

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA SİSTEMİK GLUTAMİN
UYGULAMASININ AKCİĞERDE
POSTOPERATİF DÖNEMDE OLUŞAN
ALVEOLER HAVA KAÇAĞI VE PARANKİM
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN UZUN DÖNEM
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslı Arslan SAVAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aydın ŞANLI**

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA SİSTEMİK GLUTAMİN
UYGULAMASININ AKCİĞERDE
POSTOPERATİF DÖNEMDE OLUŞAN
ALVEOLER HAVA KAÇAĞI VE PARANKİM
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN UZUN DÖNEM
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aslı Arslan SAVAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aydın ŞANLI**

TEŞEKKÜR

Beş yıllık zorlu, heyecanlı, telaşlı, yorucu, eğlenceli geçmiş günleri yaşayıp algıladıktan sonra “Tamam, bunların hepsi olması gerekenin en iyisiymiş” dedirten, uzmanlık eğitimim boyunca, derin bilgileri, özgüven verici tavırlarıyla yanımda olan Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Nezih Özdemir’e, Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet Önen’e, tezle ilgili olsun olmasın özellikle son aylarda sık sık kapısını tıklattığım tez danışmanım, sevgili hocam, Doç. Dr. Aydın Şanlı’ya,

Sabahları erkenden serviste buluşup, akşam yorgun argın yine servisten ayrılırken çok değil en fazla 8 saat sonra yine buluşup aynı ritüellerle asistanlık yaşamımı paylaştığım tüm arkadaşlarıma,

Deneysel çalışma aşamasında desteğini eksik etmeyen Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı’ndan Doç. Dr. Ensari Güneli ve Uzm. Vet. Dr. Aslı Çelik ve diğer laboratuvar çalışanlarına,

Çalışmamın histopatolojik incelemelerindeki yardımlarından ötürü Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu’na ve Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Uzm. Dr. Duygu Gürel’e,

Ayrıca her çıkmaza düştüğüm anda bana el uzatacak olan sevgili eşim Dr. Halil Uğur Savaş’a, sanatçı ruhuyla tezimin yardımcısı olan kardeşim Özgüç Acun Arslan’a, beni hayatım boyunca hep desteklemiş ve eminim destekleyecek olan anne ve babama teşekkür ederim.

Dr. Aslı Arslan SAVAŞ

İZMİR 2012

İÇİNDEKİLER	SAYFA
İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
RESİMLER	iv
TABLOLAR	vi
GRAFİKLER	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Uzamış Hava Kaçağı Tanımı.....	6
2.2. Glutamin	7
2.3.Yara İyileşmesi.....	9
2.3.1. Enflamasyon Evresi.....	11
2.3.2. Proliferasyon Evresi	11
2.3.3. Maturasyon Evresi.....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1.Denekler.....	13
3.2.Deneysel Çalışma Düzeni.....	13
3.3.Histopatolojik inceleme.....	23
3.4.İmaj Analiz yöntemi	23
3.5. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	25
4.BULGULAR	27
4.1. Makroskopik Değerlendirme	27
4.2. İstatistiksel Analiz ve Bulgular.....	29
4.2.1. Enflamasyonun değerlendirilmesi	29
4.2.1.1. Sham ve GLN gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırılması	30
4.2.1.2. Sham ve Kontrol gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırılması	30
4.2.1.3 GLN ve Kontrol gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırılması.....	31
4.2.2. Postoperatif Yapışıklık Değerlendirmesi.....	31
4.2.2.1. Sham ve GLN gruplarının karşılaştırılması	32
4.2.2.2 Sham ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	33
4.2.2.3. GLN ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	34
4.2.3. Hava kaçağı değerlendirmesi.....	35
4.2.3.1 Sham ve GLN gruplarının karşılaştırılması	35
4.2.3.2. Sham ve kontrol gruplarının karşılaştırılması.....	36

4.2.3.3. GLN ve kontrol gruplarının karşılaştırması	36
4.2.4. Kollajen oluşum miktarının değerlendirilmesi	38
4.2.4.1. Sham ve GLN gruplarının karşılaştırması	38
4.2.4.2. Sham ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	39
4.2.4.3. GLN ve kontrol gruplarının karşılaştırması	39
5. TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KRT: Kemoradyoterapi

KOAH: Kronik Obstrüktif akciğer Hastalığı

FEV1: 1. Saniyedeki zorlu ekspiriyum volümü

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GLN: Glutamin

GSH: Glutasyon

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TGF: Tümör Büyüme Faktörü

i.p. : İntraperitoneal

SF: Serum fizyolojik

BAY: Boyalı Alan Yüzdesi

NaCl: Sodyum klorür

PNL: Polimorfnüveli lökositler

Min: Minimum

Max: Maksimum

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

IR: İskemik Reperfüzyon

ALI: Akut Akciğer Hasarı

NF-kB: Nükleer faktör kappa-b hücreler

RESİMLER

Resim 1: Denekler için düzenlenen operasyon alanı.....	15
Resim 2: Bupivakainle lokal anestezi uygulaması.....	15
Resim 3: Eter anestezisi altında torakotomi için cilt ve cilt altı dokuların diseksiyonu.....	16
Resim 4: Torakotomi açıldıktan sonra işlem için mini toraks ekartörünün yerleştirilmesi.....	16
Resim 5: 11 mm lik ayarlanmış bistüri ile standart parankim hasarının uygulanması	17
Resim 6: Postoperatif bakım düzeneği	17
Resim 7: Sakrifikasyon aşaması. Median sternotomi.....	18
Resim 8: Sakrifikasyon. Median sternotomi ile ratın toraks içi yapılarının görülmesi.....	18
Resim 9: Trakeanın diseksiyonu.....	19
Resim 10: Diseksiyondan sonra ratın trakeası ve bilateral akciğerleri.....	19
Resim 11: Sol akciğerin hilustan bağlanması.....	20
Resim 12: Kanül ve üçlü musluk sisteminin trakea lümenine takılarak sabitlenmesi.....	21
Resim 13: Kanül içinden hava verildikten sonra sağ akciğerin ekspansiyon hali.....	21
Resim 14: KMA, Petaş , Basınç ölçüm monitörü	22
Resim 15: Basınç ölçüm düzeneği.....	22
Resim 16: Subplevral alanda orta derece enflamasyon.....	23
Resim 17: Subplevral alanda orta derece enflamasyon.....	23
Resim 18: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 1).....	24
Resim 19: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 1)	24
Resim 20: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 1)	25
Resim 21: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 1).....	25
Resim 22: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 2).....	25
Resim 23: Sirius kırmızı ile kollajen boyalı alanlar (grup 2)	25
Resim 24: Postoperatif 11. Gün torakotomi skarının görünümü.....	27

Resim 25: Kontrol grubunda (grup 2) tama yakın iyileşme.....	28
Resim 26: GLN grubunda (grup 3) tama yakın iyieşme.....	28

TABLolar

Tablo 1: Enflamasyonun değerlendirilmesi (median değerler).....	29
Tablo 2: Enflamasyonun değerlendirilmesi (mean rank).....	29
Tablo 3: Enflamasyonun değerlendirilmesi sham-GLN grupları karşılaştırılması.....	30
Tablo 4: Enflamasyonun değerlendirilmesi sham ve GLN grupları arası p değeri.....	30
Tablo 5: Enflamasyonun değerlendirilmesi sham-kontrol grupları karşılaştırılması.....	30
Tablo 6: Enflamasyonun değerlendirilmesi sham ve kontrol grupları arası p değeri.....	30
Tablo 7: Enflamasyonun değerlendirilmesi GLN – kontrol grupları karşılaştırılması.....	31
Tablo 8: Enflamasyonun değerlendirilmesi GLN – kontrol grupları arası p değeri.....	31
Tablo 9: Postoperatif yapışıklık gruplar arası çapraz tablo(sham-kontrol).....	32
Tablo 10: Postoperatif yapışıklık fisher- exact testi(sham-kontrol).....	32
Tablo 11: Postoperatif yapışıklık gruplar arası çapraz tablo (GLN-kontrol)..	33
Tablo 12: Postoperatif yapışıklık fisher- exact testi (GLN-kontrol).....	33
Tablo 13: Postoperatif yapışıklık gruplar arası çapraz tablo (sham- GLN).....	34
Tablo 14: Postoperatif yapışıklık fisher- exact testi (sham- GLN).....	34
Tablo 15: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri median değerleri.....	35
Tablo 16: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri (sham-GLN).....	35
Tablo 17: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri p değeri (sham-GLN).....	35
Tablo 18: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri (sham-GLN).....	36
Tablo 19: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri p değeri (sham-kontrol)	36
Tablo 20: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri (GLN-kontrol).....	36

Tablo 21: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri p değeri (GLN-kontrol)	36
Tablo 22: Matür kollajen BAY median değerleri.....	38
Tablo 23: Matür kollajen BAY median değerleri (sham- GLN).....	38
Tablo 24: Matür kollajen BAY p değeri (sham- GLN)	38
Tablo 25: Matür kollajen BAY median değerleri (sham-kontrol).....	39
Tablo 26: Matür kollajen BAY p değeri (sham-kontrol)	39
Tablo 27: Matür kollajen BAY median değerleri (GLN-kontrol).....	39
Tablo 28: Matür kollajen BAY p değeri (GLN-kontrol)	39

GRAFİKLER

Grafik 1: Gruplar arası postoperatif yapışıklık bar grafiği (sham-kontrol).....	32
Grafik 2: Gruplar arası postoperatif yapışıklık bar grafiği (GLN-kontrol).....	33
Grafik 3: Gruplar arası postoperatif yapışıklık bar grafiği (sham-GLN).....	34
Grafik 4: Gruplar arası hava kaçağı oluşturan basınç değerlerinin grafiği.....	37
Grafik 5: Gruplar arası kollajen BAY değerlendirmesi.....	40

ÖZET

SIÇANLARDA SİSTEMİK GLUTAMİN UYGULAMASININ AKCİĞERDE POSTOPERATİF DÖNEMDE OLUŞAN ALVEOLER HAVA KAÇAĞI VE PARANKİM İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN UZUN DÖNEM ETKİSİ

Dr. Ash Arslan Savaş , Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.D.
asliars@hotmail.com

Amaç: Akciğer cerrahisinde postoperatif dönemde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisi olan alveoler hava kaçakları, klinik deneyimlerde postoperatif dönemde hastanede yatış süresini uzatan en önemli sebeplerdendir. Akciğer parankiminde hava kaçaklarının önlenmesi etkin yara iyileşmesi ile sağlanabilmektedir. Yaralanmaya metabolik cevaplar ister kaza cerrahisi ister elektif cerrahi sonrası olsun vücuttan nitrojen kaybı sonucu oluşmaktadır. Bu kayıp en sık iskelet kasından olmakta ve alanin ile glutamin visseral dokulara taşınan aminoasit nitrojeninin %50-70'ini oluşturmaktadır. Glutamin ise dolaşımda en fazla bulunan aminoasittir, en sık iskelet kasında ikinci sıklıkta akciğerlerde üretilmekte olup ve plazma aminoasit nitrojeninin %30-35'ini oluşturmaktadır. Travma veya cerrahi sonrası azalan glutaminin yerine konması ile, yara iyileşmesi, immun sistem ve bağırsak permeabilitesini arttırmadaki olumlu etkiler değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda sistemik glutaminin akciğer parankiminde iyileşme ve buna bağlı olarak alveoler hava kaçaklarını önleme üzerine uzun dönem etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Deney protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Protokol no:18/2012). Çalışmamızda aynı koloniden 19 adet genç yetişkin dişi ortalama 194 gr ağırlığında Wistar albino ratlar kullanıldı. Ratlar üç gruba ayrıldı. İlk gruptaki ratlara sadece sağ torakotomi yapıp, parankim hasarı verilmedi. İkinci ve üçüncü gruptaki ratlara sağ torakotomi sonrası parankim hasarı verildi.

İlk iki gruba preoperatif iki ve postoperatif 10 gün olmak üzere 12 gün intraperitoneal (i.p.) salin, üçüncü gruba preoperatif iki ve postoperatif 10 gün olmak üzere 12 gün i.p. glutamin (GLN) verildi. Anestezi eter ile sağlandı. Analjezik olarak bupivakainle interkostal blokaj uygulandı. Postoperatif 11. gün sakrifiye edilen ratlara median sternotomi uygulanarak trakea ile tüm akciğer dokusu çıkarıldı. Trakeaya kanül

yerleştirilerek akciğere verilen basınçlı hava sonrası oluşan hava kaçağları gözlemlendi. Kaçak oluşan basınç değerleri ölçüldü. Parankim hasarı oluşturulan bölgeden alınan kesitler alınarak; enflamasyon ve matür kollajen histopatolojik olarak incelendi. İmaj analiz programı kullanılarak kesitlerdeki kollajenler morfometrik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Sham, kontrol ve GLN grupları arasında enflamasyonun ve postoperatif yapışıklığın değerlendirilmesi açasından anlamlı farklılık görülmedi. Hava kaçağı oluşturun basınç değerlendirilmesi açasından her üç grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Buna karşılık, matür kollajen miktarı değerlendirmesinde sadece sham ve GLN grupları arasında istatistiksel farklılık gözlemlendi.

Sonuçlar: Gruplarımız arasında en anlamlı farklılık; hava kaçağı oluşturun basınç değerleri arasında oluştu. Özellikle GLN ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlam sistemik GLN kullanımının iyileşme üzerine etkisini ortaya koymaktadır. Kollajen miktarındaki gruplar arası belirgin farklılığın olmaması, sadece sham ve GLN grupları arası sham grubu lehine farklılık olması matür kollajen artışının hava kaçağı iyileşmesi üzerine etkisi olmadığını düşündürebilir.

Anahtar Sözcükler: Hava kaçağı, Parankim Hasarı, Glutamin, Kollajen

ABSTRACT

LONG TERM EFFECT OF THE SYSTEMIC GLUTAMINE ADMINISTRATION IN RATS ON THE ALVEOLAR AIR LEAK AND PARENCHYMAL HEALING APPEARING IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Dr. Ash Arslan Savaş , Dokuz Eylul University, Medical Faculty, Department of
Thoracic Surgery asliars@hotmail.com

Purpose: Alveolar air leaks, which is one of the most common complications that appears in the postoperative period with respect to the thoracic surgery, is one of the most important reasons increasing the length of hospitalization in the postoperative period considering the clinical trials. Air leaks in the parenchyma of lung can be prevented with efficient wound healing. Metabolic responses to injury arise due to the nitrogen loss in the body, whether the injury occurred after the accident surgery or elective surgery. This loss is mostly observed in the skeletal muscle, and constitutes 50-70% of the amino acid nitrogen transported to the visceral tissues by alanine and glutamine. Glutamine, on the other hand, is one of the most common amino acid in the circulation system, it is mostly produced in the skeletal muscle and in the lungs following the said muscles; it also constitutes 30-35% of the plasma amino acid nitrogen. The positive effects of replacing the glutamine decreased after the trauma or surgery such as wound healing, boosting the immune system and intestinal permeability have been shown in various studies. We aimed at conducting a research regarding the long term effects of systemic glutamine administration on healing of the lung parenchyma and preventing the alveolar air leaks in our study.

Method: The trial protocol has been approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of Dokuz Eylul University (Protocol no.: 18/2012). Nineteen young adult female Wistar albino rats from the same colony which weigh averagely 194 gr were used in our study. The rats were divided in three different groups. Only right thoracotomy was used on the rats in the first group, and they were not exposed to any parenchymal damage. Following the right thoracotomy, parenchyma of the rats in the second and third groups was damaged.

Saline was administered to first two groups via intraperitoneal injection (i.p) for 12 days in total -2 days in the preoperative and 10 days in the postoperative period-, on the other hand, glutamine (GLN) was administered to the third group intraperitoneally (i.p) for 12 days in total -2 days in the preoperative and 10 days in the postoperative period.

Ether was used as an anesthetic. Intercostal blockade was performed with bupivacain administered as analgesic. Median sternotomy was carried out on the rats sacrificed in the 11th day of postoperative period, and then trachea was removed along with all lung tissues. Cannula was placed in the trachea and air leaks which appear after compressed air was applied through the lungs were observed. Pressure values were measured for leaks. Tissues were taken from the area where the parenchyma was damaged; inflammation and mature collagen was analyzed histopathologically. Using the image analysis program, the collagens in tissues were evaluated morphometrically.

Findings: There was no significant difference in terms of evaluating the inflammation and postoperative adhesion among Sham, control and GLN groups. Significant differences were detected among three groups in terms of evaluating the pressure which causes air leak. On the other hand, a statistical difference was only observed between the sham and GLN groups considering the evaluation of mature collagen amount.

Results: The most significant difference among our groups was found in the pressure values causing air leak. Especially the statistical significance observed between the GLN and control groups indicates the effect of systemic GLN administration on healing. The fact that there is not any significant difference regarding the collagen amount among groups, and the fact that the difference was only observed in favor of sham group considering the sham and GLN groups may cause us to think that the increase in the mature collagen amount has no effect on the healing of air leaks.

Key Words: Air Leak, Parenchymal Damage, Glutamine, Collagen

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer cerrahisi sonrası alveoler hava kaçakları %60 oranında görülür ve genellikle postoperatif 72. saatte kendiliğinden kaybolur. Hava kaçaklarının %15'i yedi günden fazla devam eder, bunlara uzamış hava kaçağı denir ve akciğer cerrahisi sonrası morbidite ile uzun süre hastanede kalımların en sık sebebinin oluşturur. Bu nedenle toraks cerrahları bu komplikasyondan korunmak için fibrin yapıştırıcılar, talk, siyanoakrilat, politetrafluorthylene plaklar ve otolog hemopatch gibi farklı yöntemleri denemişlerdir.

Glutamin (GLN) insan vücudundaki en önemli non-esansiyel aminoasittir. Normal şartlarda GLN nonesansiyel aminoasit olmasına rağmen ihtiyacı arttığında esansiyel olabilmektedir. Esas olarak iskelet kasında ve akciğerlerde oluşmakta, katabolizma boyunca dolaşıma salınmakta ve öncelikli olarak splenik alan, karaciğer ve immun sistem hücreleri tarafından alınmaktadır.

Fibroblast, lenfosit ve makrofajlar glutamini yakıt dışında, hücrel proliferasyonu regüle eden nükleotid sentezi içinde kullanırlar. Glutaminin azalması fibroblast büyümesini yavaşlatırken yeterli GLN büyümeyi ve hücrel poliferasyonu invitro olarak stimüle eder. Fibroblastlardaki glutamine bağımlılık bu aminoasidi yara iyileşmesi cevabının önemli bir komponenti yapmaktadır.

Yaralanmaya metabolik cevapta nitrojen ekspresyonu ilk birkaç günde artmakta olup takip eden birkaç günde veya hafta sonrasında azalmakta ve doku iyileşince eski haline dönmektedir. Normal koşullarda diyetle alınan ve sentezlenen GLN ihtiyaç için yeterlidir. Travma, yanık, cerrahi ve artmış metabolik stres durumlarında vücut dokusu, diyetle alınan ve yeni baştan sentezlenen tüm glutaminden daha fazlasına ihtiyaç duyar. Katobolik stres sırasında glutaminin intrasellüler seviyesi %50 ve plazma konsantrasyonu ise %30 azalmakta, bütün aminoasit konsantrasyonları iyileşme sırasında normale döndüğü halde, GLN konsantrasyonundaki azalma devam etmekte ve GLN desteği gerekli olmaktadır. Sıçanlarda sistemik glutaminin akciğerde postoperatif dönemde oluşan alveoler hava kaçağı ve parankim iyileşmesi üzerine etkileri postoperatif üçüncü günde Şanlı ve arkadaşları tarafından (1) araştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Sistemik GLN kullanımının hava kaçaklarını azaltmada ve parankim hasarını iyileştirmede olan etkisini uzun dönemde araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uzamış Hava Kaçağı Tanımı

Uzamış hava kaçağı pulmoner rezeksiyondan sonra yedi günden uzun süren hava kaçağı olarak tanımlanır. Uzamış hava kaçağı akciğer rezeksiyonundan sonraki en yaygın komplikasyondur ve %3' den %26' ya (2,3) bir insidans aralığı vardır. Uzamış hava kaçağının postoperatif dönem için çok belirleyici etkileri vardır; hava kaçağının uzaması göğüs tüpünün daha uzun süreli kalmasına neden olur ki bu da; tüple ilgili ağrıya, azalmış mobiliteye, ileri komplikasyon riskinde artışa yol açar. Yedi günden uzun hava kaçağı hastayı göğüs tüpüne bağımlı kılan bir komplikasyondur (3). Hava kaçağının süresi gibi son noktaların klinik ilgisi araştırılabilir. Hastalarda hava kaçağını bir ya da iki gün azaltmanın klinik açıdan anlamlı olup olmadığına bakan çalışmalar mevcuttur. Hava kaçağının intraoperatif kontrolü klasik metot olarak sutür ve staplerle sağlanır fakat akciğer dokusuna daha fazla travma yaratması açısından da dezavantajı vardır (4).

Yapılan bazı çalışmalarda erken dönem hava kaçakları akciğer rezeksiyonundan sonra %48-74 oranında bildirilmiştir (5,6). Bu nedenle diseksiyon dikkatli yapılmalı hatta gerekirse ekstraplevral yaklaşım tercih edilmelidir (7). Akciğer rezeksiyonlarına giden, iyi ya da kötü davranışlı hastalığı olan tüm hastalarda uzamış hava kaçağı sıklığının %3-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (8). Akciğer rezeksiyonu uygulanan 197 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yedi günden uzun süren hava kaçağı 30 hastada (%15,2) bildirilmiş ve sadece üç hastada (%1,5) 14 günden fazla hava kaçağının sürdüğüne dikkat çekilmiştir (2). Nagasaki ve arkadaşları (9) 961 akciğer doku çıkarması uyguladıkları hastalardan sadece 10 tanesinde uzamış hava kaçağı geliştiğini ve bu hastaların tümünde hava kaçağının kendiliğinden durduğunu yayınlamışlardır. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda uzamış hava kaçağı görülme oranı %26'ya kadar çıkabilmektedir (10). Venuta ve arkadaşları (11) yaygın plevra yüzey yapışıklıkları olan, ön ve ek kemoradyoterapi (KRT) almış, geçirilmiş göğüs operasyonu olan ve göğüs duvarı tutulumuna bağlı T3 tümörü olan olguları dışladığı ve ayrık olmayan fissüre sahip hastaları aldığı 30 hastalık çalışmada; %3-4 oranında uzamış hava kaçağının varlığını tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada erkek cinsiyet, yaş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya altta yatan herhangi bir akciğer hastalığı, ameliyat öncesi düşük FEV1 (forced expiratory volume in one second-birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü) ve

FEV1/FVC (tiffeneau index) oranlarının ameliyat sonrası dönemde ileri sorun gelişmesi için önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir (11,12). Ülkemizde özellikle tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıkları nedeni ile plevral yapışıklıklar daha fazla olduğu için uzamış hava kaçağının da fazla olması (%5-%55) olağandır (13,14,15,16).

Fibrin yapıştırıcı sentetik materyaller, fibrinojen ve trombin ile kaplanmış kollajen yamalar gibi mühürleyici yöntemleri de içine alan pek çok ek teknik hava kaçaklarının azaltılmasında kullanılmıştır. Akciğer rezeksiyonundan sonra stapler hatlarının kuvvetlendirilmesi için güçlendirici materyallerin kullanılması da denenmiştir (4).

Hayatı tehdit edici doğasının olmamasına rağmen hava kaçağı torasik cerrahinin en önemli komplikasyonlarından biridir. İntraoperatif önlemler en etkili olsa da postoperatif önlemler de bazı hastalarda gerekmektedir (17).

2.2. Glutamin

Glutamin (GLN) çoğu bölünen hücredeki nükleotid sentezinin prekürsörü olan nötr bir amino asittir. İnsanda en bol bulunan amino asittir ve kaslardaki serbest amino asit havuzunun yaklaşık %60'ını ve plazmadaki serbest amino asit havuzunun yaklaşık %20'sini oluşturur (18,19).

Vücuttaki bir çok doku glutamin sentezleyebildiği için normal metabolik durumlarda non-esansiyel bir amino asit olarak kabul edilir. Buna rağmen katabolizma ve negatif nitrojen dengesiyle karakterize akut hasar durumlarında şarta bağlı esansiyel hale geçer yani dışarıdan alınması gerekebilir, çünkü metabolik kullanım hızı sentez hızından daha fazladır (20). Glutaminin bu karakteristik tükenişi vücuttaki çoklu rolüne yüklenebilir. Bunlar; diğer amino asitlerin, yağ asitlerinin, nükleik asitlerin ve proteinlerin karbon ve nitrojen sentezindeki metabolik aracılığı, enterositler, lenfositler ve fibroblastlar gibi hızlı bölünen hücreler tarafından azot kaynağı ve/veya alternatif yakıtı olarak (21) ve temel doğal hücre içi antioksidanı glutatyon (GSH) sentezi için substrat olmasıdır. Fizyolojik olarak metabolik gereksinimler çoğunlukla endojen sentez ve bunu takiben iskelet kasından salınımla ve daha az olarak da akciğerden salınımla karşılanır (21). Sağlıklı erişkinlerde besinlerle alınımları küçük bir rol oynar (22). Geleneksel batı tipi diyetle alınabilecek glutamin miktarı günlük 10 gramdan azdır. Buna karşılık şiddetli metabolik stres ve katabolik saldırı olduğu durumlarda vücuttaki homeostazı sağlamak için günde 20-40 gram almak gerekmektedir.

Kanser gibi hiperkatabolik durumlarda iskelet kası önemli miktarlarda glutamini amino asit havuzundaki eksilmeyi tamamlamak için yıkım sayesinde sağlar ama bu eksiklik sentez yoluyla hiçbir zaman tam anlamıyla geri konamaz. Stres durumlarındaki bu azalma asit-baz dengesi, immün fonksiyon, epitel bütünlüğünde bozulmaya ve bağırsaklardan bakteriyel translokasyonun kolaylaşmasına neden olur (23).

Glutamin hızlı turn-over olan lenfosit ve enterosit gibi hücreler için esansiyeldir (24). Ek olarak vücuttaki en geniş nitrojen havuzunu oluşturur ve buna bağlı olarak açlık, travma ve sepsis gibi durumların katabolik yanıtıyla sıkı ilişki içindedir (25,26). Ancak bazı çalışmalarda glutaminin yara iyileşmesine spesifik faydasını gösterilememiştir (27). Önemli olarak GLN destekli parenteral beslenme, kritik hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonu azaltmış ve buna bağlı olarak multi organ yetmezliği ilgili mortalite de azalmıştır (28,29).

Bütün bu çalışmalar, bizi otolog kollajeni arttırmaya dayanan çalışmalara yöneltmiştir. Akciğer parankiminde oluşan hava kaçaklarının iyileşmesi, yine parankimdeki yara iyileşmesi mekanizmasıyla açıklanabilir. Yaralanma sonrası oluşan yanıt, vücuttaki diğer organlardakinin benzeri şekilde akciğerde de nitrojen kaybı ile başlamaktadır. Yaralanma sonrası oluşan plazma amino asit nitrojeninin %30-35' ini glutamin oluşturmaktadır. Non-esansiyel bir amino asit olan glutamin gereksinim arttığı durumlarda esansiyel hale dönüşebilmektedir (30). Glutamin ayrıca hücre proliferasyonunda görevli nükleotid sentezi için de kullanılır. GLN azalması ile doğru orantılı olarak fibroblast büyümesi de yavaşlar. Fibroblastlarla glutaminin bu etkileşiminden ötürü, glutamin yara iyileşmesine verilen yanıtını önemli bir parçasıdır (31). GLN destekli enteral beslenme kanser nedeniyle yapılan kolorektal cerrahi sonrası hastalarda postoperatif komplikasyon riskini azaltmış ve toplam hastanede kalış süresini iyileştirmiştir (32) .

Pek çok çalışmaya göre glutamin uygulaması bağırsak, kalp, karaciğer ve iskelet kasında iskemik reperfüzyon (IR) hasarını iyileştirmiştir (33,34). Glutamin aynı zamanda hayvan modellerinde hiperoksi ve endotoksin kaynaklı akut akciğer hasarını (acute lung injury -ALI) azaltmıştır (33,35).

Glutamin IR' nun tetiklediği ALI' de akciğer ödemi azaltmış, akciğeri histolojik değişiklik bazında iyileştirmiş, inflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltmış, nükleer faktör kappa-b hücreleri (NF-kB) aktivasyonunu inhibe etmiştir. GLN daha önceki klinik çalışmalarda güvenle verilmiştir. Buna bağlı olarak GLN uygulaması IR ilişkili ALI' de

adjuvan veya profilaktik ilaç olarak faydalı olabileceği görülmüştür ancak, ileri araştırma gerekmektedir (33).

Yaralanmaya verilen metabolik yanıtta nitrojen ekskresyonu ilk birkaç gün artmakta, sonraki günlerde azalıp doku iyileşince eski durumuna gelmektedir. Normal şartlarda diyetle alınan glutamin yeterli olmasına rağmen, travma, yanık, cerrahi gibi artmış metabolik stres durumlarında vücut daha fazla glutamine gereksinim duyar. Katabolik stres durumlarında glutaminin intrasellüler düzeyi %50, plazma konsantrasyonu ise %30 azalmakta; ancak iyileşme sonrası tüm amino asit düzeyleri normale dönerken, glutamin konsantrasyonundaki azalma devam etmekte ve replasmanı mutlak gerekli olmaktadır (30,31).

Travma veya cerrahi sonrası artan metabolik gereksinim için azalan glutaminin yerine konulmasının, yara iyileşmesi, bağışıklık sistemi ve gastrointestinal sistem geçirgenliğini arttırmadaki olumlu etkileri değişik çalışmalarla gösterilmiştir. Oluşan negatif nitrojen dengesi regüle edilmiş, intrasellüler glutamin konsantrasyonundaki düşüş önlenmiş ve protein sentezi desteklenmiştir. Uygulanan amino asit tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiş, aksine hastaların hastanede kalış süresi en az dört gün azalmıştır (30,31).

Glutamin, hızlı bölünen hücreler olan kolonosit ve fibroblastlarda oksidatif yakıt olarak kullanılmakta, ayrıca glutatyon ve nükleotidle gibi anahtar moleküllerin sentezinde ideal şartları sağlamaktadır. Kollajen yapımında esansiyel maddelerinden olan prolin de glutamin metabolizmasının son ürünlerindedir (36).

2.3.Yara İyileşmesi

Yara; derinin, müköz membranların veya organ yüzeylerinin fiziksel bir ajanın hasar yaratmasıyla vücuttaki normal bütünlüğünün bozulmasıdır (37). Yara iyileşmesi ise enflamasyon ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan, hücre migrasyonu, anjiogenez, matriks sentezi, yeni kollajen oluşumu, reepitelizasyon gibi çeşitli hücresel ve moleküler basamakları içeren organize ve karmaşık birtakım hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir (38). Yaralanmayı hemen takiben trombositler, hasarlanan dokuya yapışıp pıhtılaşma faktörlerini ve granüller içindeki büyüme faktörlerini salgırlar. Bunun sonucunda vazodilatasyon, devamında vazokonstriksiyon ortaya çıkar (39). Fibrin

olgunlaştıkça yaralanan bölge oluşan pıhtı ile hem daha fazla sıvı ve elektrolit kaybını, hem de çevreden gelebilecek kontaminasyonu önler (40). Salgılanan çözünür büyüme faktörleri, ekstrasellüler membran proteinlerinin yapım ve parçalanmasını olduğu kadar hücrelerin düzenli göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Ekstrasellüler membran doğrudan hücresel olayları etkileyerek hücrelerin büyüme faktörlerine olan yanıtını düzenler (39). Yara iyileşmesi başlıca aşağıdaki olayları içerir;

1. Akut inflamatuvar yanıtı uyarma
2. Parankimal hücre rejenerasyonu
3. Parankimal ve bağ doku hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu
4. Ekstrasellüler membran proteinlerinin yapımı
5. Doku fonksiyonunu sağlayan parankimal elementlerin düzenlenmesi
6. Bağ dokusu taslağı ile yara iyileşme gücünün sağlanması (41).

Yara iyileşmesi (onarım), ölü hücrelerin canlı hücrelerle yer değiştirmesi olayıdır. Hücre ve dokularda hasar oluşunca, enflamasyon ve hücrelerin çoğalmaya başlaması bir bütün halindedir. Onarım iltihabın erken evrelerinde başlar ve iki temel olayı içerir bunlar; zedelenen dokuda aynı tip parankimal hücrelerin rejenerasyonu ve kalıcı skar oluşturan bağ dokusunun hasarlanan hücrelerin yerini almasıdır. Genellikle doku onarımı bu iki olayın birlikteliği ile sağlanır. Hem rejenerasyon ve hem de skarlaşma hücre büyüme ve diferansiyasyonunu ve hücre matriks ilişkisini içeren benzer mekanizmalar ile kontrol edilir. Yeni hücreler parankimden ya da zedelenen kısma ait bağ dokusu stromasından türer. Yıkıma uğrayan hücrelerin onarımı genellikle nedbe oluşumuna yol açan bağ doku proliferasyonu ile sonuçlanır. Her ne kadar dokunun anatomik sürekliliği sağlanırsa da, parankima hücrelerinin görevi, özelleşmemiş bağ dokusundan bir onarım olması nedeni ile geri gelemez. Bu nedenle nedbeleşme bir organ veya dokunun kaynaklarını azaltır (41). Tüm yara iyileşmeleri aynı prensiplere dayanmakla beraber genel olarak; enflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak üzere üç evrede özetlenebilir (42).

Yara iyileşmesinde kollajen sentezi, granülasyon dokusunun baskın hale gelmeye başladığı 2-3. Günden itibaren başlar. Bu evrede biriken kollajen fibrilleri ince ve immatürdür. Kollajen organizasyonu (matürasyon) birinci haftanın sonunda başlar (43).

2.3.1. Enflamasyon Evresi

Akut enflamasyon zedelenmeden sonra vücudun yaraya verdiği ilk yanıtıdır ve bir ile dört gün arasında sürer (44). Yaralanma ile birlikte damarlar dilate olur ve açığa çıkan subendotelial kollajene trombositlerin adezyonu ve agregasyonu sonucu pıhtılaşma süreci başlar. Ayrıca trombositlerden de sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. Enflamasyon ve artmış vasküler geçirgenlik, prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF (tümör nekroz faktör), TGF (tümör büyüme faktörü), bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder (45,46). Travmayı takiben altı saat içinde dolaşımdaki immun hücreler ortaya çıkmaya başlar. Yara bölgesine ilk olarak polimorfonükleer (PMN) lökositler gelir. Lökositler yara bölgesine gelen bakterileri ve yabancı cisimleri fagosite ederler. Enfeksiyon bulunmadığı takdirde PMN' in yaradaki sayısı üçüncü günden sonra hızla düşmektedir (38,41). Yara iyileşme bölgesine gelen hücrelerden bir diğeri olan makrofajlar PMN' den daha uzun ömürlüdür ve yara iyileşmesi tamamlanana kadar bölgede kalırlar, fibroblastik proliferasyon ve transformasyonun yanında anjiogenezisi ve kollajen sentezini de uyaran bazı mitojen maddeler salgırlar. Makrofajlar yara iyileşmesinde hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve matriks komponentlerinin düzenli bir şekilde çalışmalarını sağlarlar (47,48). Enflamasyon süreci ve etkinliği, temiz yaraların çoğunda birkaç gün içinde kaybolarak yerini onarım işlevine bırakırlar (46,49).

2.3.2. Proliferasyon Evresi

Bu evre hasarlanmayı takiben üçüncü ve beşinci günlerde gelişir ve karakteristik özelliği yaradaki granülasyon dokusunun oluşmasıdır. Hücre proliferasyonu, lokal mikro çevreden gelen ve çoğalmayı uyaran ya da inhibe eden biyokimyasal faktörlerce kontrol edilir. Uyarıların artışı ya da inhibitörlerin azalması hücre büyümesi üzerine etkide bulunur. Çoğalma gücü mevcut olan hücrelerden oluşan dokularda, yıkıma uğrayan parankim dokusunun yerini yeni parankim hücreleri alır. Rejenerasyon yeteneği açısından organizmadaki hücreler labil, stabil ve permanent (kalıcı, bölünmeyen) olmak üzere üç tipe ayrılır. İlk iki grup yaşam boyunca çoğalabilirler, buna karşın kalıcı hücreler böyle bir özelliğe sahip değildir. Hasar görmüş parankim hücrelerinin onarılması bu hücrelerin çoğalması yoluyla gerçekleşmez. Bu onarımın sağlanabilmesi için, hücrelerin stroma

yapısının veya hasar gören doku iskeletinin korunmuş olması gereklidir. Eğer bu iskelet yapı kaybolmuşsa çoğalma ile hücre sayısı yerine konulabilse dahi bu hücreler istenen işlevde olmazlar.

2.3.3. Maturasyon Evresi

Bu evrenin en önemli özelliği yarada kollajen birikiminin olmasıdır. Yarada 4.-5. günlerden itibaren kronik iyileşme süreci başlar. Yeni oluşmuş yarada bağ dokusunun ilk proteinleri fibrin ve fibronektindir. Daha sonra matriks yapımına yardımcı olacak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlar devreye girerek fibrin ve fibronektinin yerini alırlar. Son olarak da yarada kollajen yapımı başlar. Kollajen ilk önce ince fibriller şeklindedir, ancak kalınlıkları giderek artar ve gerilme çizgilerine göre organize olurlar. Yaranın tam maturasyonu ise bir yıl sürebilen uzun bir süreçtir (41,50).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Denekler

Deney protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Protokol no: 18/2012). Ratlara, Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Rehberine uyularak, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarında bakıldı. Çalışmamızda aynı koloniden 19 adet yetişkin, ortalama 194 gram ağırlığında (min:177; max:214) dişi Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratlar 21°C ile 23°C arasında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Kolay temin edinebilme, güvenilir sonuç verme ve deneyin tekrar edilebilme oranının yüksek olması sebebiyle rat modeli kullanıldı. Grup 1 sham grubu (n=5) , grup 2 kontrol grubu (n= 7) ve grup 3 glutamin (GLN) grubu (n=7) olarak ratlar üç gruba ayrıldı.

3.2.Deneysel Çalışma Düzeni

Ratlar standart yem ve su ile beslendi. Cerrahi işlem öncesi yem veya su kısıtlamasına gidilmedi. Operasyon alanı hazırlandı. (Resim 1). Tüm gruplara işlem öncesi eter ile anestezi sağlandı. Şanlı ve arkadaşları tarafından benzer modelin kullanıldığı çalışmada eter anestezisi uygulandığı için bu yöntem tercih edildi (1).

Grup 1 (sham grubu): Beş adet dişi Wistar albino rat bu grupta yer aldı. Preoperatif iki gün 1,5 ml/kg/gün serum fizyolojik (SF) intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Lokal anestezik olarak cilt altına 0,5 mg/kg bupivakain (Marcaine flacon®, %0,5, 20 ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) enjekte edildi (Resim 2). Ratlara standart sağ torakotomi uygulandı (Resim 3-4). Parankim hasarı oluşturulmadı. Ratlara eter etkisi kaybolana kadar pnömotoraksı engellemek ve destek amaçlı postoperatif bakıma alınarak oksijen desteği verildi (Resim 6). Postoperatif 10 gün boyunca i.p. serum fizyolojik uygulamasına devam edildi.

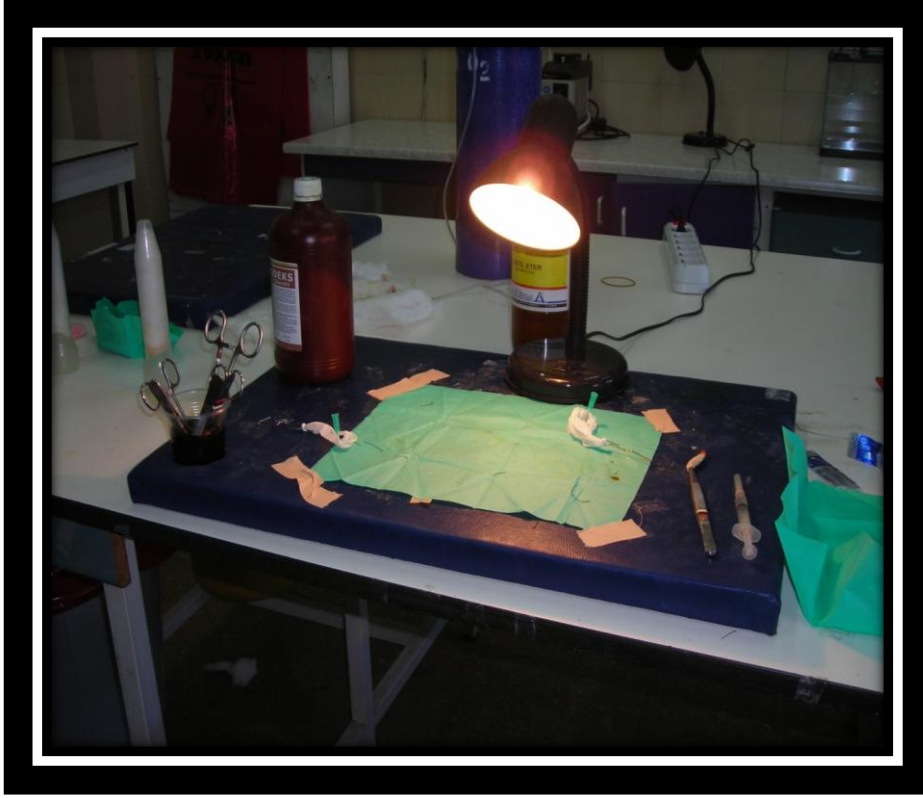
Grup 2 (kontrol grubu): Yedi adet dişi Wistar albino rat bu grupta çalışıldı. Preoperatif iki gün 1,5 ml/kg/gün SF i.p. olarak uygulandı. Lokal anestezik olarak cilt altına 0,5 mg/kg bupivakain (Marcaine flacon®, %0,5, 20 ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) enjekte edildi. Ratlara standart sağ torakotomi uygulandı. Parankimde bir mm

genişliğinde ve iki mm derinliğinde hasar oluşturuldu (Resim 5). Parankim hasarı oluşturulurken 11 numaralı bistüriye iki mm derinlikte yatay ekseninde klips yerleştirmek suretiyle bir mm genişlik elde edilmiş ve tüm ratlarda aynı standartta parankim hasarı uygulanmıştır. Ratlara eter etkisi kaybolana kadar pnömotoraksı engellemek ve destek amaçlı postoperatif bakıma alınarak oksijen desteği verildi. Postoperatif 10 gün boyunca i.p. SF uygulamasına devam edildi.

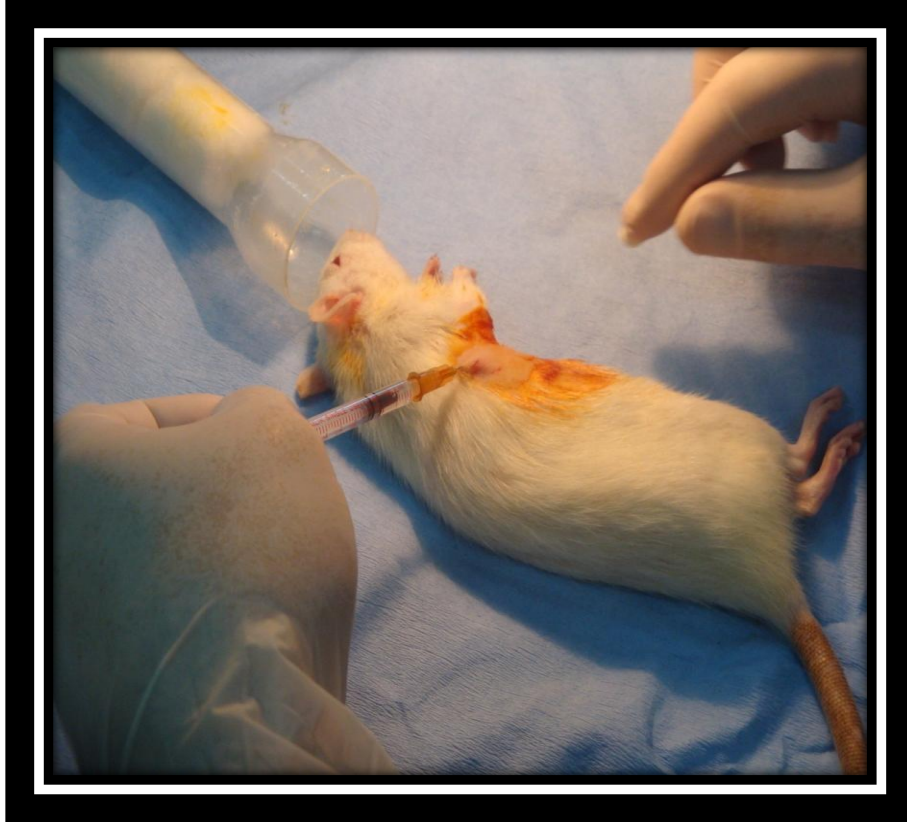
Grup 3 (GLN grubu): Yedi adet dişi wistar albino rat bu grupta çalışıldı. Preoperatif iki gün 1,5 ml/kg/gün glutamin (Dipeptiven®, %20, 100 ml, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Almanya) i.p. olarak uygulandı. Lokal anestezi olarak cilt altına 0,5 mg/kg bupivakain (Marcaine flacon®, %0,5, 20 ml, Astra Zeneca, İstanbul, Türkiye) enjekte edildi. Ratlara standart sağ torakotomi uygulandı. Parankimde bir mm genişliğinde ve iki mm derinliğinde hasar grup 2 ile aynı standartta olacak şekilde oluşturuldu. Ratlara eter etkisi kaybolana kadar pnömotoraksı engellemek ve destek amaçlı postoperatif bakıma alınarak oksijen desteği verildi. Postoperatif 10 gün boyunca i.p. glutamin uygulanmasına devam edildi.

Postoperatif 11. günde tüm gruplar eter anestezisi altında sakrifiye edildi. Sakrifikasyon yöntemi olarak median sternotomi uygulandı (Resim 7-8). Yeni bir akciğer parankim hasarı oluşturmamak için median sternotomi tercih edilerek toraks boşluğuna girildi. Trakeaya kadar diseksiyon (Resim 9) yapılarak trakea dahil olarak her iki akciğer çıkarıldı (Resim 10).

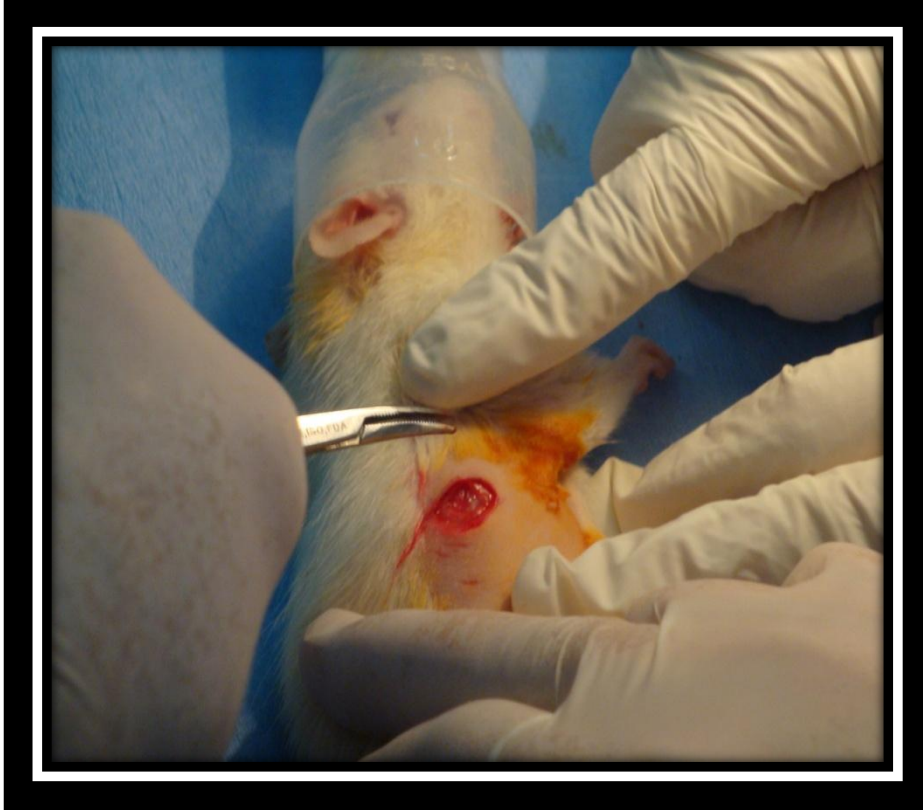
Sağ torakotomi yapılan ratların sadece sağ akciğerlerini ekspanse edebilmek amacıyla sol akciğeri, sol hilustan bağlanarak, trakeal sistemden sol akciğere hava geçişi engellendi (Resim 11). Ratların trakealarına kanül ve üçlü muslukla hazırlanan düzenek sabitlendi (Resim 12). Kanülden enjektör yardımıyla hava verilerek sağ akciğerin ekspanse olup olmadığı kontrol edildi (Resim 13). Yerleştirilen kanül ile akciğere basınçlı hava (cm H₂O) verilmek suretiyle %0,9 sodyum klorür (NaCl) solüsyonu içinde hava kaçağı oluşturan değerler, kanül, basınç monitöründe (Resim 14) (KMA 250, Petaş, İstanbul, Türkiye) hazırlanan ölçüm düzeneğine bağlanarak ölçüldü (Resim 15).



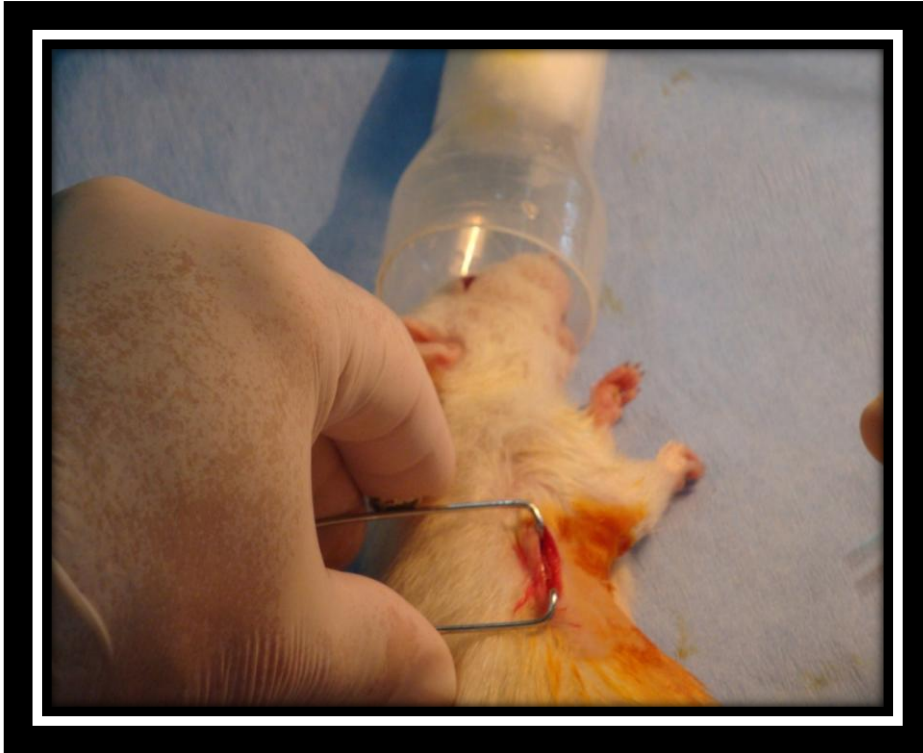
Resim 1: Denekler için düzenlenen operasyon alanı



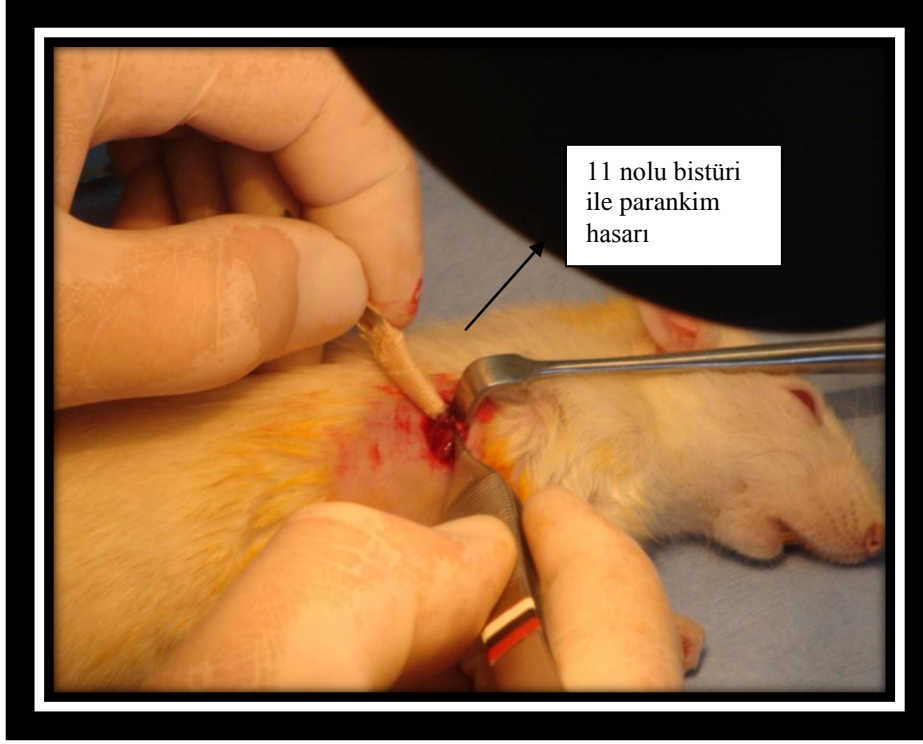
Resim 2: Bupivakainle lokal anestezi uygulaması



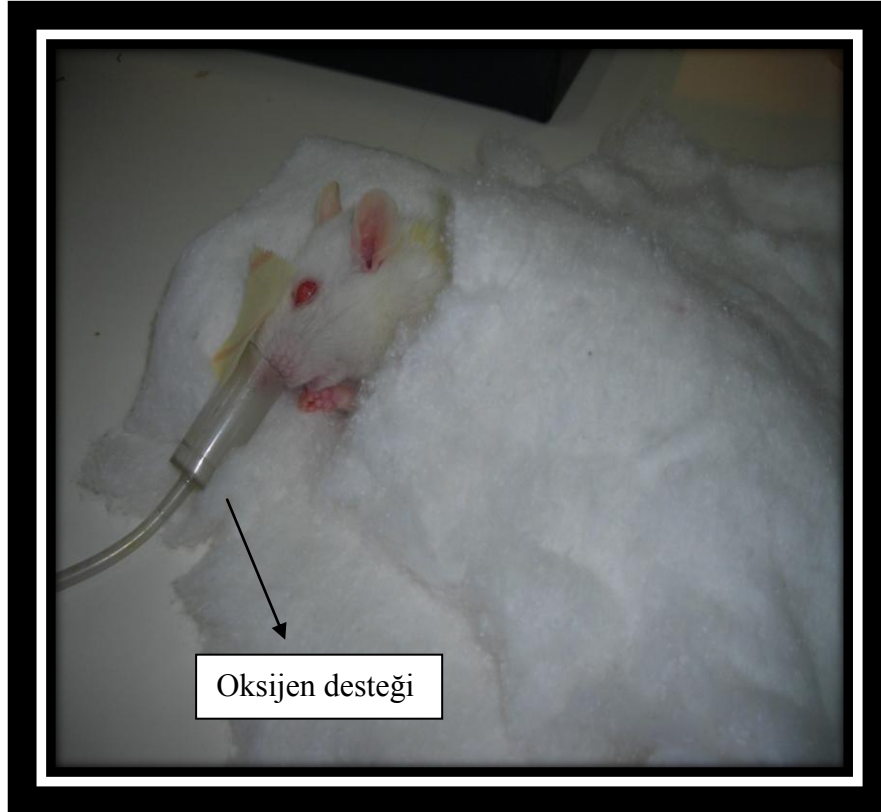
Resim 3: Eter anestezisi altında torakotomi için cilt ve cilt altı dokuların diseksiyonu



Resim 4: Torakotomi açıldıktan sonra işlem için mini toraks ekartörünün yerleştirilmesi



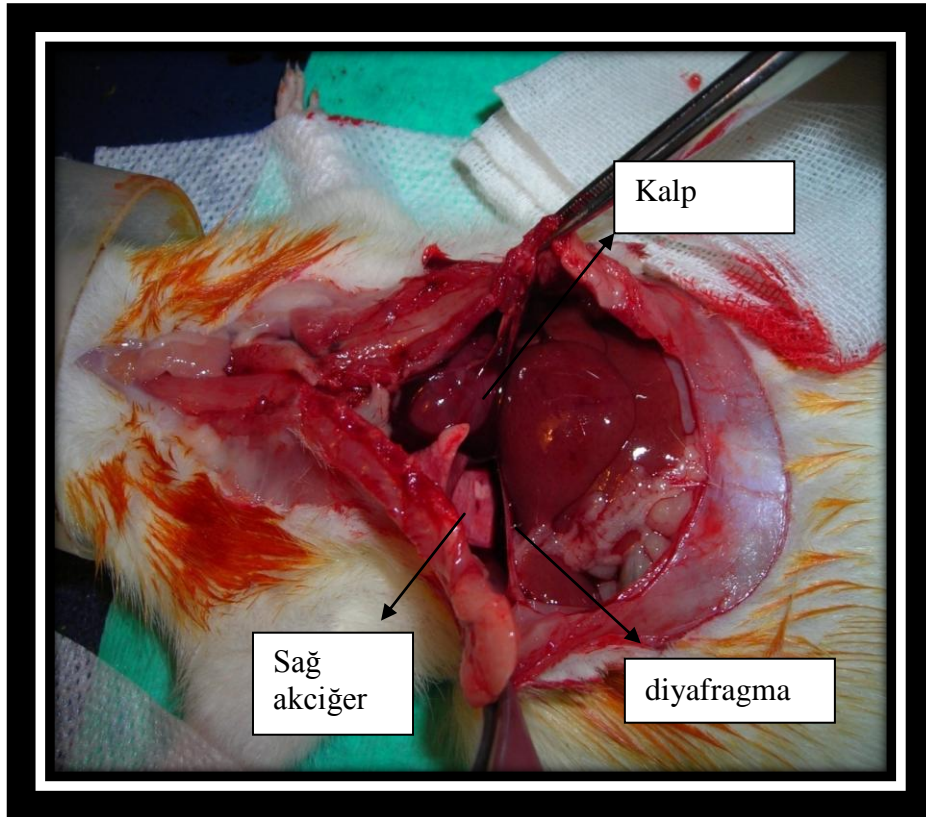
Resim 5: 11 mm lik ayarlanmış bistüri ile standart parankim hasarının uygulanması



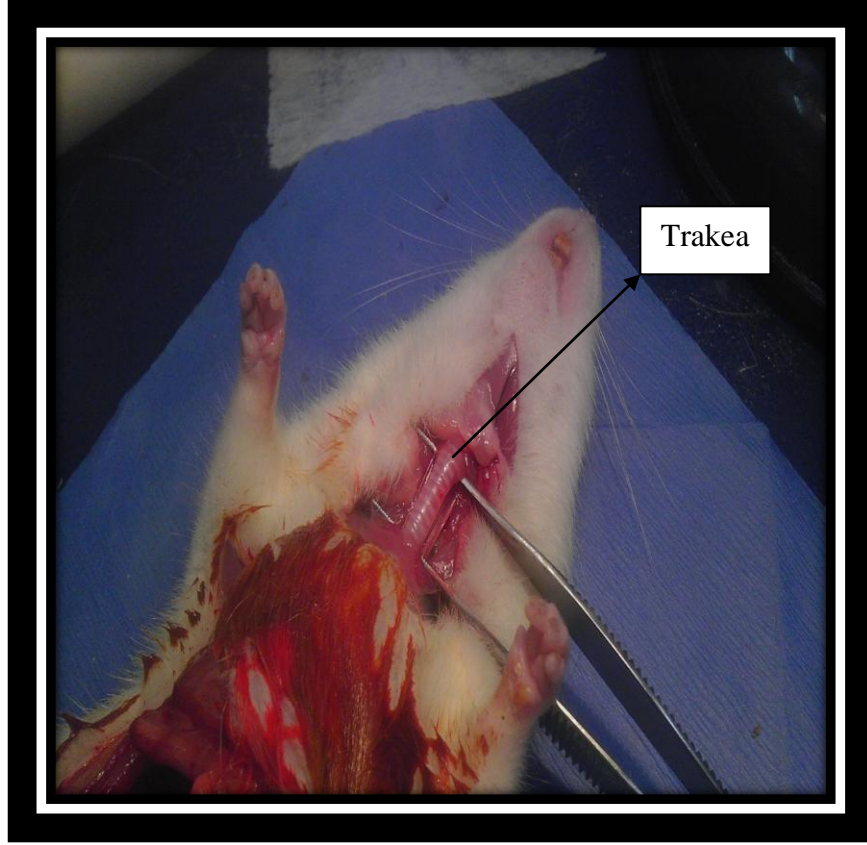
Resim 6: Postoperatif bakım düzeneği



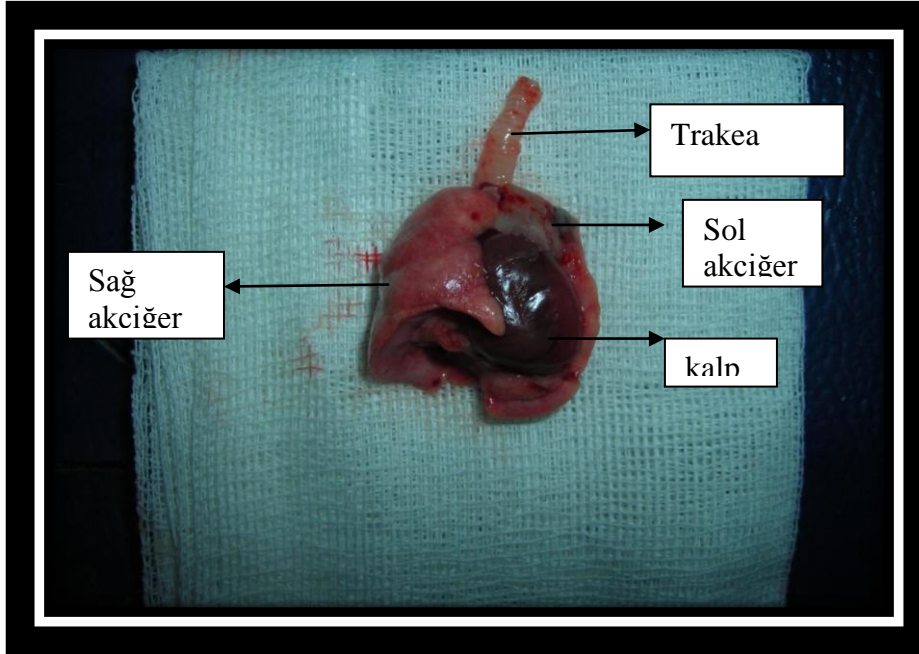
Resim 7: Sakrifikasyon Aşaması. Median sternotomi başlangıcı. Resimde ksifoid alt ucu görülüyor.



Resim 8: Sakrifikasyon. Median sternotomi ile ratın toraks içi yapılarını görüyoruz.



Resim 9: Trakeanın diseksiyonu



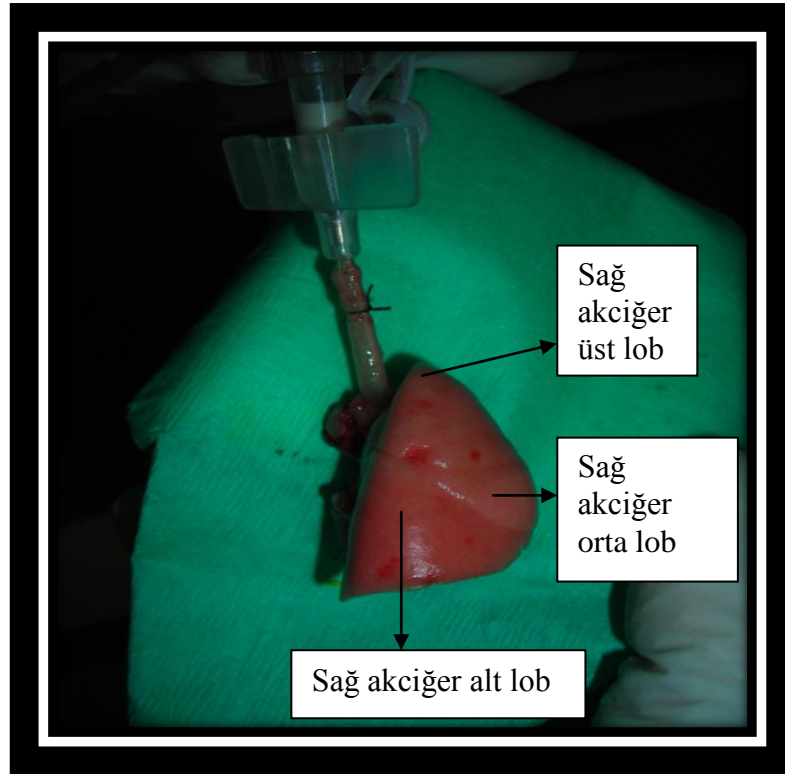
Resim 10: Diseksiyon sonrası ratın trakeası ve bilateral akciğerleri



Resim 11: Sol akciğerin hilustan bağlanması



Resim 12: Kanül ve üçlü musluk sisteminin trakea lümenine takılarak sabitlenmesi



Resim 13: Kanül içinden hava verildikten sonra sağ akciğerin ekspansiyon halini gösteren fotoğraf



Resim 14: KMA 250, Petaş basınç monitörü



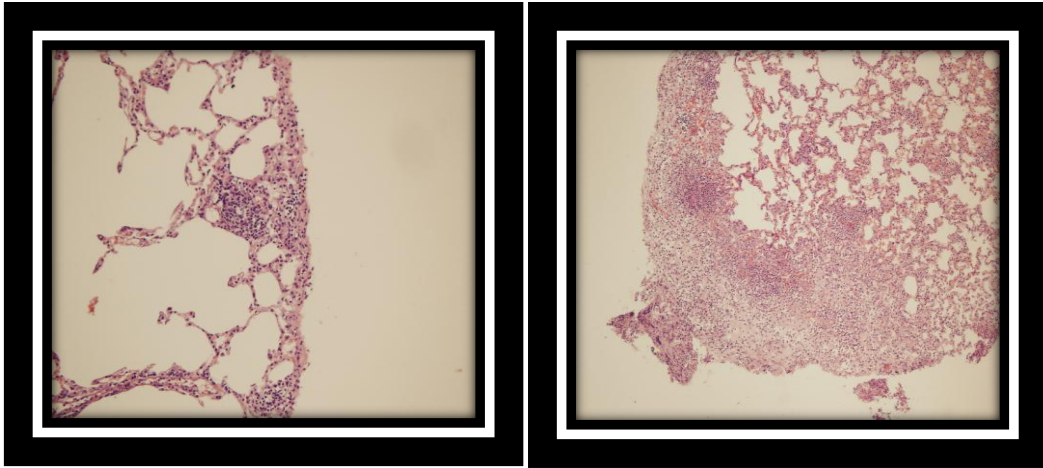
Resim 15: Basınç ölçüm düzeneği

3.3.Histopatolojik inceleme

Hava kaçağı olan parankim alanından alınan, %10 formalinle fikse edilen patolojik örnekler longitudinal olarak açılarak, hematoksilin eosin (HTE) ve sirius kırmızısı F3BA (Sirius Red, Bio-Optica, Milano, İtalya) metodu ile boyandı (Resim 16-17).

HTE boyamasının amacı subplevral alandaki inflamatuvar sürece katılan predominant hücrelerin (monositler ve polimornüveli lökositler (PNL) hücreler) tipinin ve miktarının belirlenmesi ve interstisyel ödemin, vasküler konjesyonun, granülasyon dokusunun ve fibrozisinin varlığının gösterilmesidir. Veriler dört kategoride sınıflandırıldı. İleri derece enflamasyon (3), orta derece enflamasyon (2), ılımlı enflamasyon (1), enflamasyon yok (0).

Ödem, vasküler konjesyon, PNL infiltratı, akut inflamatuvar sürecin belirteçleridir ve negatif sayısal değerlere sahiptir. Diğer taraftan granülasyon dokusu, fibrozis ve monosit infiltrasyonu ise kronik inflamatuvar sürecin belirteçleridir ve pozitif sayısal değere sahiptir.



Resim 16-17: Subplevral orta derece enflamasyon (x20) ve yoğun enflamasyon (x10)

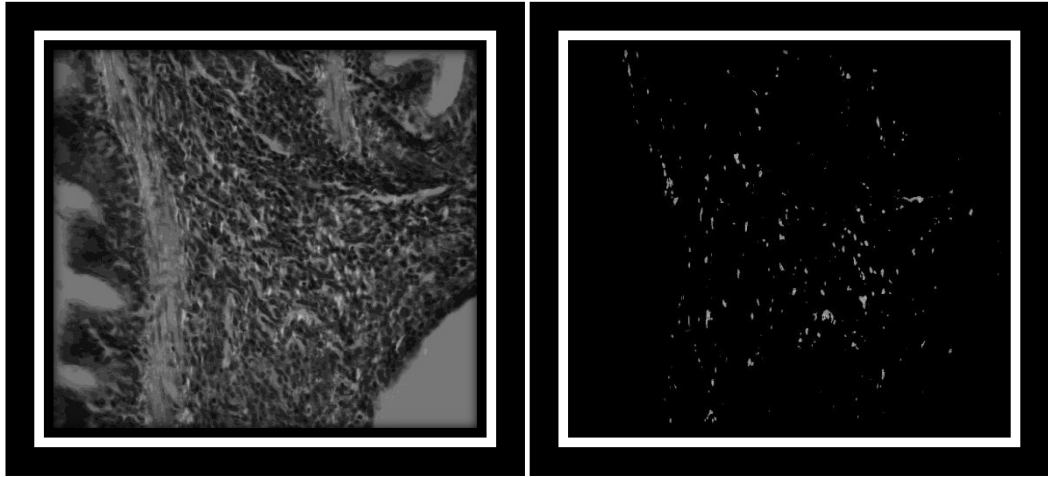
3.4.İmaj Analiz yöntemi

Akciğer parankim dokusundaki kollajen miktarının ölçümü Sirius kırmızısı ile boyalı kesitlerin bilgisayarlı dijital histokimya imaj analiziyle gerçekleştirildi. Kesitler deparafinize ve rehidrate edildikten sonra % 0,1 Sirius kırmızısı içeren satüre pikrik asit ile boyandı. Sirius kırmızısı ile boyanmış kesitlerden x40 büyütme altında, ışık mikroskopuna (Olympus BX51, Olympus Optical Co. Ltd., Tokyo, Japonya) bağlanmış 3CCD renkli video kamera (OlympusDP70, Olympus Optical Co. Ltd., Tokyo, Japonya) yardımıyla

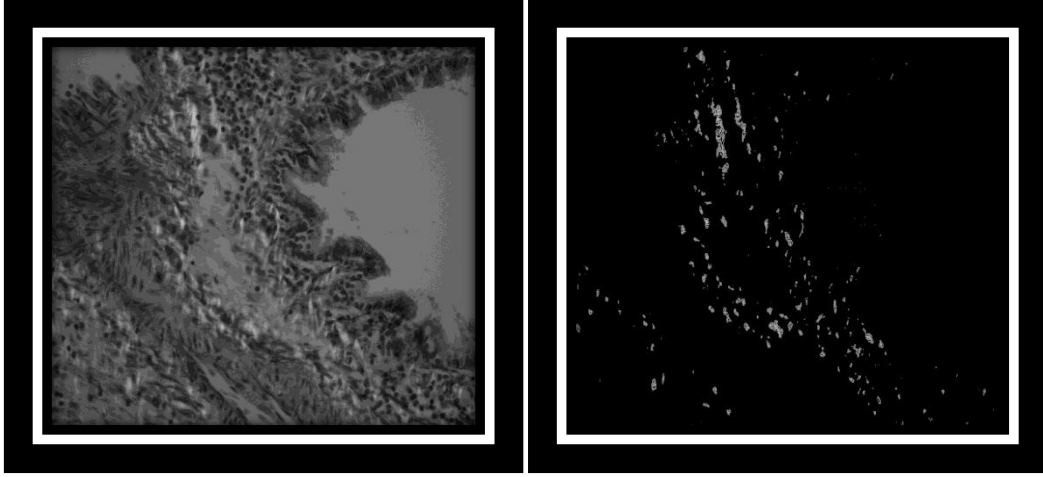
dijital görüntüler elde edildi. Görüntüler Mediscope İmaj Analiz yazılımı (Mediscope, Dokuz Eylül Üniversitesi, Klinik Mühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye) ile işlenerek değerlendirmeye alındı (51,52,53,54). Her preparat için dokuyu en iyi temsil eden bir görüntü alanı seçilerek (15878 μ^2) dijitalizasyon gerçekleştirildi.

Seçilen görüntüde boyalı alanın yüzdesi belirlenerek yapılan ölçüm için Sirius kırmızısı ile boyalı kesitler polarize ışık altında incelendi. Öncelikle patolog tarafından Sirius kırmızısı ile polarize ışıkta beyaz görünen alanlar görüntü üzerinde kliklenerek işaretlendi. Takiben sistem tarafından aynı boyanma özelliği gösteren tüm alanlar seçilerek piksel yoğunluğu belirlendi ve tüm alana göre yüzdesi hesaplandı. Böylece o kesit için kollajen dansitesi boyalı alan yüzdesi (BAY) olarak ortaya konmuş oldu (Resim 18-19-20-21-22-23). Aynı şekilde beş alan seçilerek ortalamaları alındı. Bu değerlendirme yönteminin kullanıldığı önceki çalışmalarda bilgisayar destekli imaj analizi ile yapılan ölçümlerin oldukça güvenilir olduğu ortaya konmuştur (54).

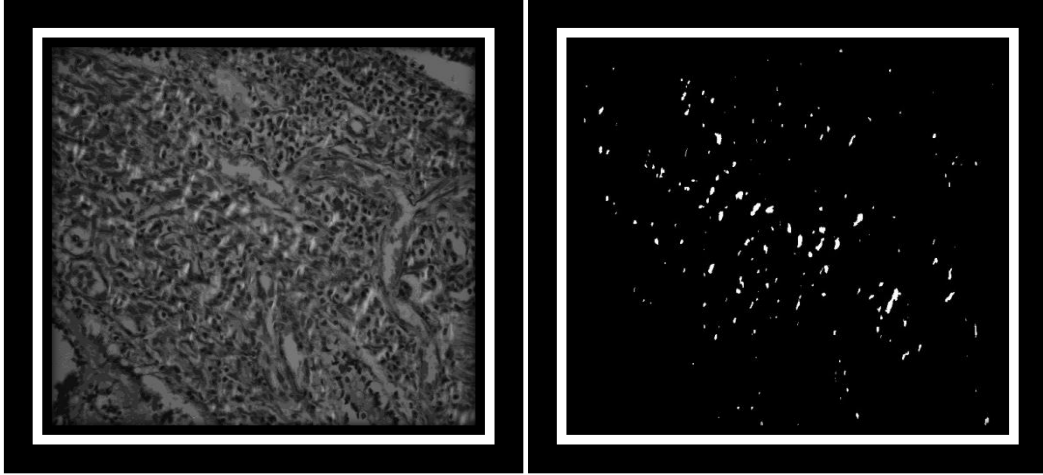
Doku örneklerindeki kollajen akümülyasyonu Sirius kırmızısı ile gösterilmiştir. Sirius kırmızısı boyaması bölgesel belirlenmiş dokularda kollajen determinasyonu kantitatif morfolometrik ölçümler yapılabilmesi için uygulanan bir boyamadır. Özellikle alveoler akciğer dokusunda bu boyamanın avantajları gösterilmiştir (55).



Resim 18-19: Sirius kırmızı ile kollajen sahalarının görünümü (Grup 1'e ait örnek)



Resim 20-21: Sirius kırmızı ile kollajen sahalarının görünümü (Grup 1'e ait örnek)



Resim 22-23: Sirius kırmızı ile kollajen sahalarının görünümü (Grup 2'ye ait örnek)

3.5. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Deneklerde hava kaçağı oluşturan basınç değerleri ve matür kollajen sentezi miktarı ölçüm ile elde edildi, subplevral doku içinde ki enflamasyon (yok:0 ılımlı:1 orta:2 şiddetli:3) olmak üzere ağırlıklandırıldı. Bu değişkenlerin, bağımlı alt gruplara ait, ortalama, standart sapma, median, min ve max değerleri sunuldu. Gruplar arası farklılığın araştırmasında örnek çapı ve dağılımın yapısı göz önünde bulundurularak non-parametrik

yöntemler tercih edildi. Çoklu gruplarda Kruskal-Wallis testi ikili gruplarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Makroskopik olarak postoperatif yapışıklık değerlendirmesi (var-yok) olarak belirlendi. Gruplar arasındaki yapışıklığın frekans dağılımı, çapraz tablolar ile sunuldu ve gruplar arası farklılığı Ki-kare test yöntemleri ile araştırıldı. Tüm testler %95 güven düzeyinde çift taraflı olarak yapıldı, alfa hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Ratlar postoperatif 11. Gün sakrifiye edildi. Sakrifikasyon ncesi tüm ratlarda torakotomi skarı sorunsuz iyileşmiş olarak görüldü (Resim 24). Tüm gruplarda aynı yöntemle yapılan sakrifikasyon sonrası akciğerle makroskopik olarak gözlendiğinde her üç grupta da yapışıklıklar görüldü.



Resim 24: Postoperatif 11. Gün torakotomi skarının görünümü

Yapışıklık dışında, parankim hasarı verilen grup 2'den bir ve grup 3'ten bir ratın akciğerlerinde tama yakın iyileşmeye bağlı skar oluşumu gözlemlendi (Resim 25-26).



Resim 25: Kontrol grubunda (grup 2) tama yakın iyileşme



Resim 26: GLN grubunda (Grup 3) tama yakın iyileşme

4.2. İstatistiksel Analiz ve Bulgular

4.2.1. Enflamasyonun değerlendirilmesi

Lenfosit ve plazmosit ağırlıklı olan enflamasyon oranları aynı patolog tarafından gruplar arası farklılık bilinmeden 0 ve 3 arasında skorlandı. (0= enflamasyon yok, 1= ılımlı enflamasyon, 2= orta derece enflamasyon, 3= şiddetli enflamasyon).

Tüm gruplar arası median değerleri tablo 1 ve tablo 2’de gösterilmiştir. Sham grubunda median 0,00 (minimum(min.): 0; maksimum (max): 1) ,GLN grubunda median 1,00 (min:0; max:3), kontrol grubunda median 1,00 (min:0; max:3) olarak bulundu.

Tablo 1

Enflamasyon

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
SHAM	5	0,20	0,447	0,00	0	1
GLUTAMIN	7	0,86	1,069	1,00	0	3
KONTROL	7	1,00	1,155	1,00	0	3
Total	19	0,74	0,991	0,00	0	3

Tablo 2

	Grup	N	Mean Rank
Enflamasyon	SHAM	5	7,10
	GLUTAMIN	7	10,79
	KONTROL	7	11,29
	Total	19	

4.2.1.1. Sham ve GLN gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırılması

Sham ve glutamin grupları arası enflamasyon skorları karşılaştırılmı olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,195$) (tablo 3-4).

Tablo 3

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Enflamasyon	SHAM	5	5,10	25,50
	GLUTAMIN	7	7,50	52,50
	Total	12		

Tablo 4

	Enflamasyon
Mann-Whitney U	10,500
Wilcoxon W	25,500
Z	-1,296
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,195
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,268(a)

4.2.1.2. Sham ve Kontrol gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırması

Sham ve kontrol grupları karşılaştırılmı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.171$, tablo 5-6).

Tablo 5

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Enflamasyon	SHAM	5	5,00	25,00
	KONTROL	7	7,57	53,00
	Total	12		

Tablo 6

	Enflamasyon
Mann-Whitney U	10,000
Wilcoxon W	25,000
Z	-1,370
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,171
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,268(a)

4.2.1.3 GLN ve Kontrol gruplarının enflamasyon skorlarının karşılaştırması

GLN ve kontrol grupları enflamasyon skorları açısından karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.838$, tablo 7-8).

Tablo 7

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Enflamasyon	GLUTAMIN	7	7,29	51,00
	KONTROL	7	7,71	54,00
	Total	14		

Tablo 8

	Enflamasyon
Mann-Whitney U	23,000
Wilcoxon W	51,000
Z	-0,205
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,838
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,902(a)

4.2.2. Postoperatif Yapışıklık Değerlendirmesi

Postoperatif 11. Gün sakrifiye edilen bazı deneklerde Şanlı ve arkadaşlarının çalışmasında (1) görülmeyen şekilde operasyona bağlı yapışıklıklar olduğu gözlemlendi. Gruplar arasındaki farklılıkların yapışıklık oranlarını etkileyip etkilemediğini anlamak amacıyla sakrifikasyon sırasında yapışıklık var/yok şeklinde gözlemsel olarak alınan sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Örneklem büyüklükleri küçük olduğu için Fisher-Exact testi kullanıldı.

4.2.2.1. Sham ve GLN gruplarının karşılaştırması

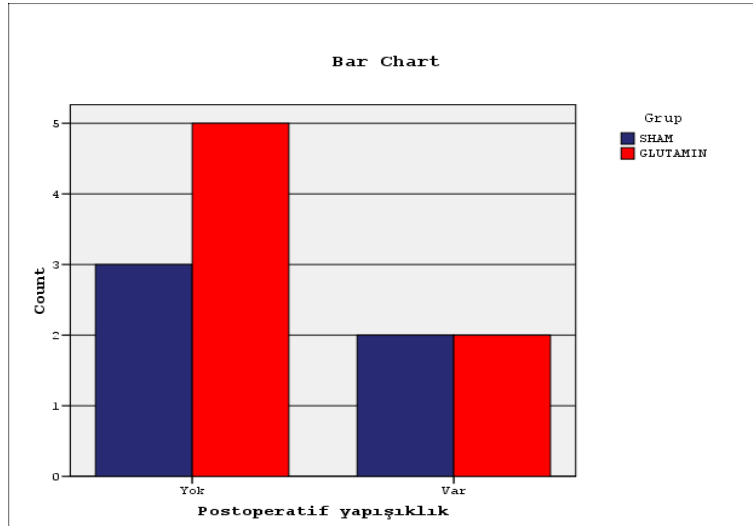
Sham ve GLN grupları arası postoperatif yapışıklık karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p=1$, tablo 9-10) (grafik 1).

Tablo 9
Postoperatif yapışıklık * çapraz tablo

			Grup		Total
			SHAM	GLUTAMIN	
Postoperatif yapışıklık	Yok	Count	3	5	8
		Row %	37,5%	62,5%	100,0%
		Column %	60,0%	71,4%	66,7%
	Var	Count	2	2	4
		Row %	50,0%	50,0%	100,0%
		Column %	40,0%	28,6%	33,3%
Total	Count	5	7	12	
	Row %	41,7%	58,3%	100,0%	
	Column %	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo 10 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,171(b)	1	0,679		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,170	1	0,680		
Fisher's Exact Test				1,000	0,576
Linear-by-Linear Association	0,157	1	0,692		
N of Valid Cases	12				



Grafik 1: sham ve GLN grupları karşılaştırılması

4.2.2.2 Sham ve Kontrol gruplarının karşılaştırması

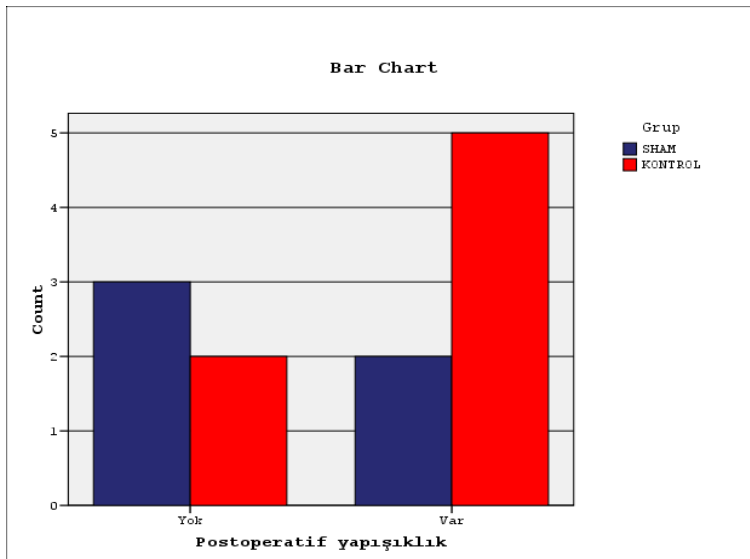
Sham ve kontrol grupları arası postoperatif yapışıklık karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.558$, tablo 11-12) (grafik 2).

Tablo 11
Postoperatif yapışıklık * çapraz tablo

		Grup		Total	
		SHAM	KONTROL		
Postoperatif yapışıklık	Yok	Count	3	2	5
		Row %	60,0%	40,0%	100,0%
		Column %	60,0%	28,6%	41,7%
	Var	Count	2	5	7
		Row %	28,6%	71,4%	100,0%
		Column %	40,0%	71,4%	58,3%
Total		Count	5	7	12
		Row %	41,7%	58,3%	100,0%
		Column %	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 12 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,185(b)	1	0,276		
Continuity Correction(a)	0,245	1	0,621		
Likelihood Ratio	1,195	1	0,274		
Fisher's Exact Test				0,558	0,311
Linear-by-Linear Association	1,087	1	0,297		
N of Valid Cases	12				



Grafik 2: sham ve kontrol grubu karşılaştırması

4.2.2.3. GLN ve Kontrol gruplarının karşılaştırması

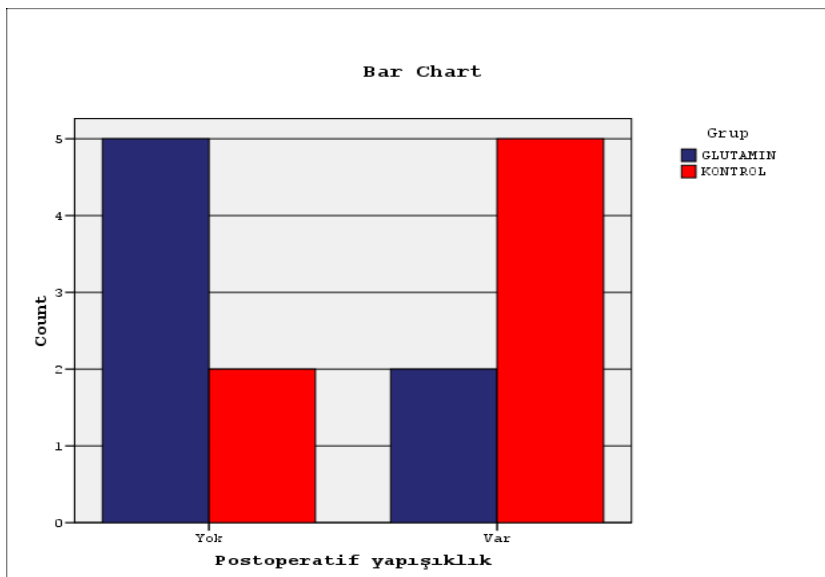
GLN ve kontrol grupları arası postoperatif yapışıklık karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p= 0.286$, tablo 13-14) (grafik 3) .

Tablo 13
Postoperatif yapışıklık * çapraz tablo

		Grup		Total	
		GLUTAMIN	KONTROL		
Postoperatif yapışıklık	Yok	Count	5	2	7
		Row %	71,4%	28,6%	100,0%
		Column %	71,4%	28,6%	50,0%
	Var	Count	2	5	7
		Row %	28,6%	71,4%	100,0%
		Column %	28,6%	71,4%	50,0%
Total	Count	7	7	14	
	Row %	50,0%	50,0%	100,0%	
	Column %	100,0%	100,0%	100,0%	

Tablo 14 Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,571(b)	1	0,109		
Continuity Correction(a)	1,143	1	0,285		
Likelihood Ratio	2,657	1	0,103		
Fisher's Exact Test				0,286	0,143
Linear-by-Linear Association	2,388	1	0,122		
N of Valid Cases	14				



Grafik 3: GLN ve kontrol grubu karşılaştırılması

4.2.3. Hava Kaçağı Değerlendirmesi

Ratların trakealarına yerleştirilen kanül ile akciğere basınçlı hava (cm H₂O) verilerek suretiyle %0,9 NaCl solüsyonu içinde hava kaçağı oluşturan değerler; kanül, basınç monitörüne (KMA 250, Petaş, İstanbul) bağlanarak ölçüldü. Grupların median değerleri tablo 15'te gösterilmiştir. Hiçbir grupta 20 cm H₂O basınç altında hava kaçağı oluşmamıştır. Parankim hasarı verilmeyen grup olan sham grubunda median 75 cm H₂O basıncında (min:50; max:75), parankim hasarı sonrası SF verilen kontrol grubunda median 25 cm H₂O basıncında (min:20; max:75) ve parankim hasarı sonrası GLN verilen GLN grubunda ise median 50 cm H₂O basıncında (min:45; max:55) hava kaçağı oluşumu gözlemlenmiştir (Tablo 15) (Grafik 4).

Tablo 15: Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
SHAM	5	66,00	12,450	75,00	50	75
GLUTAMIN	7	50,00	4,082	50,00	45	55
KONTROL	7	35,00	20,412	25,00	20	75
Total	19	48,68	18,321	50,00	20	75

4.2.3.1 Sham ve GLN gruplarının karşılaştırması

Sham ve GLN grupları karşılaştırıldığında iki grup arası anlamlı farklılık görülmüştür (**p=0.029**, tablo 16-17). Parankim hasarı verilmeyen sham grubunda hava kaçağı anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

Tablo 16

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri	SHAM	5	9,10	45,50
	GLUTAMIN	7	4,64	32,50
	Total	12		

Tablo 17

	Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri
Mann-Whitney U	4,500
Wilcoxon W	32,500
Z	-2,185
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,029
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,030(a)

4.2.3.2. Sham ve kontrol gruplarının karşılaştırması

Sham ve kontrol grupları karşılaştırıldığında iki grup arası anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0.020$, **tablo18-19**). Parankim hasarı verilmeyen sham grubunda hava kaçağı anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

Tablo 18

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri	SHAM	5	9,30	46,50
	KONTROL	7	4,50	31,50
	Total	12		

Tablo 19

	Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri
Mann-Whitney U	3,500
Wilcoxon W	31,500
Z	-2,331
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,018(a)

4.2.3.3. GLN ve kontrol gruplarının karşılaştırması

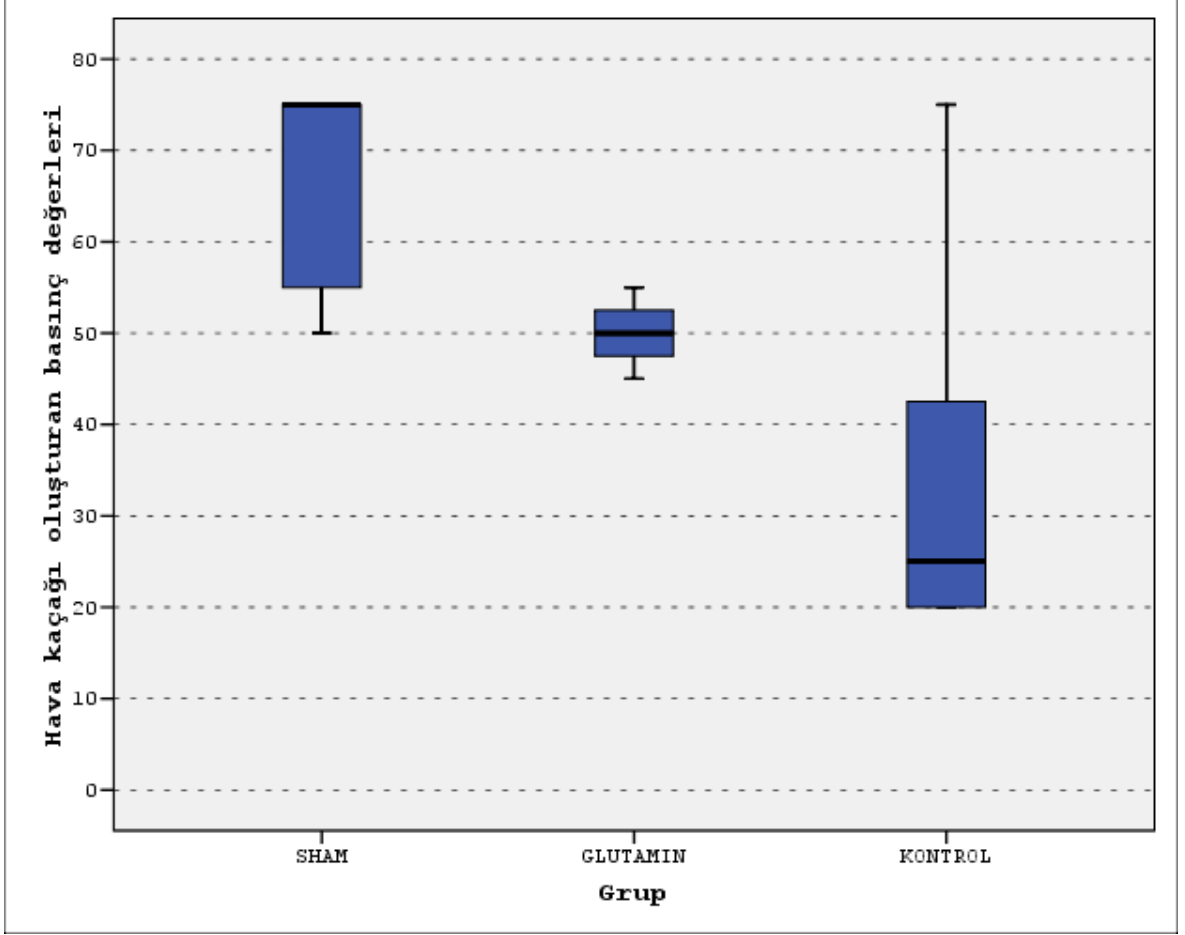
GLN ve kontrol grupları karşılaştırıldığında iki grup arası anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0.032$, **tablo 20-21**). Sistemik GLN verilen grupta hava kaçağı anlamlı olarak daha az bulunmuştur.

Tablo 20

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri	GLUTAMIN	7	9,86	69,00
	KONTROL	7	5,14	36,00
	Total	14		

Tablo 21

	Hava kaçağı oluşturan basınç değerleri
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	36,000
Z	-2,139
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,038(a)



Grafik 4: Gruplar arası hava kaçağı oluşturan basınç değerlerinin karşılaştırılması

4.2.4. Kollajen oluşum miktarının değerlendirilmesi

Grupların kollajen BAY median değerleri tablo 22' de görülmektedir. Sham grubunda median 0,036 (min:0,004; max:0,48), GLN grubunda median değer 0,018 (min:0,001; max:0,047) ve kontrol grubunda median değer 0,196 (min:0,01; max:0,032) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 22

Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)

Grup	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
SHAM	5	0,197400	0,2447791	0,036000	0,0040	0,4800
GLUTAMIN	7	0,021714	0,0163881	0,018000	0,0010	0,0470
KONTROL	7	0,154000	0,1298512	0,196000	0,0100	0,3200
Total	19	0,116684	0,1577452	0,036000	0,0010	0,4800

4.2.4.1. Sham ve GLN gruplarının karşılaştırması

Sham ve GLN grupları arası kollajen BAY değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,372$, tablo 23-24).

Tablo 23 Ranks

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)	SHAM	5	7,60	38,00
	GLUTAMIN	7	5,71	40,00
	Total	12		

Tablo 24

	Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)
Mann-Whitney U	12,000
Wilcoxon W	40,000
Z	-0,893
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,372
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,432(a)

4.2.4.2. Sham ve kontrol gruplarının karşılaştırması

Sham ve kontrol grupları arası kollajen BAY değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,935$, tablo 25-26).

Tablo 25

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)	SHAM	5	6,40	32,00
	KONTROL	7	6,57	46,00
	Total	12		

Tablo 26

	Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)
Mann-Whitney U	17,000
Wilcoxon W	32,000
Z	-0,081
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,935
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000(a)

4.2.4.3. GLN ve kontrol gruplarının karşılaştırması

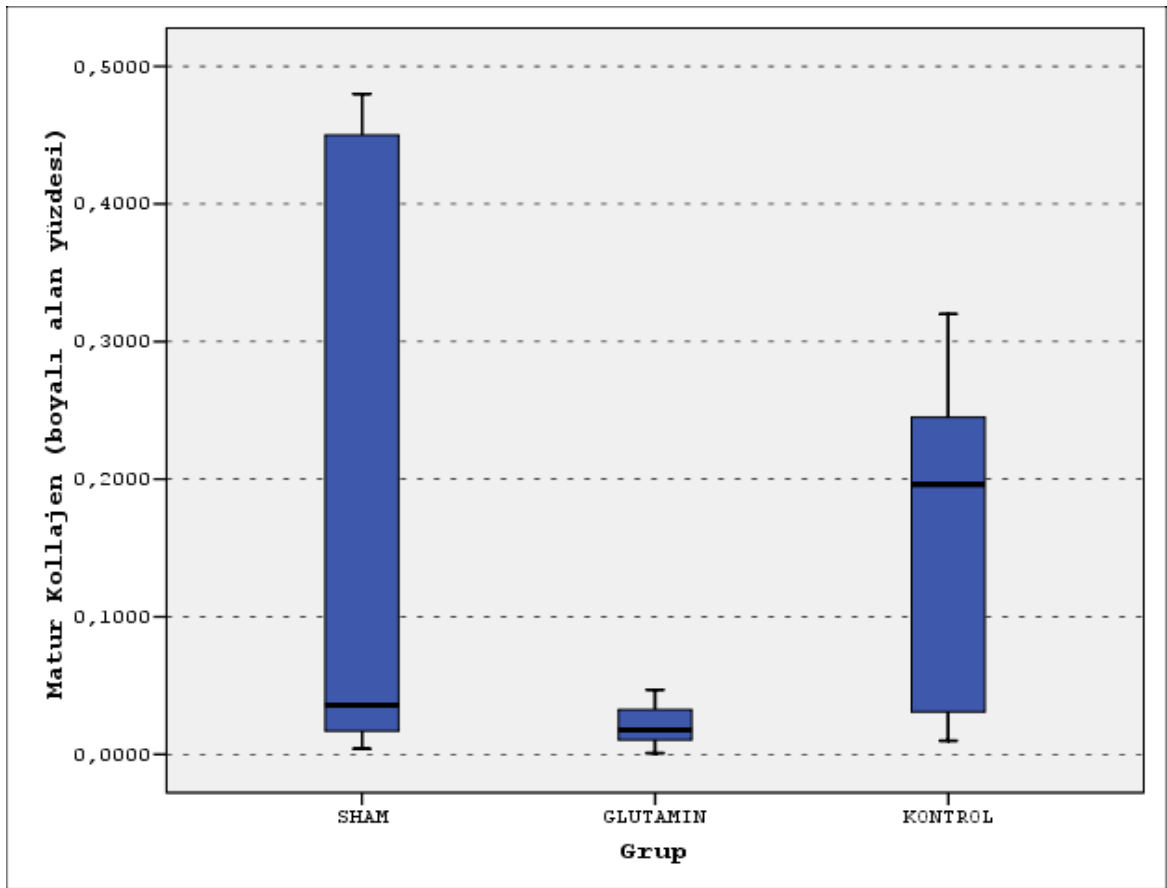
GLN ve kontrol grupları arası kollajen BAY değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda GLN grubuna kıyasla kollajen BAY anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,048$, tablo 27-28).

Tablo 27

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)	GLUTAMIN	7	5,29	37,00
	KONTROL	7	9,71	68,00
	Total	14		

Tablo 28

	Matur Kollajen (boyalı alan yüzdesi)
Mann-Whitney U	9,000
Wilcoxon W	37,000
Z	-1,981
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,048
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,053(a)



Grafik 5: Gruplar arası kollajen BAY değerlendirmesi

5. TARTIŞMA

Uzamış hava kaçakları akciğer rezeksiyon cerrahisi sonrası sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyon olmasına rağmen günümüzde hava kaçaklarını önlemek amacıyla kullanılan yöntemler her zaman istenilen ölçüde etkili olmamaktadır.

Görülme sıklığının yüksek olmasına rağmen hava kaçaklarının nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda çok az nesnel bilgi mevcuttur (10). Ameliyat sonrası dönemde görülen hava kaçakları, solunumsal döngüde inspiryum, ekspiryum veya sürekli olarak ortaya çıkabilir. Genellikle ekspiryum döneminde ya da zorlu ekspiryum (öksürük) sırasında oluşan hava kaçakları görülür. Yapılan çalışmalarda bu kaçakların kontrolünün, sürekli ya da inspiryum döngüsünde oluşan hava kaçaklarından daha kolay olduğu belirtilmektedir (10).

Pek çok çalışma hava kaçağının azaltılması için kullanılan farklı klasik teknikleri karşılaştırmıştır (4). Siyanoakrilat, yüksek oranda yapıştırıcı etkisi olmasına rağmen, in vitro koşullarda yeterli absorpsiyonunun olmaması, dokuya penetran özelliğinin bulunmaması, sert bir bariyer olarak işlev görmesi nedeniyle akciğer cerrahisi açısından uygun görülmemiştir (56). Yine bir çeşit doku yapıştırıcı olan polisakkaritle polimerize edilmiş kollajen yapıştırıcı ile yapılan çalışmada doku yapıştırıcılığı sağlanmış olmasına rağmen uzamış hava kaçağını tedavi etmede zaman kazandırmamıştır (57). Fibrin bazlı yapıştırıcılar ise diğer ajanlara görece avantajlı bulunmamakla beraber, pahalı olmaları, anaflaktik reaksiyonlara yok açmaları ve ciddi hipotansif şoklara sebep olabilmeleri nedeniyle dezavantajlı bulunmuştur (58,59).

Arginin ve glutamin desteği yara kollajen oluşumunu belirgin şekilde hızlandırdığını, çalışma popülasyonunda yan etkilerinin veya komplikasyonlarının yokluğu arginin ve glutaminden oluşan karışımın oral uygulamasının bu farmakolojik dozajda güvenilir olduğunu göstermiştir. Ek olarak bu formül bu yaş grubunda yara iyileşmesini arttırmak için güvenli ve etkili bir beslenme desteği oluşturur. Böylesi bir desteğin cerrahi hastalarda veya bozulmuş iyileşmesi olan hastalarda etkileri bilinmemekle beraber ileri araştırma gerekmektedir (60).

Gerçekte glutaminin yara iyileşmesinde önemli bir faktör olduğu varsayılabilir ancak bu etkinin protein senteziyle olan ilişkisinden mi yoksa destek tedavisi alan hastalardaki genel durumun düzelmesinden mi kaynaklandığı ayırt edilememektedir. GLN dipeptit destekli total parenteral nutrisyon (TPN) plazma glutaminini artırarak ve serum endotoksin

konsantrasyonunu azaltarak yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak yeni terapötik yaklaşımda bağırsak permeabilitesini arttırdığı ve ekstansif skar eksizyonunu takip eden yara iyileşmesini düzenlediği görülmüştür (61).

Çalışmamızda oluşturulan model ile rat akciğer parankim dokusuna hasar verildikten sonra, histopatolojik olarak enflamasyon oranı, gözlemsel olarak yapışıklık olup olmaması, basınç ölçümüyle hava kaçağı değeri ve imaj analiz yöntemiyle de kollajen miktarları üç grup arasında karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir.

Enflamasyon oranının değerlendirilmesinde sham-GLN ($p=0,195$), sham-kontrol ($p=0,171$) ve GLN-kontrol ($p=0,838$) grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Histopatolojik olarak incelenen dokularda anlamlı farklılığın olmaması, parankim hasarı olmasının veya sistemik glutamin kullanılmasının, torakotomi sonrası subplevral alandaki enflamasyon açısından etkili olmadığını ortaya koymaktadır.

Yapışıklıkların değerlendirilmesinde, parankim hasarı olsun veya olmasın torakotomi uygulanan üç grupta da yapışıklıklar gözlemlenmiş, bunların oranının parankim hasarı verilmesi ile veya sistemik GLN kullanılması ile değişiklik gösterip göstermeyeceği incelenmek istenmiştir. Sham-GLN, sham-kontrol ve GLN-kontrol gruplarında istatistiksel “p” değerleri sırasıyla; $p=1,00$, $p=0,558$ ve $p=0,286$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılık görülmeyen analiz sonuçlarıyla, postoperatif yapışıklığın parankim hasarı verilmesi veya GLN kullanımı ile ilişkisi yoktur denilebilir.

Çalışmamızda, **hava kaçağı** oluşturan basınç değerlerini incelediğimizde minimum (min) 20 cm H₂O basıncında kaçak oluştuğunu gördük. Şanlı ve arkadaşlarının çalışmasında (1) beş cm H₂O basıncında kontrol grunda kaçak oluşumu gözlemlenmişti. Daha yüksek basınçlarda kaçak görmemizin sebebi olarak postoperatif daha uzun süre sonra sakrifikasyonun yapılmasını ve dolayısıyla spontan iyileşmelerin de oluşmasını düşünebiliriz. Normal akciğer dokusunda 50 cm H₂O basıncından itibaren özellikle hiler bölgelerde plevral yırtıkların olduğu bilinmektedir (62). Sham grubunda 50 cm H₂O basıncından sonra oluşan kaçakları bu duruma bağlayabiliriz. GLN grubunda basıncın artırılması sonucu hava kaçağı oluşturan değerlerle kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak GLN grubunda daha yüksek değerlerin olduğu görüldü ($p=0.032$). Bu anlamlı istatistik değeriyle GLN kullanımının yara iyileşmesi üzerine olan bilinen olumlu etkisiyle hava kaçağı oluşumunun azalmasına yardımcı olduğunu görebiliriz.

Kendiliğinden ilk 72 saatte iyileşmeyen hava kaçaklarında, etkinliği akut stres döneminden daha önceden kanıtlanan GLN kullanımı ile skar oluşum süreci kısalmış ve hava kaçağı oluşumu azalmıştır.

Bir çalışmada; bağırsak anastomozlarındaki iyileşmeye GLN replasman tedavisinin etkileri araştırılmış, postoperatif 8. Günde; anastomoz hattı boyunca matür kollajen ile çevrelenmiş alanın belirgin ölçüde arttığı gösterilmiş, ayrıca yapılan traksiyon testlerinde daha dirençli olduğu saptanmıştır (36). Şanlı ve arkadaşlarının çalışmasında (1) postoperatif 3. günde ortamdaki immatür ve matür **kollajen** miktarına bakılmış olmasına rağmen, bizim çalışmamızda postoperatif daha geç bir dönemde olması nedeniyle sadece matür kollajen miktarı ölçülebilmştir. Kollajen yüzdeleri açısından değerlendirdiğimizde ise kontrol grubunda glutamin grubuna oranla kollajen yüzdesi anlamlı derecede yüksek görüldü ($p=0.048$). Glutamin desteği vermiş olduğumuz grupta kollajen miktarının diğer gruba oranla daha az görülmesi ve diğer gruplar arasında farklılığın olmaması, Şanlı çalışmasına benzer şekilde glutaminin immatür kollajen miktarını arttırdığı fakat matür kollajen oluşumu üzerine etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bunun nedeni, akut stres durumunda GLN en fazla düzeyde esansiyel olduğundan dolayı; bu dönemde verilen GLN immatür kollajeni arttırmış, fakat kronik dönemde gereksinimi azaldığı için matür kollajen sentezini etkilemediği düşünülmüştür.

Şanlı ve arkadaşlarının (1) çalışmasında sistemik glutaminin immatür kollajen üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştü. Matür kollajen üzerine etkili olmaması sonuçların postoperatif erken döneme ait olmasına bağlanmıştır. Ancak, postoperatif uzun dönemde alınan bu sonuçlarda sistemik glutamin kullanımının matür kollajen üzerine arttırıcı etkisi olmadığı görüldü. Hava kaçağı oluşturan basınç değerlerinde sistemik glutamin verilen grupta anlamlı derecede yüksek değerlerin olması, glutaminin parankim iyileşmesi üzerine anlamlı etkisinin bulunduğu ve bunun kollajen miktarıyla ilgili olmadığı yönünde yorumlanabilir. Kollajen miktarında gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlılık oluşmasa da, anlamlılığa yakın değerlerin görülmesi, örnekleme büyürse, daha anlamlı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- İstatistiksel olarak daha güvenilir ve anlamlı sonuçlar elde etmek için örnekleme büyüklüğünün artırılması gerekebilir.
- Ratlarda akciğer parankim hasarı oluşturulan ve oluşturulmayan gruplar arası, glutamin desteği verilen ve verilmeyen gruplar arası enflamasyon miktarı açısından anlamlı farklılıklar görülmemiştir.
- Tüm gruplarda torakotomi sonrası, akciğer parankim hasarı verilmiş olsun olmasın yapışıklık değerlerinde farklılık görülmemiştir.
- En anlamlı farklılıklar, hava kaçağı oluşturan basınç değerlerinde bulunmuş olup, sistemik glutaminin bu etkisi anlamlı derecede olumlu bulunmuştur.
- Matür kollajen oluşum miktarı ile GLN kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sanli A, Onen A, Sarioglu S, Sis B, Guneli E, Gokcen B, Karapolat B, Acikel U. Tohoku J. Exp. Med. 2006;210:239-245 Glutamine administration enhances the healing of lung parenchymal injuries and reduces air leakage in rats.
2. Rice TW, Kirby TJ. Prolonged air leak. Chest Surg North Am 1992;2:802-11
3. Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy : analysis of incidence and possible risk factors. Chest 1998; 113:1507-10
4. Malapert G, Hanna AH, Pages PB, Bernand A. Surgical sealant for the prevention of prolonged air leaks after lung resection: Meta-Analysis. Ann Thorac Surg; 2010;90:1779-1785
5. Belda-Sanchis J, Serra-Mitjans Mireia, Iglesias Sentis M, Rami R: Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010, 1:CD003051.
6. Marta GM, Facciolo F, Ladegaard L, et al: Efficacy and safety of TachoSil® versus standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2010, 38:683–689.
7. Martini R, Ginsber RJ. Lobectomy. In : Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et all, eds. Thoracic Surgery. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2002:981-90
8. Stephen F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et all. Pulmonary complication after lung resection. Chest 2000;118:1263-70
9. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in treatment of carcinoma of the lung. Chest , 1982;82:25-29
10. Cerfolio JR, Tummala PR, Holman LW, Zorn LG, Kirklin KJ, McGiffin CI et all. A prospective algorithm for the management of air leaks after pulmonary resection. Ann Thorac Surg, 1998; 66:1726-29
11. Venuta F, Rendina AE, Giacomo DT, Flasihman I, Guarino E, Ciccone MA. Technique to reduce air leaks after pulmonary lobectomy. Eur J Cardiothorac Surg 1998;13:361-64
12. Okereke I, Murthy CS, Alster MJ, Blackstone HE, Rice TW. Characterization and importance of air leak after lobectomy. Ann Thorac Surg, 2005;79:1167-73

13. Eryigit H, Urek S, Olgac G, Kutlu CA. Primer Spontan Pnömotoraks Tedavisinde Videotorakoskopik Plörektömi. Turk Toraks Dergisi 2007;8:17-20
14. Gursoy S, Yazgan S, Yapucu MV, Turkmen K, Yaldız S, Ülgen M. Cerrahi Tedavi Uygulanan Spontan Pnömotorakslı Olguların Analizi. Solunum Hast. 2003;14:46-51
15. Sarper A, Titiz TA, Oz N, Arslan G, Bozcuk H, Demircan A. Akciğer Kanserinde Karinal Sleeve Lobektomi ve Sleeve Pnömonektomi Sonuçları. TGKDC Dergisi.2010;18(4):293-99
16. Erdoğan A, Dertsiz L, Sarper A. Akciğer Hacim Azaltıcı Ameliyatının Erken ve Geç Dönem Sonuçları. Solunum 2001;3:101-7
17. Byun CS, Park IK, Shim HS, Bae MK, Lee CY, Chung KY. Taurolidine : A new alternative agent for the management of postoperative air leak. Ann Thorac Cardiovasc Surg; 2012
18. Bergstrom J, Furst P, Noree L, et all. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J Appl Physiol 1974; 36:693-697
19. Matthews ,D.E. In Modern Nutrition in Health and Disease ; Shils, M.E.; Olsen J.A; Shike M; Ross A.C.Eds; Williams & Wilkins : Baltimore ; 1999;p:11-48
20. Lacey J, Wilmore D. Is glutamine a conditionally essential amino acid? Nutr Rev 1990; 48: 297-309
21. Labow BI, Souba WW (2000) Glutamine. World J Surg 24:504-513
22. Kuhn KS, Stehle P, Furst P (1996) Glutamine content of protein and peptide-based enteral products. J Parenteral Enteral Nutr 20:292-295
23. Kapadia C, Muhlbacher F, Smith R. Alterations in glutamine metabolism in response to operative stress and food deprivation. Surg Forum 1982; 33:19-21
24. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. Biosci Repl 1985; 5:393-400
25. Bulus N, Cersosimo E, Ghishan F, et all. Physiologic importance of glutamine. Metabolism 1989; 38:1-5
26. Cersosimo E, Williams PE, Radosevich PM, et all. Role of glutamine in adaptations in nitrogen metabolism during fasting. Am J Physiol 1986; 250:E622-E628
27. McCauley R, Platell C, Hall J, et all. Effects of glutamine on colonic strength anastomosis in the rat. J Parent Ent Nutr 1991;15:437

28. Jorgensen LN, Sorensen LT, Kallahave F. Premenopausal women deposit more collagen than men during healing of an experimental wound. *Surgery* 2002; 131:338-343
29. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH. Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 1991;214:605-613
30. Wilmore D W. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J. Nutr* 2001; 131: 2543-2549
31. Alan L, Miller N D. Therapeutic consideration of – glutamin: A review of the literature. *Altern Med Rev* 1999;4: 239-248
32. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Menten BB, Sakrak O, Salman B, Bostancı H. L-alanine-L-glutamine supplementation improves outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007 Jul;9(6):515-20
33. Peng CK, Huang KL, Wu CP, Li MH, Hu YT, Hsu CW, Tsai SH, Cu SJ. Glutamine protects ischemia-reperfusion induced acute lung injury in isolated rat lungs. *Pulm pharmacol ther* 2011; 24:153-161
34. Tazuke Y, Wasa M, Shimizu Y, Wang HS, Okada A. Alanine-glutamine-supplemented parenteral nutrition prevents intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(2):110e5.
35. Kim YS, Kim GY, Kim JH, You HJ, Park YM, Lee HK, et al. Glutamine inhibits lipopolysaccharide-induced cytoplasmic phospholipase A2 activation and protects against endotoxin shock in mouse. *Shock* 2006;25(3):290e4.
36. Costa M, Campos A, Coelho J, Barros A, Matsumoto H. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *J. Par. Ent. Nutr.* 2003;27: 182-186
37. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am.* 1997;77:688-97
38. Anadolu RY, Boyvat A, Ekmekçi PK. Granulocyte macrophage stimulating factor's effect on wound healing. *Turk J Dermatopathol* 1998;7:3-4
39. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Companati B, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 2004;30:145-51
40. Carter CA, Jolly DG, Worden CE, Hendren DG, Kane CJM. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol.* 2003; 74: 244-55

41. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji (çev. Çevikbaş U) Nobel Tıp Kitabevi İstanbul (baskı 6) 2000:47-59
42. Yenerman M. İltihabın iyileşmesi ve onarım. Yenerman M. (eds.) Genel Patoloji (cilt 2, 3. Baskı) Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 1994;941-960
43. Rozaini MZ, Zuki ABZ, Noordin M, Norimah Y, Nazrul Hakim A. The effects of different types of honey on tensile strength evaluation of burn wound tissue healing. Intern J Appl Res Vet Med 2004; 2(4): 290-296
44. Potaris K, Mihos P, Gakidis I. Preliminary results with the use of an albuminglutaraldehyde tissue adhesive in lung surgery. Med Sci Monit. 2003;9(7):179-183
45. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin N Amer. 1997;77:509-528
46. Dohert GM, Meko JB, Olson JA, Peplinski GR, Worralln K. Washington Cerrahi El Kitabı (Çev. Aydın S, Çağlıküleççi M, Çolak T.) Adana, Nobel Tıp Kitabevi (Baskı 2) 2002:142-154
47. Mian M, Beghe F, Mian I. Collagen as a pharmacological approach in wound healing. Int J Tiss React. 1992;XIV (suppl):1-9
48. Mian M, Aloisi R, Benetti D, Rossini S, Fantazzi R. Potential role of heterologous clooagen in promoting cutaneous wound repair in rats. Int J Tiss React.1992;14 (suppl) :43-52
49. Rappolee DA, Werb Z. Macrophage –derived growth factors. Curr Top Microbiol Immunol 1992; 181:87-140
50. Nursal TZ, Baykal A, Hamaloğlu E. Yaşlılarda yara iyileşmesi: fark var mı? Turk J Geritr. 1999; 2(1): 29-32
51. Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M, Kuralay F, Yilmaz O, Sarioglu S. Unilateral ureteroperitoneostomy in the management of hypoproteinemia in nephrotic rats with normal renal function. Tohoku J Exp Med 2003;201:67-73
52. Sarioglu S, Celik A, Sakar M, Sonmez D, Tekis D. Methenamine silver staining quantitative digital histochemistry in chronic allograft nephropathy. Transplant Proc 2004;36

53. Sis B, Sarioglu S, Sokmen S, Sakar M, Kupelioglu A, Fuzun M. Desmoplasia measured by computer assisted image analysis: an independent prognostic marker in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58:32-38.
54. Demiral AN, Sarioglu S, Birlik B, Sen M, Kinay M. Prognostic significance of EGF -1 receptor expression in early glottic cancer. *Auris Nasus Larynx* 2004;31:417-424
55. Malkusch W, Rehn B, Bruch J. Advantages of sirius red staining for quantitative morphometric collagen measurements in lungs. *Exp. Lung Res.* 1995; 21:67-77
56. Ennker IC, Ennker J, Schoon HA, Rimpler M, Hetzer R. Formaldehyde-free collagen glue in experimental lung gluing. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1622-1627
57. Boris A. Feito, Ana M. Rath, Elisabeth Longchamp, Jacques Azorin. Experimental study on the in vivo behaviour of a new collagen glue in lung surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17: 8-1
58. Wong K, Goldstraw P. Effect of fibrin glue in the reduction of postthoracotomy alveolar air leak. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 979-98
59. Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh J. An anaphylactic reaction of topical fibrin glue. *Anesthesiology* 1994;81:1074-1077.
60. Williams JZ, Abumrad N, Barbul A. Effects of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann. Surg.* 2002; 236(3): 369-375
61. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, He GZ, Shu H. The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Nutr Supp* 2004; 1:55-60
62. Yuto Otani, Yasuhiko Tabata, Yoshito Ikada Sealing Effect of Rapidly Curable Gelatin- Poly (L- Glutamik Acid) Hydrogel Glue on Lung Air Leak. *Ann Thorac Surg* 1999;67:922-6