

SIÇANLARDA OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL MODELDE PREOPERATİF ALANİN GLUTAMİNDEN ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ DİYETİN KOLON ANASTOMOZU ÜZERİNE ETKİLERİ

Erdem ÖZTÜRK,¹ Nejdet BİLDİK,¹ Ayhan ÇEVİK,¹ Mehmet ALTINTAŞ,¹
Hüseyin EKİNCİ,¹ Gülay DALKILIÇ,¹ Nagehan BARIŞIK,² Mustafa GÜLMEN¹

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹2. Genel Cerrahi Kliniği, ²Patoloji Bölümü

Glutamin, intestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle bağırsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir. Bu çalışmada, preoperatif dönemde alanin ve glutaminden zenginleştirilmiş diyet verilmesinin, kolon anastomozu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık. Deneysel çalışmamızda preoperatif olarak 7 gün boyunca standart beslenmeye ek olarak 0,52 g/kg/gün glutamin (L-alanin L-glutamin solüsyonu %20 Diptiven-Fresenius Kabi BadHomburg, Almanya) eklendi. Deneklere kısmi olarak sağ kolon rezeksiyonu ve anastomoz uygulandı. Denekler 3. ve 7. günlere sakrifiye edildi. Çalışmamızda doku hidroksiprolin miktarını ve anastomoz patlama basıncını ölçerek anastomoz dayanıklılığını araştırdık. Çalışmamızda deney grubunda kontrol grubuna oranla 3. günde ve 7. günde anastomoz hattındaki hidroksiprolin düzeyinde anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Yine deney grubunda kontrol grubuna oranla anastomoz patlama basıncı değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Sonuç olarak enteral L-Alanin L-Glutamin desteği verilen deneklerde anastomoz dayanıklılığının arttığı biokimyasal, biyomekanik ve histopatolojik olarak saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Cerrahi; deneysel çalışma; glutamin.

THE EFFECT OF L-ALANYL L-GLUTAMINE-ENRICHED DIET ON ELECTIVE COLONIC ANASTOMOSIS IN RATS

Because of its trophic effect on intestinal mucosa and its effect to reduce permeability, glutamine is indispensable for preserving the functioning of intestinal metabolism. We aimed to evaluate the effect of preoperative oral L-alanyl L-glutamine on elective colonic anastomoses. The rats were randomized into two groups. Group I received standard rat chow for 7 days before the operation. Group II was fed with standard rat chow and L-alanyl L-glutamine solution. All rats underwent colonic resection and anastomosis. Bursting pressure and tissue hydroxyproline levels were studied on the postoperative 3rd and 7th days. All the specimens were histologically examined. Both bursting pressures and hydroxyproline levels on the postoperative 3rd and 7th days were significantly higher in the L-alanyl L-glutamine group than in the control group ($p<0.001$). Preoperative L-alanyl L-glutamine support increased the anastomotic strength.

Key Words: Surgery; experimental study; glutamine.

Başvuru tarihi: 2.1.2009 **Kabul tarihi:** 4.4.2009

İletişim: Dr. Nejdet Bildik. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Cevizli, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1251 **e-posta:** bildiknejdet@yahoo.com

Glutamin insan vücudunda önemli miktarda bulunan ve üretilen serbest, non esansiyel, nötral bir aminoasittir. Glutamin vücutta hızlı çoğalan hücrelerin önemli bir metabolik substratıdır. Ameliyat, sepsis, yaralanma ve diğer katabolik olayları takiben hücre içi glutamin depoları %50'den fazla, plazma seviyesi ise %25'den fazla azalır.^[1]

Glutamin intestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, bağırsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir. Oral glutamin veya glutamik asit desteğinin bağırsak bazal membranını koruyacağı ve cerrahi sonrası komplikasyonları azaltacağı savunulmuştur. Perioperatif glutamin desteğinin anastomoz bölgesinde matür kollajen artışı ile epitelyal bütünlüğü sağlayarak anastomoz dayanıklılığını artırdığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı ispatlanmıştır.^[2]

Rezeksiyon sonrası bağırsaktaki uyumsal hiperplazide, hormonların yanısıra, enteral ve intravenöz besinlerin immün sistem ve bağırsak fonksiyonları üzerindeki etkileri nedeniyle kritik hastalara, glutaminden zenginleştirilmiş diyet verilmesi faydalı olur. Glutaminin bu etkilerinin yanısıra, alanyl-glutamin şeklindeki kararlı dipeptid yapının aminoasit transferini artıracığı bildirilmiştir.^[3]

Kalın bağırsak anastomozlarındaki yara iyileşmesi yaklaşık ilk 10 gün içerisinde oluşmaktadır. Kalın bağırsak anastomozları bağırsak mikroflorası ve kollajen yapım yıkım dengesi açısından gastrointestinal sistemin diğer yerlerindeki anastomozlardan farklılık göstermektedir. Kalın bağırsakta hem patojen mikroorganizmaların fazla bulunması, hem de kollajenaz enzim aktivitesinin yüksek olması nedeniyle anastomoz kaçığı riski ince bağırsağa göre yüksektir.^[4-6] Bu nedenle elektif operasyon öncesinde dipeptid yapıda oral alanin-glutamin desteği vermenin kolon anastomozları üzerine iyileştirici etkisi öngörülebilir.

Birçok çalışmada postoperatif glutamin ve alaninden zengin diyetin yara iyileşmesinde olumlu etkisi olduğu düşünülmüştür. Biz de bu çalışmamızda preoperatif dönemde alanin ve glutaminden zenginleştirilmiş diyet verilmesinin, kolon anastomozu üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

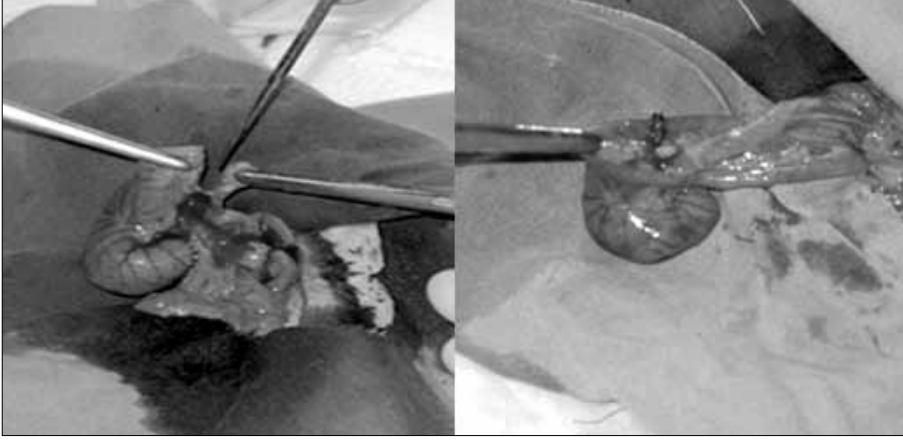
Bu deneysel çalışma 2009 yılında, İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi Etik Kurulunun onayı alınarak, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deney hayvanı olarak ağırlıkları 190-235 gram arasında değişen, 10 haftalık Wistar Albino türü 40 adet dişi sıçan üzerinde çalışıldı.

Her grupta 20 adet olmak üzere deney ve kontrol olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Denekler tartılıp ağırlıkları kaydedilerek operasyonun 7 gün öncesinden deneye dahil edildi. Deney grubu hayvanlarına operatif işlem öncesi 7 gün standart sıçan yemi ve suya ek olarak gavaj yoluyla 4 ml/kg/gün (%20'lik L-alanil L-glutamin solüsyonu (Dipeptiven®, Fresenius Kabi BadHamborg, Almanya) verildi. Verilen solüsyonun her 100 ml'sinde 8,20 gr alanin, 13,46 gr glutamin mevcuttu. Kontrol grubu hayvanlarına standart sıçan diyeti ve su verildi. Hayvanlar normal oda ısısı ve nemine sahip ortamda metal kafeslerde tutuldu. Operasyon saatinde 12 saat önce denekler aç bırakıldı.

Operasyonda periton içine 50 mg/kg ketamin verilip genel anestezi sağlandı. Operasyon sahası traşını takiben povidon iyot ile operasyon sahası sterilizasyonu sağlandı. Median laparotomi yapılarak sağ kolon ortaya kondu. Sağ kolon kanlanması korunarak, ileoçekal valvden 5 cm distalde sağ kolonda 0,5 cm'lik segment rezeke edilip kalan dokular tek kat separe 6/0 ipek dikişlerle ucuca anastomoz edildi (Şekil I). Daha sonra batin kapatılarak operasyona son verildi. Operasyon sonrasında hayvanlar bireysel kafeslerde tutuldu. Tüm gruplara ikinci operasyona kadar standart sıçan diyeti ve su verildi. Denekler anastomoz yapıldıktan sonraki 3. ve 7. günlerde yüksek dozda sodyum tiyopental ile öldürüldü.

Anastomoz patlama basıncı ölçümü

Anastomozlu bağırsakların içerikleri dikkatlice temizlenerek, distal uçları 3/0 ipekle bağlanıp kapatıldı. Proksimal uçlarına 3 mm çaplı polietilen kateter yerleştirilerek bağırsak uçları kateter üzerine yine 3/0 ipekle bağlandı. Kateterler sıra ile bir düzeneğe bağlandı ve bağırsak segmentleri serum fizyolojik ile dolu saydam kaba kona-



Şekil I. İleoçekal valvden sağ kolonun ayrılması ve anastomozun yapılmış hali.

rak sistemdeki basınç giderek yükseltildi. Bu sırada anastomozlar gözlendi ve anastomoz hizası veya yakınındaki bir bölgeden kabarcıklar çıktığında sistemdeki basınç patlama basıncı olarak kaydedildi. Patlama basınçları mmHg olarak kaydedildi.

Daha sonra anastomoz hattının 0.5 cm distal ve proksimalini içerecek şekilde 1 cm'lik doku rezeke edildi. Bu dokunun yarısı 1 cc izotonik sodyum klorür solüsyonunda tespit edilerek doku hidroksiprolin düzey tespiti yapılmak üzere -22°C 'de saklandı. Diğer yarısı %10 formolinle tespit edilerek histopatolojik inceleme için ayrıldı.

Hidroksiprolin miktar tayini

Hidroksiprolin miktar tayini "doku kromatografisi" yöntemiyle yapıldı. Çalışma öncesi materyaller oda ısısına getirildi. Alınan materyaller 1 gr olarak eter içerisinde homojenize edildi. Homojen hale getirilen materyaller eter uçurularak ayrıştırma yapıldı ve fosfatla tamponlanarak çalışmaya alındı. Çalışmada Biolabo (İsrail) kiti ve Hitachi 911 cihazı kullanıldı. Değerler kaydedildi.

İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS for Windows 10.0" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım gös-

termeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

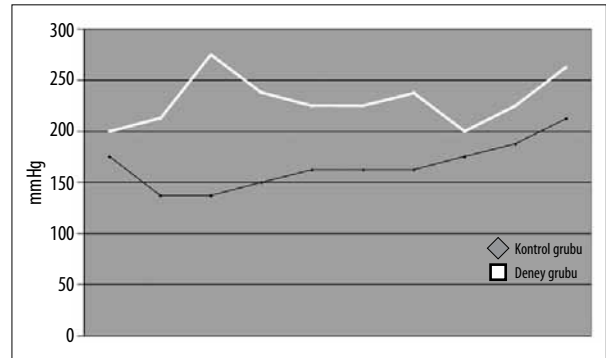
BULGULAR

İlk operasyon sonrası 3. günde Grup 1 ve Grup 2'teki deneklerin yarısı, 7. günde Grup 1 ve Grup 2'deki deneklerin diğer yarısı öldürüldü. Makroskopik olarak anastomoz kaçağı saptanmadı.

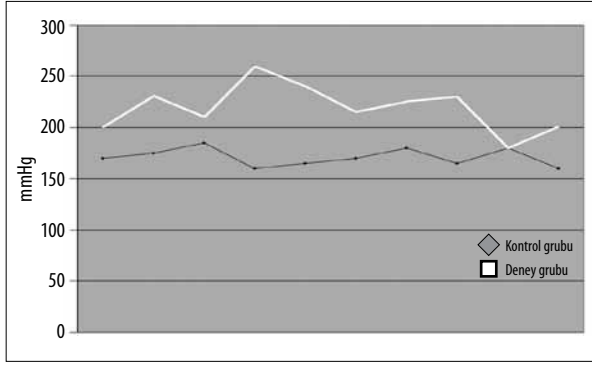
Anastomoz patlama basıncı değerleri

Üçüncü gün kontrol ve deney patlama basıncı Şekil II'de gösterilmiştir.

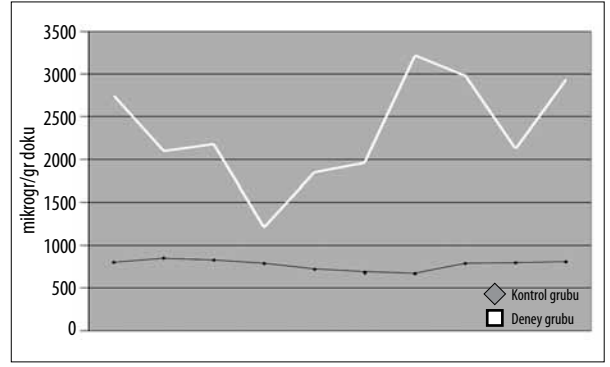
Yedinci gün kontrol ve deney patlama basıncı Şekil III'de gösterilmiştir.



Şekil II. Üçüncü gün ölçülen anastomoz patlama basıncı değerlerinin grafiksel dağılımı.



Şekil III. Yedinci gün ölçülen anastomoz patlama basıncı değerlerinin grafiksel dağılımı.



Şekil IV. Üçüncü gün ölçülen doku hidroksiprolin değerlerinin grafiksel dağılımı.

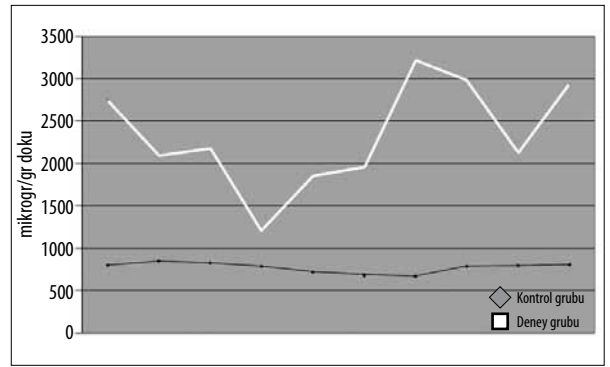
Hidroksiprolin miktar tayini

Üçüncü gün kontrol ve deney doku hidroksiprolin değerleri Şekil IV’de gösterilmiştir. Yedinci gün kontrol ve deney doku hidroksiprolin değerleri Şekil V’de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, deney grubunda kontrol grubuna oranla 3. günde ve 7. günde anastomoz hattındaki hidroksiprolin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$). Yine deney grubunda kontrol grubuna oranla anastomoz patlama basıncı değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,001$).

Histopatolojik çalışma

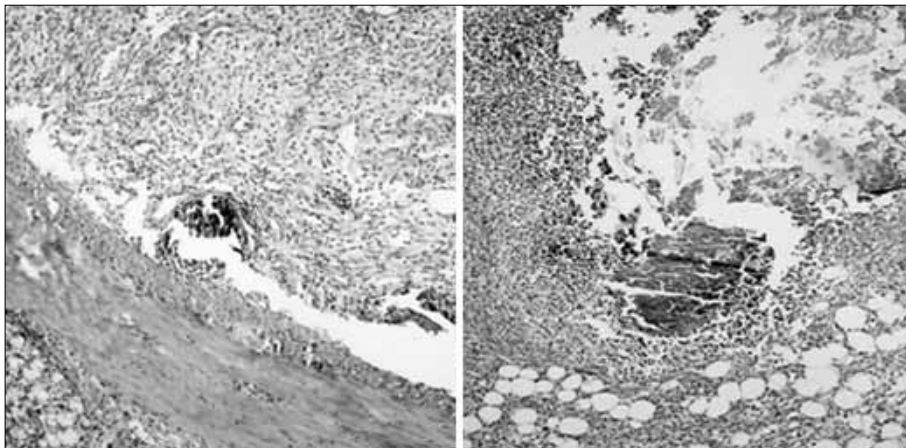
Histopatolojik incelemeler Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü’nde gerçekleştirilmiştir. Piyesler parafin blokta hazırlanıp, ince kesitleri Haemotoxylin-Eozin (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında (Olympus; Japonya) incelenmiş ve bu



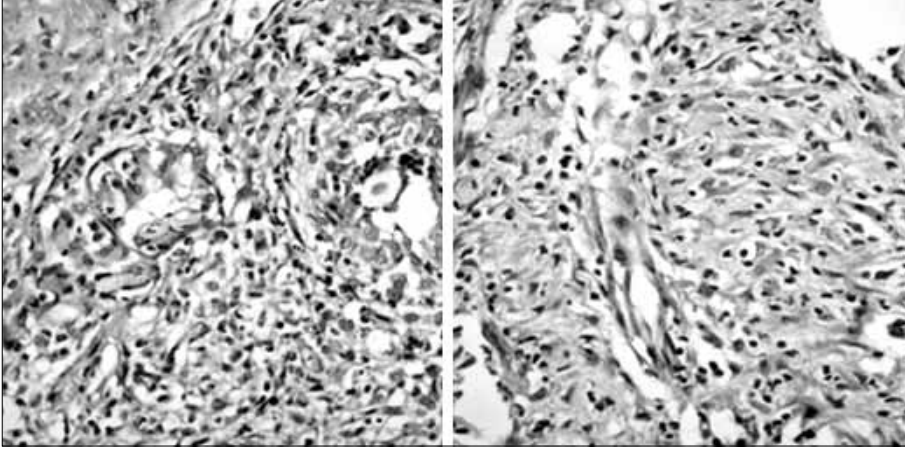
Şekil V. Yedinci gün ölçülen doku hidroksiprolin değerlerinin grafiksel dağılımı.

mikroskopa monte edilen fotoğraf makinası (Olympus, Japonya) ile fotoğraflanmıştır. Normal kalın bağırsak cidarı temel alınarak gerçekleştirilen incelemeler aynı patolog tarafından yapılmıştır.

Kontrol grubunda 3. günde, anastomoz hattında kolon serozasında yoğun iltihabi hücre infiltras-



Şekil VI. Üçüncü günde kontrol ve çalışma grubunun anastomoz hattı (H-E x 40).



Şekil VII. Yedinci günde kontrol ve çalışma grubunun anastomoz hattı (H-E x 40).

yonu, fibrin, polimorflar, fibroblastlar ve yabancı cisim dev hücreleri ile yer yer apseleşmeye varan iltihabi görünüm saptanmıştır (Şekil VI). Yedinci günde belirgin bir granülasyon dokusu oluştuğu ve enflamasyonun kronikleşmeye yüz tuttuğu saptanmış; bol miktarda polimorflar, fibroblastlar ve yabancı cisim dev hücreleri görülmüştür (Şekil VII).

L-alanin L-glutamin verilen deney gruplarında 3. günde serum, fibrin, polimorflar, daha fazla fibrosit ve fibroblastların varlığı dikkati çekmiştir (Şekil VI). Yedinci günde granülasyon dokusunun belirginleştiği, granülasyon dokusu mesafesinin tüm anastomozu kapladığı ve mesafenin geniş olduğu saptanmıştır. Prolifere fibrosit-fibroblast, histiositler, yeni damar oluşumları, seyrek polimorf ve yoğun lenfosit gelişimi ile plazmositlerin varlığı dikkati çekmiştir (Şekil VII).

TARTIŞMA

Yara iyileşmesi hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskularizasyon, ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezi ve nedbe oluşumu ile giden kompleks bir biyolojik süreçtir. Bu süreç üzerinde etkisi olan faktörler iki başlık altında toplanabilir. Kronik beslenme bozukluğu, diyabet, üremi, travma, radyasyon hasarı, ileri yaş gibi kollajen sentezini azaltan faktörler ve doku hasarı, dokuda enfeksiyon, dokunun zayıf kanlanması veya dokunun beslenmesinin bozulması gibi operatif faktörler yara iyileşmesini etkileyebilirler.^[4,5,7]

Yara iyileşmesi deri gibi homojen dokularda detay-

lı olarak incelenmiş ve çok ciddi sorunlarla nadiren karşılaşılmıştır. Bunun aksine, kolon gibi daha heterojen dokularda iyileşme olayı kolon mikroorganizmalarının olumsuz etkisi altındadır.^[8,9]

Kolon lümeni içerisindeki mikroorganizma sayısı gastrointestinal sistemin diğer bölümlerindekinden daha fazla olduğu için, kolon anastomozlarında ayrışma riski mide ve ince bağırsak anastomozlarından daha fazladır.^[10,11] Kolon rezeksiyon ve anastomozları, özellikle de sol kolonun distal bölgesi yüksek derecede anastomoz kaçığı ve ayrışması riskini taşır. Bu komplikasyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye yol açarlar.^[12,13] Bu çalışmamızda sağ kolon anastomozlarında enteral alanin-glutamin desteğinin anastomoz dayanıklılığını artırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple anastomoz uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin azalacağı düşüncesindeyiz.

Ardawi ve Klimberg çalışmalarında, kolon anastomozu yapılan hastalarda endoskopi ve gastrografin ile çekilen kontrastlı grafilerde anastomoz ayrışmalarının %51 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Anastomoz ayrışması çok yüksek oranda görülmesine karşın, bu kaçaklar çok küçük olduğundan ameliyat sonrası morbiditeye neden olmamakta, büyük bir çoğunluğu klinik bulgu vermemektedir.^[14,15]

Cronin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, anastomoz patlama basıncı ölçümlerinde anastomoz yaptıktan sonraki 3. günden itibaren uygulanacak olan kuvvetin giderek arttığı ve 7.-10. günler-

de maksimuma ulaştığı, aynı zamanda ilk 3 günde hidrokspirolin konsantrasyonunun anastomoz bölgesinde %40 azaldığı ve yaklaşık 5. günden itibaren normale yaklaştığı, 10-14. günlerde ise normalin üstüne çıktığı bildirilmiştir.^[11]

Hammarqvist, anastomoz değerlendirmelerinde biyomekanik inceleme olarak patlama basıncı ve germe kuvvetini ölçmüş ve anastomozdan yaklaşık 10-14 gün sonra normalin üstüne çıktığını bildirmiştir.^[16] Biz de çalışmamızda doku hidrokspirolin miktarını ve anastomoz patlama basıncını ölçerek anastomoz dayanıklılığını araştırdık. Çalışmamızda deney grubunda kontrol grubuna oranla 3. günde ve 7. günde anastomoz hattındaki hidrokspirolin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$). Yine deney grubunda kontrol grubuna oranla anastomoz patlama basıncı değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,001$).

Yapılan bir diğer deneysel çalışmada, sol kolon rezeksiyonu ve anastomozundan sonra kollajen konsantrasyonunda hissedilir derecede azalma gösterilmiştir. Bu azalma anastomozun distaline nazaran proksimalinde daha belirgin olmuştur. Ameliyat sonrası ilk 4 gün süresince lizisin üstün olduğu, 7. günde ise artmış net kollajen sentezinin başladığının göstergesi olduğunu belirterek; tüm kolonun rezeksiyon ve anastomoz travmasına tepki gösterdiğini, kolon iyileşmesindeki nazik dengenin kollajen lizis ve sentezi arasında olduğunu ifade etmişlerdir.^[17] Bizim çalışmamızda ise 3. günde daha az olmak üzere 7. günde granülasyon dokusunun belirginleştiği, granülasyon dokusu mesafesinin tüm anastomozu kapladığı ve mesafenin geniş olduğu histolojik olarak saptanmıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kolon rezeksiyonu ve anastomoz sonrası ilk günlerde tüm gastrointestinal traktusta kollajenaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Anastomoz iyileşmesinde enflamatuvar fazla başlayan kollajen lizisinin ve yeni kollajen yapımının anastomoz iyileşmesinde ve sağlamlığında önemi bilinmektedir. Bunun yanısıra glutamini kolon ve ince bağırsak anastomozlarında kullanıp, anastomoz sağlamlığını belirleyen parametrelerin kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttığını vurgulayan ça-

lışmalar vardır.^[18,19] Kollajen sentezi için gerekli olan oksijeni ise kolonik kan akımını arttıran asetat sağlar. Bu şekilde kollajen matürasyonu hızlanır.^[20]

İlk defa Eagle ve ark.,^[12] glutaminin hücre çoğalması için gerekli, takip eden çalışmalarda glutaminin pürin ve pirimidin biosentezi için prekürsör olduğunu göstermişlerdir. Windmueller^[13] yaptığı çalışmada glutaminin enterositlerin majör enerji kaynağı olduğunu göstermiştir. Ardawi ve Newsholme,^[14] kolonositlerde benzer etkiyi saptamışlardır. Glutaminin enterositlerin enerji kaynağı olup reepitelizasyonu ve mukozal kan akımını hızlandırarak kolon anastomozlarının sağlamlığını arttırdığı kabul edilmektedir.^[20]

Radyasyon enteriti oluşturulan başka bir çalışmada mukozal bütünlüğü koruma amacıyla glutamin kullanılmış, mukozal bütünlüğün korunduğu ve bakteriyel translokasyon oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Günümüzde bakteriyel translokasyonun nedenleri olarak kabul edilen lümen içi bakteri sayısındaki artış, bağırsak immünesindeki değişiklikler, mukozal bütünlüğün bozulması tek başına veya birlikte mezenter lenf gangliyonlarına, dalağa, karaciğere, böbreğe ve splanknik alana bakteri geçişine neden olmaktadır. Glutamin gibi enterosit ve kolonosit enerji kaynağı olan maddelerin kullanımı pek çok çalışmada bakteriyel translokasyon oranlarını azaltmıştır.^[21,22] Kolon mukozasının enerji kaynağının %70'i kolon lümenindeki besleyici maddelerden sağlanır.^[22] Biz çalışmamızda bu fikirden yola çıkarak preoperatif olarak enteral yoldan alanin-glutamin şeklindeki dipeptid yapının standart beslenmeye ek verilmesinin anastomoz dayanıklılığını artırdığını, dolayısıyla ameliyat sonrası komplikasyonların azaltılmasının mümkün olacağını düşünüyoruz.

İnsanlarda stres durumunda 0,37-0,5 g/kg/gün ek glutamin ihtiyacı olduğu kabul edilmektedir.^[23] Biz çalışmamızda preoperatif olarak 7 gün boyunca standart beslenmeye ek olarak 0,52 g/kg/gün glutamin (L-alanin L-glutamin solüsyonu %20 Dipeptiven-Fresenius Kabi BadHomburg, Almanya) ekledik.

Glutamin hızlı çoğalan hücrelerin metabolik substratı olduğundan hızlı büyüyen tümörlerin de me-

tabolik substratı olabilir. Bazı araştırmacılar, glutamin desteğinin tümör büyümesini uyaracağı hipotezini savunmuşlardır.^[8] Bu hipotez, klinik çalışma olgularında kanıtlanamamıştır.^[11] Tümör çapı, tipi, diferensiyasyon, klasifikasyon ve vaskülarizasyona bakılmaksızın kolon tümörlerinin glutamin kullanım oranlarının normal intestinal dokudan farklı olmadığı ortaya konmuştur.^[15]

Günümüzde elektif olarak kolon rezeksiyonu çoğunlukla kolon karsinomu, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve granülomatöz hastalıklar nedeniyle uygulanmaktadır.^[21] Bu sebeple preoperatif hasta hazırlığı döneminde enteral yoldan verilecek L-alanin L-glutamin solüsyonunun postoperatif dönemde anastomoz sağlamlığını artırarak anastomoz kaçaklarını önleyeceği düşüncesindeyiz. Biz deneklerimizde anastomoz kaçağı saptamadık. Kolon karsinomlu hastalarda preoperatif verilmesinin tümör büyümesini uyarabileceği konusunda her ne kadar çelişkili yayınlar mevcutsa da, Fahr ve ark.'nın deneysel çalışmasında glutamin desteği verildiğinde tümör çapının %40 azaldığı ve doğal öldürücü hücrelerin de %30 oranında arttığı savunulmuştur.^[22] Klimberg ve ark. yaptıkları çalışmada glutamin desteğini enteral yoldan yapmış, tümör büyümesi uyarılmaksızın kas glutamin seviyelerinin %60 arttığını iddia etmişlerdir.^[23,24]

Elektif olarak kolon rezeksiyonu ve anastomozu uygulanacak hastalarda operasyona hazırlık safhasında enteral yol kullanılarak alanin-glutamin desteği verilebilir. Literatür bilgileri ve kendi çalışmamızda saptadığımız sonuçlara paralel olarak, preoperatif glutamin kullanımının postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltılacağını düşünüyoruz. Bu konuda yapılacak klinik çalışmalar ile daha detaylı sonuçlar elde edileceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55(3):87-92.
2. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF, Mucerino DR, Habr-Gama A. The role of glutamine in nutrition in clinical practice. [Article in Portuguese] *Arq Gastroenterol* 1996;33(2):86-92. [Abstract]
3. da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, de Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(3):182-6.
4. Potsic B, Holliday N, Lewis P, Samuelson D, DeMarco V, Neu J. Glutamine supplementation and deprivation: effect on artificially reared rat small intestinal morphology. *Pediatr Res* 2002;52(3):430-6.
5. Prabhu R, Thomas S, Balasubramanian KA. Oral glutamine attenuates surgical manipulation-induced alterations in the intestinal brush border membrane. *J Surg Res* 2003;115(1):148-56.
6. Demetriades H, Botsios D, Kazantzidou D, Sakkas L, Tsalis K, Manos K, 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(1):57-63.
7. Rolandelli RH, Koruda MT, Settle RG, Rombeau JL. Effects of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomoses of rat. *Surgery* 1986;100(2):198-204.
8. Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, Holley DT, Hautanaki RD, Dolson DJ. Intestinal glutamine metabolism after massive small bowel resection. *Am J Surg* 1990;159:27-32.
9. Satoh J, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Banba T. Enteral alanyl-glutamine supplement promotes intestinal adaptation in rats. *Int J Mol Med* 2003;12(4):615-20.
10. Choti MA. Obstruction of large bowel. *Current Surgical Therapy*. In: Cameron JL, editor. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995. p. 162.
11. Cronin K, Jackson DS, Dunphy JE. Specific activity of hydroxyproline-tritium in the healing colon. *Surg Gynecol Obstet* 1968;126(5):1061-5.
12. Eagle H, Oyama VI, Levy M, Horton CL, Fleischman R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J Biol Chem* 1956;218(2):607-16.
13. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1982;53:201-37.
14. Ardawi MS, Newsholme EA. Fuel utilization in colonicocytes of the rat. *Biochem J* 1985;231(3):713-9.
15. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990;66(1):62-8.
16. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989;209(4):455-61.

17. Wilmore DW. Glutamine and the gut. *Gastroenterology* 1994;107(6):1885-6.
18. Kang YJ, Feng Y, Hatcher EL. Glutathione stimulates A549 cell proliferation in glutamine-deficient culture: the effect of glutamate supplementation. *J Cell Physiol* 1994;161(3):589-96.
19. Bartlett DL, Charland S, Torosian MH. Effect of glutamine on tumor and host growth. *Ann Surg Oncol* 1995;2(1):71-6.
20. Austgen TR, Dudrick PS, Sitren H, Bland KI, Copeland E, Souba WW. The effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on tumor growth and host tissues. *Ann Surg* 1992;215(2):107-13.
21. van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, Deutz NE, Soeters PB. Glutamine extraction by the gut is reduced in depleted [corrected] patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg* 1997;225(1):112-21.
22. Fahr MJ, Kornbluth J, Blossom S, Schaeffer R, Klimberg VS. Harry M. Vars Research Award. Glutamine enhances immunoregulation of tumor growth. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18(6):471-6.
23. Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, Plumley DA, Cohen FS, Dolson DJ, et al. Glutamine-enriched diets support muscle glutamine metabolism without stimulating tumor growth. *J Surg Res* 1990;48(4):319-23.
24. Altuncan AA, Koçak Z, Cinel İ, Taner AŞ, Oral U. Enteral beslenme ürünlerinin immün sistem üzerine etkileri: Rat malnütrisyon modeli. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000;28:68-72.