlüğünü sağlayarak, bakteriyel translokasyonu önler. Glutamin desteğinin katabolik dönemi kısalttığı, T-Lenfosit yanıtını artırarak immün direnci stimüle ettiği, kas glutatyon seviyesini yükselterek antioksidan etkiyi artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (29-35). Deneysel çalışmalarda glutamin desteğinin mukozal atrofiyi azalttığı, hem intestinal hemde ekstra intestinal sistemdeki IgA düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (36-39).

Akihiro ve ark.'nın (40) çalışmasında hepatektomi sonrası glutamin verilen grupta glutamin uptake'inin ve glutamin metaboliti alaninin portal vene salınımının belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. Bu durum remnant karaciğerde rejenerasyonun artışını simgeleyecek şekilde, artmış glukoneogenez ve protein sentezi ile sonuçlanır.

Karaciğer rejenerasyonunu etkileyebilecek bir diğer önemli faktörde hastanın nütrisyonel durumudur. Nütrisyonun karaciğer rejenerasyonunu anlamlı derecede arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun en önemli kanıtlarından birisi aç hayvanlarda azalmış hepatosit mitotik aktivitedir (41, 42). Leduc ve ark. (43) tarafından egzojen aminoasitlerin öneminin vurgulandığı çalışmayı takiben farelerde düşük proteinden yüksek proteinli diyete geçilmesi hepatosit mitotik aktivitesinde artışla sonuçlanmıştır. Benzer şekilde proteinsiz diyet alan sıçanlarda parsiyel hepatektomi sonrası daha az DNA sentezi olduğu görülmüştür (43-45).

Bilgilerimiz bize nütrisyonel durumun genel olarak cerrahi morbiditeyi direkt olarak etkilediğini göstermektedir. Son 10 yılda perioperatif nütrisyon, komplikasyonlara direnci arttıran ve immün sistemi tetikleme yeteneğinde olan terapötik bir araç olarak öne çıkmıştır. Cerrahlar erken enteral

nütrisyonun gastrointestinal sistemde atrofiyi önlediğini, immün durumu ve normal bağırsak florasını koruduğunu fark etmişlerdir (46, 47). Bu da bakteriyel translokasyonun azalmasına ve postoperatif iyileşme sürecinde organizmanın olumsuz etkilenmeden korunmasına neden olmaktadır (48, 49). Özellikle, enteral olarak verilen glutaminin bakteriyel translokasyonu engellediğine dair birçok çalışma yapılmıştır (50, 51). Bunlara ek olarak, bakteriyel translokasyon ve endotoksin üretimi karaciğer rejenerasyonunu inhibe eder. Bu nedenle hepatektomi sonrası glutamin verilmesi yüksek endojen protein sentezi, hücre sayımı ve protein konsantrasyonu sağlayarak bakteriyel translokasyon ve endotoksin üretimini azaltır ve rejenerasyona olumlu katkılar yapar (12, 18, 19).

Tüm bu bulgular ışığında glutamin ile enteral nutrisyonun majör karaciğer rezeksiyonu sonrası bakteriyel translokasyonu azaltması ve karaciğer rejenerasyonunu olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir. Biz de bu çalışmamızda majör karaciğer rezeksiyonu sonrasında glutamin ile enteral nutrisyonun karaciğer rejenerasyonu, fonksiyonları ve bakteriyel translokasyona etkilerinin araştırılması amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Modeli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 21/04/2009 tarih, 05/4 karar numaralı izni alınmıştır. Çalışmanın finansman desteği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından sağlanmıştır (Proje no: 2009/4).

Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilen bu çalışmada, yine aynı merkezde üretilmiş ve standart şartlarda uygun ısı, rutubet ve havalandırması olan odalarda 12 saat aydınlık/12 saat karanlık periyodunda, standart laboratuar yemi ve çeşme suyu ile beslenen aynı yaş ve yaklaşık ağırlıkta (250-300 gr) 30 adet dişi Wistar- Albino sıçan kullanıldı. Çalışmadan 2 saat önce standart diyet kesilerek sıçanların sadece su almalarına izin verildi. Günlük değişen rejeneratif cevabın etkisine engel olmak için cerrahi işlemler günün ilk yarısında yapıldı.

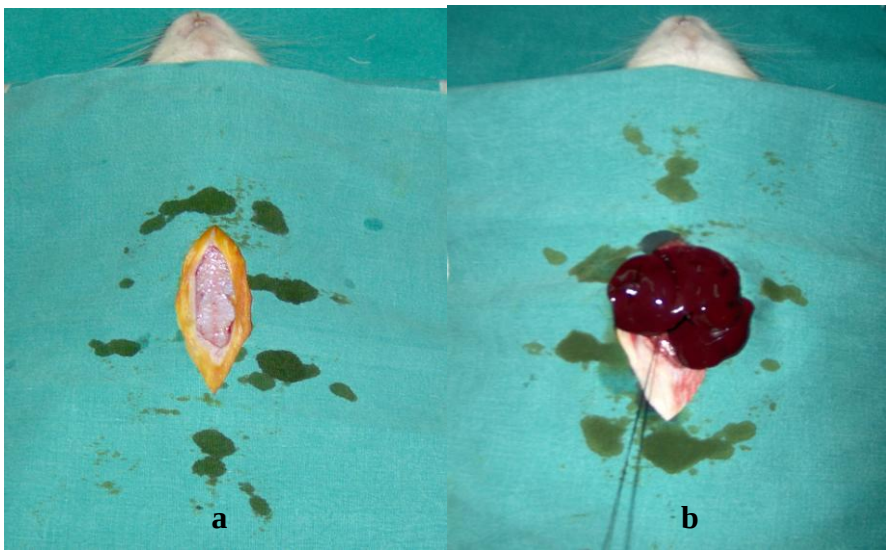
Denekler her grupta 10 sıçan olacak şekilde sham, kontrol ve deney grubu olmak üzere toplam 3 gruba randomize edildi.

- **Sham Grubu (n=10):** Sham grubundaki sıçanlara laparatomi sonrası karaciğer ve ince bağırsak mezosu ortaya konup karın kapatıldı.
- **Kontrol Grubu (n=10):** Bu gruptaki sıçanlara laparatomi sonrası parsiyel hepatektomi uygulanıp karın kapatıldı.
- **Deney Grubu (n=10):** Deney grubundaki sıçanlara da laparatomi sonrası parsiyel hepatektomi uygulanıp karın kapatıldı.

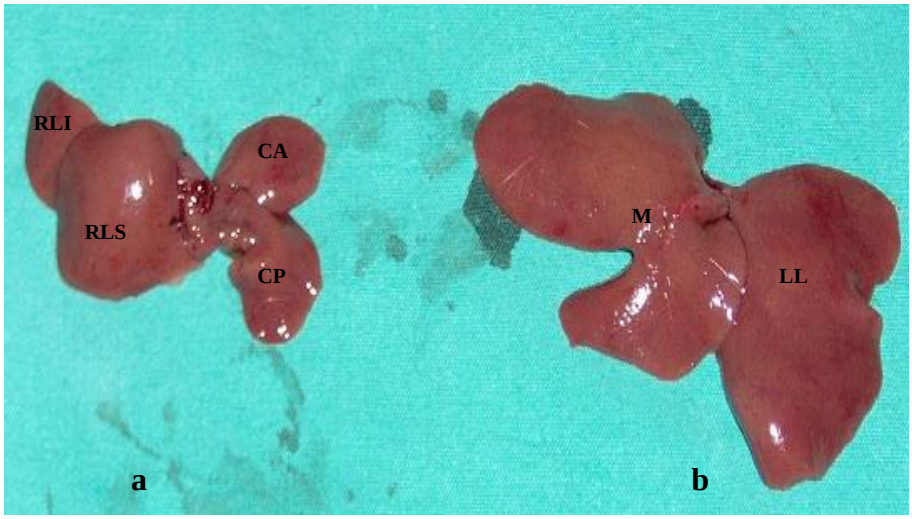
Cerrahi Teknik

Anestezi 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 50 mg/kg Ronpun ile sağlandı. Povidin iyod ile saha temizliğini takiben sıçanlara 2,5 cm uzunluğundaki orta hat insizyonu ile laparatomi yapıldı (Şekil-1). Daha sonra

ilk kez Higgins ve Anderson (8) tarafından tanımlanan parsiyel hepatektomi modeline göre karaciğer sol anterior ve median loblarının pedikülleri, koroner, sol lateral ve gastrohepatik ligamentler serbestleştirildikten sonra 4/0 ipek ile bağlanıp kesilerek %70 hepatektomi yapıldı (Şekil-1). Remnant karaciğer ve eksize edilen loblar şekil-2'de gösterilmiştir. Hepatektomi sonrası geride kalan karaciğer dokusu kanama ve konjesyon açısından kontrol edildi. Karın içine 10 mm'lik % 0.9'luk serum fizyolojik solüsyonu verilerek karın orta hattı 4/0 ipek kullanılarak iki sıra sürekli dikişlerle kapatıldı.



Şekil-1: Median laparatomi (a) ve %70 hepatektomi (b) yapılması.



Şekil-2: Remnant karaciğer (a) ve eksize edilen loblar (b). RLI: Sağ lateral lobun inferior kısmı; RLS: Sağ lateral lobun süperior kısmı; CA: Kaudat lobun anterior kısmı; CP: Kaudat lobun posterior kısmı; M: medial lob; LL: Sol lateral lob.

Cerrahi işlemden 6 saat sonra sıçanlara oral gıda başlandı. Sham grubundaki ve kontrol grubundaki sıçanlar standart laboratuar yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Yapılan çalışmalarda gluaminin efektif etkisinin oluşabilmesi için minimum 0.2 gr/kg/gün ve en az 5 gün süreyle verilmesi önerilmektedir (52, 53). Deney grubundaki sıçanlara ise standart laboratuar yemi ve çeşme suyuna ek olarak 0,5 gr/kg/gün glutamin orogastrik sonda ile sabahları bir kez verildi (Şekil-3).

Şekil-3: Orogastrik sonda ile glutamin verilmesi.

Her üç gruptaki sıçanlar cerrahi işlemden sonra 7. gün 40 mg/kg ketamin HCL ile anestezi sonrası sakrifiye edildi. Biyokimyasal analiz için sıçanlardan intrakardiyak 3 ml kan numunesi alındı. Kan numunelerindeki AST, ALT tayinleri hastanemiz biyokimya laboratuarlarında yapıldı. Bakteriyel translokasyonu değerlendirmek amacıyla sıçanların portal veninden 2 ml kan örneği, karaciğer, dalak, akciğer ve mezenterik lenf nodundan doku örnekleri alındı. Geriye kalan karaciğer dokusu rejenerasyonu değerlendirmek üzere rezeke edildi. Remnant karaciğerlerin ıslak ağırlıkları ölçülerek kayıt edildi. Ayrıca glutaminin bağırsak proliferasyonuna etkisini değerlendirmek için ince bağırsaktan doku örneği alındı.

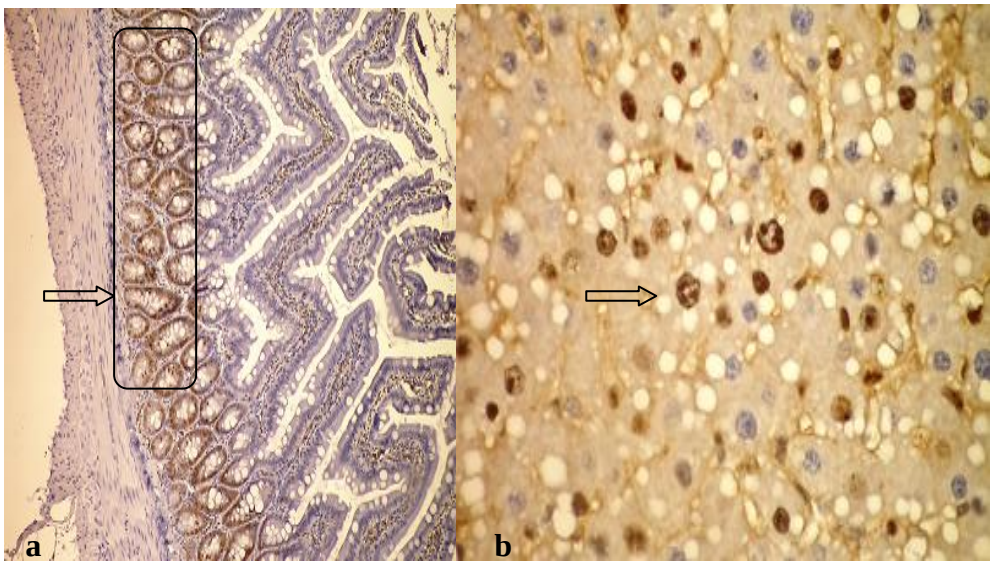
İmmunohistokimyasal (İHK) Boyama Yöntemi

İmmünhistokimyasal değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji laboratuarında yapıldı. Ki-67 nükleer antijeni prolifere olan hücrelerde G 0 dışında tüm hücre fazlarında tespit edilebilir (54). Parsiyel hepatektomiden 17 saat sonra S fazına girişteki Ki 67 ekspresyonu dramatik olarak hepatositlerde artar. Yapılan çalışmalarda parsiyel hepatektomiden 36 saat sonra hepatositlerin % 60'ında Ki 67 ekspresyonun immunopozitif olduğu gösterilmiştir (55).

Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edildi. İHK boyama yöntemi olarak Streptoavidin-Biotin boyama tekniği kullanıldı. Çalışmaya alınan olguda Ki-67 ekspresyonunu belirlemek amacı ile parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler 'Poly- L-Lysine' li lamlara alındı. Ki-67 (SP6) **(Neomarkers, USA**) kullanıma hazır rabbit monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Alınan kesitler etüv içinde 50-55 ºC' de bir gece bekletildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 20 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden çıkan preparatlar absolü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildi. Ardından 5 dakika suda yıkandı ve 10 dakika distile suda bekletildi. %10 'luk sitrat buffer içine alınan dokular, mikrodalga fırında 800 wattda 5 dakika, 400 wattda 15 dakika bekletildi. Mikrodalga fırından çıkarılan dokular, 20 dakika soğutulmaya bırakıldı. Dokuların etrafı pap-pen kalem ile çizildi ve endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için %3'lük hidrojen peroksit içerisinde 15 dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan dokular, Fosfat Buffer Salin (PBS) içine 10 dakika alındı. Preparatlar mapeye dizilip, üzerlerine protein blokaj damlatıldı ve 5-10 dakika bekletildi. Lamlar silkelenip üzerlerindeki dokulara primer Ki-67 antikoru damlatıldı ve inkübasyon süresi bitinceye kadar (1 saat) beklenildi. Lamlar bu süre bitiminde akarsu ile yıkandı, distile suda çalkalandı ve PBS içinde 10 dakika bekletildi. Preparatlar tekrar mape üzerine alınıp, dokular üzerine biotin damlatıldı. 15 dakika beklenildi. Lamlar salelere alınıp akarsuda yıkandı ve distile suda çalkalandı. PBS içinde 10 dakika bekletildi.

Tekrar mape üzerine dizilen lamların üzerine streptoavidin damlatılıp 15 dakika beklenildi. Daha sonra lamlar tekrar saleye alınıp, önce akarsuda sonra distile suda yıkandı ve PBS de 10 dakika bekletildi. Son asama olan kromojen safhasına geçildi. Dokular üzerine 1-2 damla Diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatıldı ve çıplak gözle, kahverengi renk değişimi saptanıncaya kadar 5-10 dakika bekletildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandı. Harris Hematoksilende 1 dakika bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Amonyaklı suda 10 saniye bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Sırasıyla % 96'lık ve absolü alkol aşamalarından geçirilerek kesitler kurutuldu. Ksilene daldırılıp çıkarıldıktan sonra lamlar, Kanada balsamı ile kapatıldı.

Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Wintzer ve ark.'nın (56) yöntemi esas alındı. Değerlendirmeye alınan lamlar üzerinde 400 büyük büyütme alanında 500 hücre sayıldı. Tüm preparatlar aynı patolog tarafından değerlendirildi. Karaciğer ve bağırsak dokusunda Ki-67 nukleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı (Şekil-4).



Şekil-4: Bağırsak (a) ve karaciğer (b) dokusunda Ki-67 ile boyanan hücreler.

Morfolojik Değerlendirme

Kontrol ve deney grubunda makroskobik olarak remnant karaciğer dokusundaki kitle artışını ortaya koymak amacıyla 7. günde sakrifiye edilen sıçanların rezeke edilen karaciğer dokusunun ıslak ağırlıkları ölçülerek kayıt edildi.

Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında yapıldı. Tüm sıçanlardan, intrakardiyak olarak alınan kan örneklerinde aspartat transaminaz (ALT) ve alanin transaminaz (AST) düzeyleri ölçüldü.

Mikrobiyolojik Değerlendirme

Bağırsakların lenfatik drenajı mezenterik lenf nodları ve duktus torasikus aracılığı ile süperior vena cava, sağ atrium ve takibinde pulmoner vasküler yatağa doğrudur. İntestinal lümenden sistemik dolaşım ve uzak organlara bakteri göçü için tanımlanmış iki ana yol mevcuttur. Birincisi enterik venöz sistem aracılığı ile portal ven, ikincisi ise lenfatik enterik drenaj sistemidir (57).

Hematojen yolla olan bakteriyel translokasyonu değerlendirmesi amacıyla portal venden 2 ml kan örneği steril iğneli enjektör ile pediatrik bactec hemokültür şişelerine alındı. Lenfatik drenajı ortaya koymak için mezenterik lenf nodu, karaciğer, dalak ve sistemik translokasyonu değerlendirmek içinde akciğerden doku örneği alındı. Alınan doku örnekleri önceden steril edilmiş 5 cm büyüklüğünde poşetlere ayrı ayrı kondu. Örnekler steril poşet içerisinde ezilerek olabildiğince ince parçalandı ve 1 cc steril serum fizyolojik ile sulandırılarak homojenize edildi. Homojenize edilerek elde edilen süspansiyondan 1/100'lük steril öze yardımı ile kanlı agar ve Mac Conkey agar besiyerlerine yaygın ekim yapıldı. Tüm besiyerleri 35-37°C'de

24-48 saat inkübe edildi. Üreme olan kültürlerdeki bakterilerin gram özellikleri ve identifikasyonları yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farklılığın incelenmesinde Kruskal Wallis testi, farklılığı oluşturan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

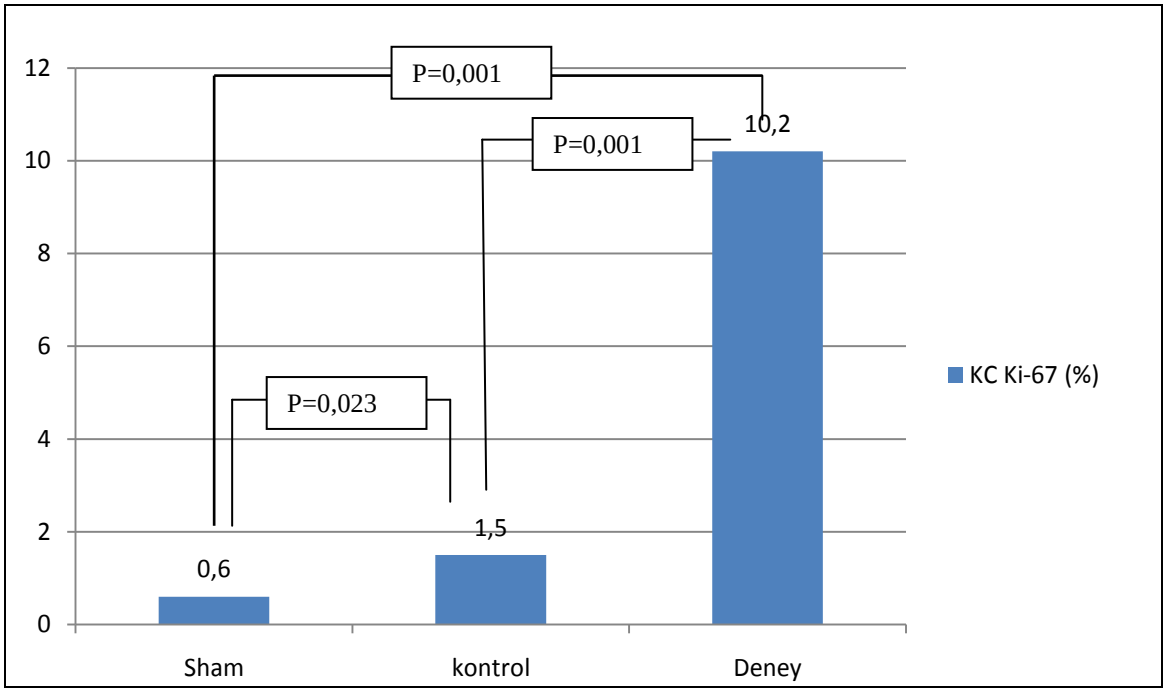
BULGULAR

Deneye 30 sıçanla başlandı, sham grubunda mortalite olmazken, kontrol grubunda 2 ve deney grubunda 2 adet olmak üzere toplam 4 adet mortalite gelişti. Mortaliteler ilk 24 saat içinde hemorajiye bağlı olarak gelişti. Toplam denek sayısını 10'a tamamlamak için her iki gruba da 2 yeni sıçan eklendi ve çalışma 30 sıçanla tamamlandı.

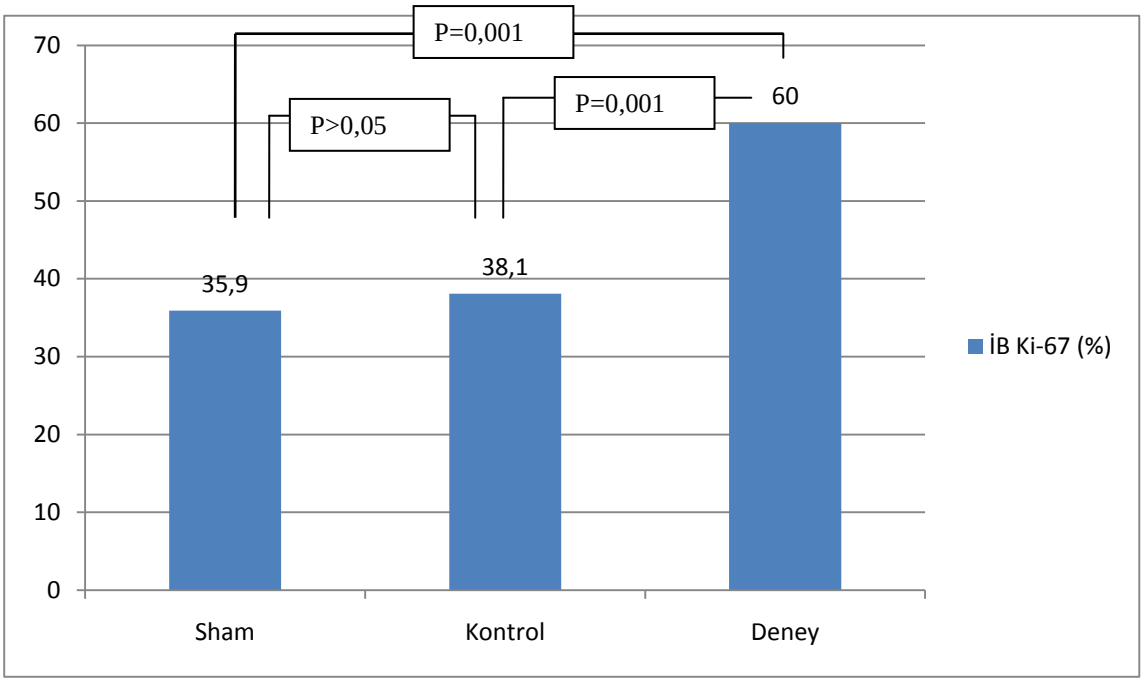
İmmünhistokimyasal Analiz

Karaciğer Ki-67 (KCKi-67) proliferasyon indeksi (PI) ortanca değerleri Şekil-5'de sunulmuştur. Sham grubunda KCKi-67 PI ortanca değeri 0,6 (0,4-1,4) iken, kontrol grubunda 1,5 (0,4-3,0), deney grubunda 10,2 (3,0-16,8) idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sham grubu ile kontrol grubu ve deney grubu arasında karaciğerde bakılan Ki-67 proliferasyon indeksi açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Sham grubu ile kontrol grubu için p değeri $p=0.023$ iken sham grubu ile deney grubu için p değeri $p<0,001$ idi. Kontrol grubu ile deney grubu arasında anlamlı olarak fark saptandı ($p<0,001$).

İnce bağırsak Ki-67 (İB Ki-67) proliferasyon indekslerinin her üç grup için ortanca değerleri Şekil-6'da gösterilmiştir. Sham grubunda İB Ki-67 PI ortanca değeri 35,9 (22,4-50,8) iken, kontrol grubunda 38,1 (26,6-44,6), deney grubunda 60,0 (36,4-64,4) idi. Buna göre Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), deney grubunda ince bağırsak Ki-67 proliferasyon indeksi sham ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).



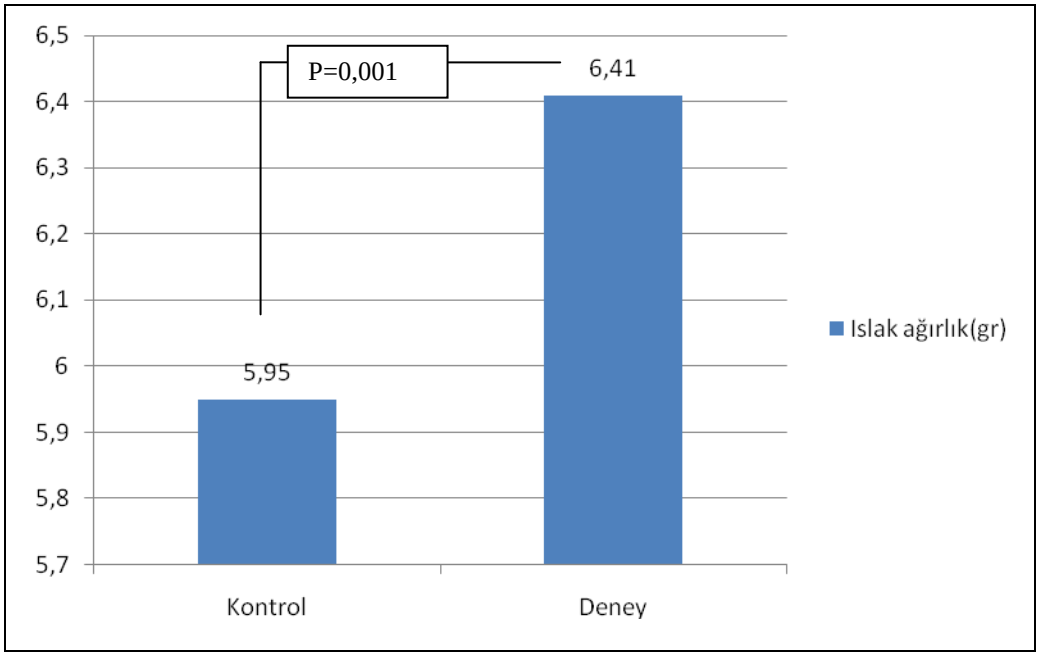
Şekil-5: Sham-Kontrol-Deney gruplarının ortanca KC Ki-67 profilerasyon indeksileri.



Şekil-6: Sham-Kontrol-Deney gruplarının ortanca İB Ki-67 profilerasyon indeksileri.

Morfolojik Analiz

Kontrol ve deney grubunda rezeke edilen rejenere karaciğer dokularının ıslak ağırlıklarının ortanca değerleri Şekil-7'de sunulmuştur. Kontrol grubunda ıslak remnant karaciğer ağırlığı ortanca 5,95 (5,78-6,2) iken deney grubunda ortanca ıslak ağırlık 6,41 (6,08-7,05) idi. İki gruptaki remnant karaciğerin ıslak ağırları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,01).

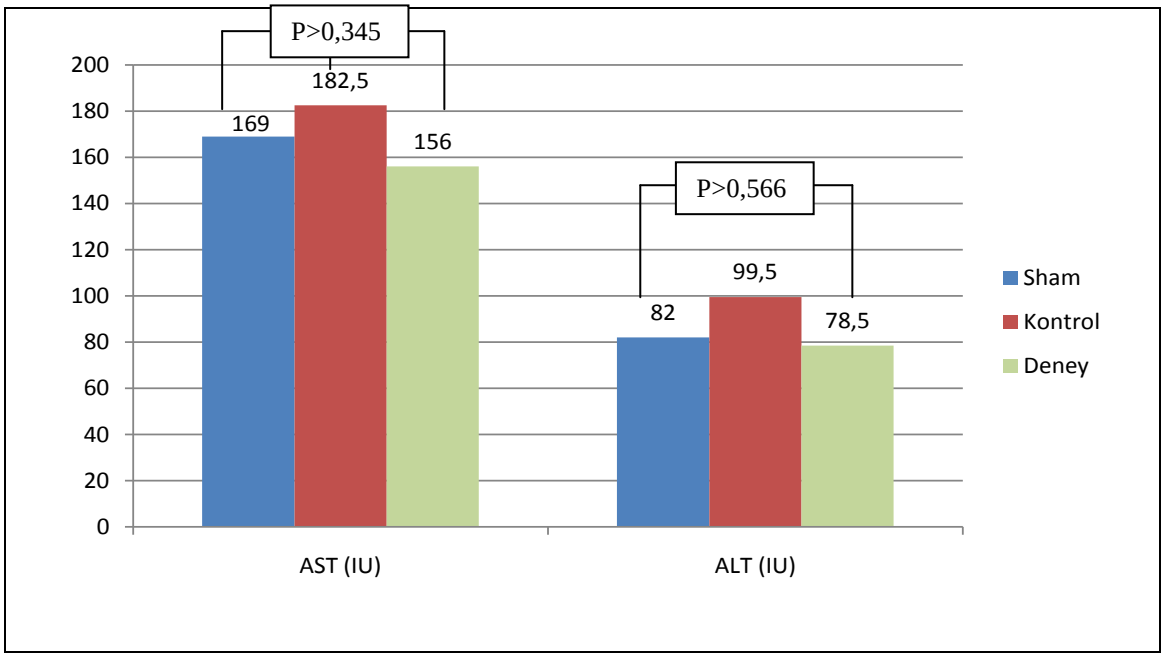


Şekil- 7:Kontrol ve deney grubunun remnant karaciğer dokularının ortanca ıslak ağırlıkları.

Biyokimyasal Analiz

Her üç grupta tüm deneklerden çalışılan AST ve ALT sonuçlarının ortanca değerleri Şekil-8'de verilmiştir. Sham grubunda AST için ortanca değeri 169 (134-195) ALT düzeylerinin ortanca değeri 82 (58-112) idi. Kontrol grubunda AST için ortanca değeri 182,5 (133-410) ALT düzeylerinin ortanca değeri 99,5 (44-159) idi. Deney grubunda AST için ortanca değeri 156 (102-344) ALT düzeylerinin ortanca değeri 78,5 (58-102) idi. İstatistiksel olarak üç

grup arasında AST ve ALT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (AST için p=0,345; ALT için p=0,566).



Şekil-8 : Sham-Kontrol-Deney gruplarının ortanca AST ve ALT değerleri.

Mikrobiyolojik Analiz

Bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi amacıyla alınan doku örneklerinde üreyen mikroorganizmalar Tablo-2'de belirtilmiştir.

Her 3 grup için alınan tüm doku ve kan örneklerinde istatistiksel olarak üreme açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak akciğer doku kültürü dışında tüm doku ve kan örneklerinde kontrol grubundaki deneklerde daha fazla sayıda üremeye rastlanmıştır.

Tablo-2: Kültür örneklerinde üreyen mikroorganizmalar.

Deney	Lenf nodu	Portal ven	Karaciğer	Akciğer	Dalak
n-1	Enterobacter Cloacae	Üreme yok	Üreme yok	Enterobacter Cloacae	Üreme yok
n-2	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Üreme yok
n-3	Üreme yok	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae
n-4	Üreme yok	Escherichia Coli	Escherichia Coli	Escherichia Coli	Escherichia Coli
n-5	Üreme yok	Enterococcus Fecalis	Enterococcus Fecalis	Enterococcus Fecalis	Enterococcus Fecalis
n-6	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-7	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-8	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-9	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-10	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
Kontrol					
n-1	Escherichia Coli	Escherichia Coli	Escherichia Coli	Escherichia Coli	Escherichia Coli
n-2	Enterococcus fecalis	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterococcus fecalis	Üreme yok
n-3	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae
n-4	Stafilococus lugdunensis	Stafilococus lugdunensis	Stafilococus lugdunensis	Stafilococus lugdunensis	Stafilococus lugdunensis
n-5	Enterobacter aerogenes	Enterobacter aerogenes	Enterobacter aerogenes	Enterobacter aerogenes	Üreme yok
n-6	Üreme yok	Enterobacter aerogenes	Enterobacter aerogenes	Üreme yok	Enterobacter aerogenes
n-7	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-8	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-9	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-10	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
Sham					
n-1	Enterococcus Fecalis	Üreme yok	Enterococcus Faecium	Üreme yok	Üreme yok
n-2	Escherichia Coli	Üreme yok	Üreme yok	Escherichia Coli	Üreme yok
n-3	Streptococus sanguis	Üreme yok	Üreme yok	Enterobacter Cloacae	Üreme yok
n-4	Üreme yok	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae
n-5	Üreme yok	Enterococcus Fecalis	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae	Enterobacter Cloacae
n-6	Üreme yok	Üreme yok	Lactococcus lactis ssp.	Escherichia Coli	Escherichia Coli
n-7	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-8	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-9	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
n-10	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok

TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer rezeksiyonu benign ve malign nedenler ile uygulanabilen majör bir cerrahi girişimdir (58). Bir organın doku kaybı veya bir parçasının eksilmesi sonucu kütlesini yeniden tamamlama yeteneği rejenerasyon olarak tanımlanır (59). Karaciğer rejenerasyon yeteneği ile diğer organlardan ayrılır. Rezeksiyon sonrası karaciğer rejenerasyonu, içerisinde proinflamatuar sitokinlerin, hormonların, transkripsiyon faktörlerinin ve oksidatif stres ürünlerinin rol oynadığı komplike bir süreçtir (60).

Karaciğer rejenerasyonun nasıl başladığı, nasıl devam ettiği ve bu süreçte etkin olan sistemlerin birbiriyle nasıl etkileştiği tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte karaciğerin ne zaman rejenerasyona başlayacağını ve ne zaman rejenerasyonu sonlandıracağını bildiği bir gerçektir (59). Karaciğerde meydana gelen doku kaybı rejenerasyonu başlatmaktadır ve geride kalan doku metabolizmayı normal sınırlarda devam ettirecek düzeye ulaşana dek bu süreç devam etmektedir. Rejenerasyonda en hassas nokta vücut kütlesi ile karaciğer kütlesi arasındaki orandır (61-63).

Karaciğer rejenerasyon kapasitesini en net gösteren model olan parsiyel hepatektomi, ilk defa Higgins ve Anderson tarafından 1931'de tanımlanmıştır (8). %70 parsiyel hepatektomi modeli sıçanlarda maksimum rejenerasyon stimulusunu oluşturur (64). Normalde, hepatositlerde mitoz çok nadirdir. Fakat parsiyel hepatektomiden sonra 24 saat içinde aktif hücre replikasyonu başlar ve organın ilk ağırlığına erişinceye kadar devam eder. İlk 10 gün içinde önemli ölçüde rejenerasyon oluşur ve bu olay 4-5 haftada tamamlanır. Eksize edilen loblar aynen eski şekillerini almazlar. Rejenerasyon daha çok yeni lobüller oluşması ve rezidüel lobüllerin büyümesi şeklinde olur. Hepatik rejenerasyon için gerekli uyaranlar pankreas, diğer ekstrahepatik organlar ve rejenere olan karaciğerin bizzat kendisinden kaynaklanan humoral faktörlerdir (65, 66).

Deneysel çalışmalarda parsiyel hepatektomi sonrası glutamin verilmesi remnant karaciğerde rejenerasyonu anlamlı derecede artırmıştır.

Glutamin desteği alan grupta glutaminin enterositlerde uptake'nin arttığı, buna bağlı olarak metaboliti olan alaninin portal venöz kandaki konsantrasyonunun arttığı ve alaninin remnant karaciğerde yeni glikoz üretiminde kullanıldığını belirtmişlerdir

Glutamin verilmesi;

1-İntestinal mukoza tarafından artmış glutamin uptake'i ve karaciğer tarafından artmış alanin uptake'i ile sonuçlanarak karaciğer hücre proliferasyonu için gerekli enerji kaynağını oluşturur.

2-Karaciğer rejenerasyonunu tetikleyen ve güçlendiren çeşitli faktörleri kapsayan intestinal protein sentezini arttırır.

3-İntestinal hücre sayılarını koruyarak ve protein sentezini arttırarak bakteriyel translokasyonu ve endotoksin üretimini azaltır (40).

Karaciğer rejenerasyonu ve intestinal epitelyal hücrelerin mitotik aktivitesini değerlendirilmesi amacıyla Ki-67 proliferasyon indeksini kullandık. Karaciğer dokusundan çalışılan Ki-67 proliferasyon indeks yüzdeleri kontrol grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu ($p=0,023$). Ancak glutamin ile immünonutrisyon uygulanan deney grubundaki artışın istatistiksel anlamlılığı diğer iki gruba göre çok daha belirgindi ($p<0,001$).

Sagakuchi ve ark. (67) sıçanlarda yaptığı çalışmada %70 hepatektomi yapılan grupta Ki-67 yüzdelerinin 48 saatte pik yaptığı ve 7. Günde %10'un altına indiğini göstermişlerdir. Yine Ito ve ark.'nın (40) köpeklerde hepatektomi sonrası glutaminin karaciğer rejenerasyonuna etkisini araştırdığı çalışmada intravenöz glikoz + glutamin infuzyonu verilmiş olan hepatektomili grupta S fazında olan hepatosit sayısı, sadece glikoz infuzyonu alan ve glikoz + standart aminoasit infüzyonu alan diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Glutamin desteği alan grupta glutaminin enterositlerde uptake'nin arttığı, buna bağlı olarak metaboliti olan alaninin portal venöz kandaki konsantrasyonunun arttığı ve alaninin remnant karaciğerde yeni glikoz üretiminde kullanıldığını belirtmişlerdir. Glutamin infüzyonu alan hepatektomili grupta S fazındaki hepatosit sayısının diğer

gruplara göre yüksek çıkması, glutaminin remnant karaciğerde rejenerasyonu anlamlı derecede artırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

Yoshida ve ark. (68) çalışmalarında %70 hepatektomi sonrası, glutamin ile desteklenmiş parenteral nutrisyon uyguladıkları deneklerde, standart parenteral nutrisyon uygulanan deneklere göre karaciğer ıslak ağırlığı ile hesaplanan karaciğer rejenerasyon oranlarını anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine Mazza ve ark. (69) yaptıkları çalışmada, makroskobik olarak bakıldığında glutamin alan grupta hepatik büyüme oranı almayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum glutamin alan hayvanlarda remnant karaciğer ağırlığının ameliyat öncesi karaciğer ağırlığına daha yakın olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da glutamin ile desteklenen deney grubundaki sıçanların 7. gün sonunda elde edilen remnant karaciğer dokusu ıslak ağırlıklarının kontrol grubundaki sıçanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Makroskobik olarak karaciğer kitlesindeki artışın glutamin verilen sıçanlarda anlamlı olarak fazla olması ve yine glutamin grubunda Ki-67 PI'nin diğer iki gruba göre yüksek olmasını glutaminin rejenerasyonu artırıcı etkisi olarak yorumlanabilir.

Serum transaminazlarının hepatosit hasarını göstermede duyarlılığı çok yüksektir, etiyolojik faktörden bağımsız olarak karaciğer zedelenmesinin sürdüğü tüm durumlarda serum seviyeleri yükselir. Karaciğerde hücre yıkımını gösteren en güvenilir parametrelerden birisi ALT düzeyidir. Araştırmalarda hücre zarının geçirgenliğindeki değişimlerin, hücrelerin sentezleme faaliyetlerinin ve hücrelerde meydana gelebilecek nekroz gibi çoğu hasarın göstergesi olarak karaciğerdeki AST ve ALT gibi enzimlerin plazmadaki miktarlarının önemi bildirilmiştir (70).

Hou ve ark. (71) tarafından yapılan bir çalışmada %70'lik parsiyel hepatektomi sonrasında kontrol gruplarında AST ve ALT serum seviyeleri başlangıçta yüksek iken 72. saatte normal değerlerine gelmiş ve karaciğerde iyileşme olduğu görülmüştür. Aoki ve ark.'nın (72) %70 parsiyel hepatektomiden 14 gün sonra %30 oranında karaciğer rezeksiyonu ile ikinci bir parsiyel hepatektomi yaptıkları çalışmalarında serum AST ve ALT

seviyelerinin 72 saat sonra normal düzeye geldiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hepatositlerde oluşabilecek fonksiyon bozukluğunun genel olarak AST ve ALT enzimlerinin serumda artmasına göre değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Sıçanlarda %70 parsiyel hepatektomi yanında %50 pankreatektomi yapan Furuta ve ark. (73) ise araştırmalarında AST ve ALT serum seviyelerinin 72. saatte normal değere düştüğünü göstermişlerdir. Li ve ark. (74) parsiyel hepatektomiden sonraki 72. saatte serum ALT seviyesinin kontrol hayvanları ile aynı olduğunu saptamışlardır. Ypsilantis ve ark.'nın (75) tavşanlarda radio-frequency (RF) ablasyon sonrası karaciğer rejenerasyonunu değerlendirdiği çalışmada AST ve ALT değerlerinin ilk 72 saatte yükseldiği, takiben birinci haftada normale yakın değerlere döndüğü ve üçüncü haftada tamamen normalleştiğini göstermiştir.

Biz çalışmamızda karaciğer hücre harabiyetinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla 7.günde deneklerin AST ve ALT düzeyleri çalışıldı. AST ve ALT düzeyleri açısından 3 grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Daha önce belirttiğimiz literatür bilgilerinin doğrultusunda bizim çalışmamızda enzim seviyelerinde istatistiksel anlamlık olmamasını, hepatositlerde 7. günde fonksiyonel olarak bir iyileşme olması ile açıklanabilir.

Gastrointestinal traktusun en önemli fonksiyonlarında biride intestinal bariyer fonksiyonu olarak adlandırılan lümen içerisindeki antijenler ve mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturabilme yeteneğidir. Bu bariyerin bozulması bakteriyel translokasyon olarak bilinen ve canlı bakteri ile ürünlerinin mezenterik lenf nodları ve uzak organlara geçişi ile karakterize tablo ile sonuçlanır (21, 22, 76). Grant ve ark. (77) çalışmalarında glutaminin enterositler için en önemli enerji kaynağı olduğunu, mukozal bütünlüğü koruyarak endotoksemi ve translokasyon oranlarını azalttığını bildirmişlerdir.

Wang ve ark. (18) parsiyel hepatektomi sonrası mezenterik lenf nodlarında cerrahiyi takiben 2 saat sonra bakteri tesbit edildiği bildirilmişlerdir. İntestinal fonksiyonların bozulması, portal hemodinamide değişiklikler, salınan ürünler, intestinal yüzeye bakteriyel adezyon ve kan akımı değişikleri gibi bir dizi faktörlerin bu süreci hızlandırdığını

belirtmişlerdir. Hem Ypsilantis ve ark. (75) hem de Woodcock ve ekibi (78) yaptıkları deneysel çalışmalarında parsiyel hepatektomi sonrası bakteriyel translokasyonu kolaylaştırıcı bir unsur olarak, azalmış safra üretim ve sekresyonunun bağırsaklardaki bakteri populasyonunu artırıcı yönde etki göstermesi olarak ifade etmişlerdir. Bu çalışmalarda safra üretimindeki azalma hepatektomi sonrası kalan karaciğer parankiminde ciddi inflamasyon ve orta derecede hepatoselüler dejenerasyona bağlanmıştır. Yine Zülfikaroğlu ve ark. (79) deneysel tıkanma sarılığı oluşturarak farklı immunonütrisyon ürünleri ile zenginleştirilmiş (arjinin+omega3 yağ asitleri+RNA deriveleri, glutamin) enteral diyet verilen gruplarda bakteriyel translokasyonun standart ürünler ile beslenen gruplara göre anlamlı olarak az olduğunu göstermişlerdir.

Azuma ve ark. (80) ve Katayama ve ekibinin (81) yaptıkları çalışmalarda enteral yoldan glutamin verilen farelerde bakteriyel translokasyon, glukoz verilen farelere göre anlamlı derecede az görülmüştür. Her iki ekip de küçük hacimlerde enteral glutamin verilmesinin bağırsak mukozasında müsin üretiminin arttırarak intestinal mukozal yüzeye tutunmayı engelleyerek translokasyonu azalttığını düşündüklerini belirtmişlerdir.

Glutaminin enterositler ve immün hücreler için primer enerji kaynağı olmasının yanında, epitel hücre proliferasyonu artırarak intestinal atrofiyi önlediği, sekretuar IgA seviyesini ve müsin üretiminin arttırarak intestinal mukozal yüzeye bakteri adezyonunu azalttığı pek çok çalışmada belirtilmiştir. Bunun sonucu olarak bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir (77, 79-81).

Bizim çalışmamızda parsiyel hepatektomi sonrası glutamin verilen grupta İnce bağırsak Ki-67 proliferasyon indeksi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere dayanarak glutamin ile enteral nutrisyon desteği verilmesinin enterositlerde proliferasyonu artırıcı etkinliğinin olduğu gerçeğini bir kez daha gözlemledik. Bu proliferatif etkiyi gözlemlemize rağmen, çalışmamızda her üç grup arasında kültürde üreme açısından mikrobiyolojik analiz sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$). Ancak hem kan hem

de doku kültürlerinde kontrol grubunda diğer iki gruba göre daha fazla üreme oldu, diğer iki grupta ise üreme oranları benzerdi. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık oluşmasa da deney ve sham grubunda lenf bezlerinde kontrol grubuna göre daha az üreme olması glutaminin lenfatik yolla olan bakteri geçişini azalttığını düşündürmektedir. Ancak istatiksel anlamlılığın test edilebilmesi için denek sayısının arttırılması uygun olabilir.

Hayvan deneylerinde bakteriyel translokasyon teorisi anlamlı bulunmakla birlikte, glutaminin enteral veya parenteral olarak verildiği birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada translokasyonun azaldığı ortaya konsada bazı çalışmalarda glutaminin translokasyon üzerine hiçbir etkisi gösterilememiştir. Deneysel çalışmalarda gösterilen bu olumlu etkiler bazı klinik çalışmalarda ortaya konamamıştır (82, 83).

Barber ve ark. (84) sıçanlarda glutaminin bakteriyel translokasyona etkisini araştırdıkları çalışmalarında, normal ve fiberden zengin diyet ile beslenen sıçanlar arasında bakteriyel açısından anlamlı fark gösterememişlerdir. Bark ve ark.'nın (85) çalışmalarında, glutaminli ve glutaminsiz parenteral nutrisyon verilen sıçanların ince bağırsaklarından alınan örneklerinde epitelyal atrofi ve hücre proliferasonu açısından anlamlı farklılık tesbit etmemişlerdir.

Sonuç olarak glutamin ile enteral beslenmenin karaciğer rejenerasyonu ve bakteriyel translokasyona etkisini araştırdığımız bu deneysel çalışmamızda, enteral glutamin replasmanının karaciğer rejenerasyonunu istatiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu yönde etkilediğini gösterdik. Glutamin replasmanı özellikle lenfatik yol aracılıklı bakteriyel translokasyonu olumlu yönde etkiler gibi görünmekle beraber, bu bulgu istatiksel olarak desteklenememiştir.

KAYNAKLAR

1. Greene AK, Wiener S, Puder M et al. Endothelial-directed hepatic regeneration after partial hepatectomy. Ann Surg 2003;237:530-5.

2. Reynaert H, Chavez M, Geerts A. Vascular endothelial growth factor and liver regeneration. J Hepatol 2001;34:759-61.

3. Black D, Lyman S, Heider TR, Behrns KE. Molecular and cellular features of hepatic regeneration. J Surg Res 2004;117:306-15.

4. Ronco MT, Frances D, de Lujan Alvarez M et al. Vascular endothelial growth factor and nitric oxide in rat liver regeneration. Life Sci 2007;81:750-5.

5. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. Science 1997;276:60-6.

6. Kay MA, Fausto N. Liver regeneration: prospects for therapy based on new technologies. Mol Med Today 1997;3:108-115.

7. Shimizu H, Miyazaki M, Wakabayashi Y et al. Vascular endothelial growth factor secreted by replicating hepatocytes induces sinusoidal endothelial cell proliferation during regeneration after partial hepatectomy in rats. J Hepatol 2001;34:683-9.

8. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. Restoration oh the liver of the white rat following surgical removal. ArchPathol 1931;12:186-206.

9. Grisham JW. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver; autoradiography with thymidine-H3. Cancer Res 1962;22:842-9.

10. Van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH et al. Liver Failure After Partial Hepatic Resection: Definition, Pathophysiology, Risk Factors and Treatment Liver Int 2008;28:767-80.

11. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. J Gastrointest Surg 2003;7:1034-44.

12. Wang XD, Andersson R, Soltesz V, Bengmark S. Bacterial translocation after major hepatectomy in patients and rats. Arch Surg 1992;127:1101-6.

13. Takeda K, Togo S, Kunihiro O et al.Clinicohistological features of liver failure after excessive hepatectomy. Hepatogastroenterology 2002;49:354-8.

14. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. Arch Surg 1991;126:219-24.

15. Seehofer D, Stockmann M, Schirmeier A et al. Intraabdominal bacterial infections significantly alter regeneration and function of the liver in a rat model of major hepatectomy Langenbecks Arch Surg 2007; 392:273–84.

16. Wacha H, Hau T, Dittmer R et al. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Langenbecks Arch Surg 1999;384:24-32.
17. 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;387:117-24.
18. Wang XD, Parsson H, Andersson R et al. Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. Br J Surg. 1994;81:579-584
19. Wang XD, Soltesz V, Andersson R. Bengmark S. Bacterial translocation in acute liver failure induced 90 per cent hepatectomy in the rat. Br J Surg. ,1993;80:66-67
20. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF et al: The process of microbial translocation.Ann Surg 1990; 212: 496-510.
21. Baykal A, Aydın C, Hasçelik G, Ayhan A. Korkmaz A, Sayek İ. Experimental study of the effects of splenectomy on bacterial translocation. The Journal of Trauma, İnjury, İnfection and Critical Care 1999;46:1096-99
22. Paksoy M, İpek T, Oral C, Polat E, Doğusoy G. The effect of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on bacterial translocation in the splenectomized rat. Hepato-Gastroenterology 1997;44:411-6
23. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, Nguyen TT, Herndon DN, Wolfe RR. Inhibition of muscle glutamine formation in hypercatabolic patients. Clin Sci (Lond). 2000;99:189-94.
24. Gore DC, Jahoor F. Deficiency in peripheral glutamine production in pediatric patients with burns. J Burn Care Rehabil 2000;21:171; discussion 172-7.
25. Ryan CM, Yarmush ML, Burke JF, Tompkins RG. Increased gut permeability early after burns correlates with the extent of burn injury. Crit Care Med 1992;20:1508-12.
26. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. Burns 2001;27:145-9.
27. Bertin-Maghit M, Goudable J, Dalmas E et al. Time course of oxidative stress after major burns. Intensive Care Med 2000;26:800-3.
28. Martensson J, Goodwin CW, Blake R. Mitochondrial glutathione in hypermetabolic rats following burn injury and thyroid hormone administration: evidence of a selective effect on brain glutathione by burn injury. Metabolism 1992;41:273-7.
29. Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, Fürst P. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. Lancet 1989;1:231-3.
30. Hammarqvist F, Wernerman J, von der Decken A, Vinnars E. Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. Ann Surg 1990;212:637-44.

31. Mertes N, Schulzki C, Goeters C et al. Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study. Clin Nutr 2000;19:395-401.
32. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. Ann Surg 1998;227:302-8.
33. O'Riordain MG, Fearon KC, Ross JA et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition enhances T-lymphocyte response in surgical patients undergoing colorectal resection. Ann Surg 1994;220:212-21.
34. de Beaux AC, O'Riordain MG, Ross JA, Jodozi L, Carter DC, Fearon KC. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. Nutrition. 1998;14:261-5.
35. Fläring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. Clin Sci (Lond) 2003;104:275-82.
36. Ardawi MS.Effect of glutamine-supplemented total parenteral nutrition on the small bowel of septic rats. Clin Nutr 1992;11:207-15.
37. Khan J, Iiboshi Y, Cui L et al. Alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999;23:24-31
38. Platell C, McCauley R, McCulloch R, Hall J. The influence of parenteral glutamine and branched-chain amino acids on total parenteral nutrition-induced atrophy of the gut. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17:348-54.
39. Kudsk KA, Wu Y, Fukatsu K et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000;24:270-4; discussion 274-5.
40. Ito A, Higashiguchi T. Effects of glutamine administration on liver regeneration following hepatectomy. Nutrition 1999;15:23-8.
41. Doyle M, Wilson RB, Hartroft WS. The effect of starvation on liver regeneration in rats after partial hepatectomy. Exp Mol Pathol 1968;9:400-4.
42. Jasper HG, Brasel JA. Rat liver DNA synthesis during the “catch-up” growth of nutritional rehabilitation. J Nutr 1980;110:2336-40.
43. Leduc EH. Mitotic activity in the liver of the mouse during inanition followed by refeeding with different levels of protein. Am J Anat 1949;84:397-429.
44. Stirling GA, Bourne LD, Marsh T. Effect of protein deprivation and a reduced diet on the regenerating rat liver. Br J Exp Path 1975;56:502-9.
45. Chiba T, Kawai K, Ikenaka K, et al. Effect of an exogenous energy source and amino acids on DNA synthesis in regenerating rat liver. Biochim Biophys Acta 1983;755:420-7.

46. Kudsk KA, Carpenter G, Sheldon GF. Effect of enteral and parenteral feeding in malnourished rats with E. coli -hemoglobin adjuvant peritonitis. J Surg Res 1981;31:105–10.
47. Hosoda N, Nishi M, Nakagawa M, Hiramatsu Y, Hioki K, Yamamoto M. Structural and functional alterations in the gut of parenteral or enteral fed rats. J Surg Res 1989; 47: 129–33.
48. Welsh FKS, Farmery SM, MacLennan K, Sheridan MB, Barclay GR, Guillou PJ. Gut barrier function in mal-nourished patients. Gut 1998;42:396–401.
49. Deitch EA, Dazhong X, Lu Q, Specian RD, Berg RD. Protein malnutrition alone and in combination with endotoxin impairs systemic and gut-associated immunity. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1992;16:25–31.
50. Kuru B, Dinc S, Altinok G, Aksoz T et al. Effect of different enteral nutrients on bacterial translocation in experimental obstructive jaundice. Eur Surg Res 2004;36:45-52.
51. Chuang JH, Chen WJ, Lo SK, Chang NK. Adverse metabolic and microbiological effects of tube feeding in experimental canine obstructive jaundice. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:36-40.
52. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X.Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Crit Care Med 2002;30: 2022-9.
53. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial.Crit Care Med 2003;31:2444-9.
54. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983;31:13-20.
55. Gerlach C, Sakkab DY, Scholzen T, Dabler R, Alıson MR, Gerdes J. Ki-67 Expression During Rat Liver Regeneration After Partial Hepatectomy. Hepatology 1997;26:573-8
56. Wintzer HO, Zipfel I, Monting JS, Hellrich U, Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. Cancer 1991;67:421-8.
57. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleva R et al. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:464-71.
58. Pinkerton JA, Sawyers JL, Foster JH. A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. Ann Surg 1971; 173:800.
59. Fausto N. Liver regeneration. J Hepatol 2000;32(Suppl):19-31
60. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies reglees in liver surgery. World J Surg 1982;6:10-24.
61. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. Hepatogastroenterology 2001;48:556-62
62. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. Br J Surg 2002; 89:1089-95

63. Fausto N. Hepatic regeneration. In: Zakim D, Boyer TD (eds). Hepatology. Philadelphia: WB Saunders; 1996. 32-58.
64. MacDonald RA, Rogers AE, Pechet G. Regeneration of the liver. Relation of the regenerative response to size of partial hepatectomy. Lab Invest 1962;11:544–48
65. Linder RM, Cady B. Hepatic resection. Surg Clin North Am 1980;60: 349-67.
66. İwatsuki S, Shaw BW Jr, Starzi TE. Experience with 150 liver resections. Ann Surg 1983;197:247-52.
67. Sakaguchi K, Takeuchi E, Suzuki M et al. DNA polymerases and Ki-67 nuclear antigen are induced in correlation with the resected mass of rat liver up to 90%. Langenbecks Arch Surg 2000;385:135-42.
68. Yoshida S, Yunoki T, Aoyagi K et al. Effect of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in the remnant liver. J Surg Res 1995;59:475-81.
69. Passos de Jesus Mazza R, Bertevello PL, Matos de Miranda Torrinhas R et al. Effect of glutamine dipeptide on hepatic regeneration in partially hepatectomized malnourished rats. Nutrition 2003;19:930-5.
70. El-Ashmawy IM, el-Nahas AF, Salama OM. Protective effect of volatile oil, lcoholicand aqueous extracts of Origanum majorana on lead acetate toxicity in mice. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005;97:238-43.
71. Hou Z, Yanaga K, Kamohara Y et al. A new suppressive agent against interleukin-1b and tumor necrosis factor-a enhances liver regeneration after partial hepatectomy in rats. Hepatology Res 2003; 26: 40-6.
72. Aoki T, Murakami M, Niiya T et al. Capacity of hepatic regeneration following a second partial hepatectomy in rats. Hepatol Res 2001;21: 228-41.
73. Furuta K, Kakita A, Takahashi T, Tomiya T, Fujiwara K. Experimental study on liver regeneration after simultenous partial hepatectomy and pancreatectomy. Hepatol Res 2000;17: 223-36.
74. Li Y, Wang HY, Cho CH. Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial hepatectomy in rats. World J Gastroenterol 1999; 5:305-7
75. Ypsilantis P, Pitiakoudis M, Souftas VD et al. Liver regeneration following radiofrequency ablation. J Surg Res 2008;150:60-5.
76. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill-evidence and methods of prevention. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:741–57.
77. Grant JP, Snyder PJ. Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. J Surg Res 1988;44:506-13.
78. Woodcock NP, Robertson J, Morgan DR et al. Bacterial translocation and immunohistochemical measurement of gut immune function. J Clin Pathol 2001;54:619-23
79. Zulfikaroglu B, Zulfikaroglu E, Ozmen MM, Ozalp N, Berkem R, Erdogan S. The effect of immunonutrition on bacterial translocation, and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. Clin Nutr 2003;22:277–81.

80. Azuma H, Mishima S, Oda J et al. Enteral Supplementation Enriched With Glutamine, Fiber, and Oligosaccharide Prevents Gut Translocation in a Bacterial Overgrowth. Model J Trauma 2009;66:110–4.
81. Katayama M, Xu D, Specian RD, Deitch EA. Role of bacterial adherence and the mucus barrier on bacterial translocation. Effects of protein malnutrition and endotoxin in rats. Ann Surg 1997; 225:317–26.
82. Conejero R, Bonet A, Grau T et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. Nutrition 2002;18:716-21.
83. Velasco N, Hernandez G, Wainstein C et al. Influence of polymeric enteral nutrition supplemented with different doses of glutamine on gut permeability in critically ill patients.Nutrition 2001;17:907-11.
84. Barber AE, Jones WG, Minei JP et al. Harry M. Vars award. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: impact on bacterial translocation, tissue composition, and response to endotoxin. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990;14:335-43.
85. Bark T, Svenberg T, Theodorsson E, Uribe A, Wennberg A. Glutamine supplementation does not prevent small bowel mucosal atrophy after total parenteral nutrition in the rat. Clin Nutr 1994;13:79-84.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini özveriyle bizlere aktaran tüm hocalarıma, genel cerrahi eğitimine bir sistem getiren tez danışmanım Prof. Dr. Sadık Kılıçturgay'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç.Dr.Ersin Öztürk, Dr.Uğur Duman ve Dr.Özgen Işık'a,

Patoloji AD'dan Dr.İbrahim Şehitoğlu'na, Mikrobiyoloji AD'dan Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na,

Asistanlığım boyunca sorumluluğu ve pekçok bilgiyi paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren, servis ve ameliyathanede bir ekip oluşturduğumuz hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlara,

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

Ve aslında birlikte asistanlık yaptığım, kızımızı yalnız büyüten, benimle yaşamı paylaşan sevgili eşim Leyla'ma, bana yaşama sevinci veren hayatıma anlam kazandıran canım kızım Ece Naz'ıma teşekkür ederim.

Dr.Hikmet AKTAŞ

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Kars'ta doğdum. İlkokulu Gülyüzü Köyü İlkokul'unda, ortaokulu Konya Turgut Ortaokul'unda, liseyi Kars Cumhuriyet Lise'sinde okudum. 1990 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakülte'sinde tıp eğitimine başladım. 1996 yılında mezun oldum. Altı yıl pratisyen hekimlik, bir yıl Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD'da asistanlık yaptım. 2003 yılı Eylül dönemi tıpta uzmanlık sınavı ile Uludağ Üniversite'si Tıp Fakülte'si Genel Cerrahi Anabilim Dal'ında genel cerrahi ihtisasına başladım. Evliyim ve iki kız çocuk babasıyım.