

Parsiyel Hepatektomi Yapılan Ratlarda Enteral ve Parenteral Beslenmenin Farklı Formlarının Karaciğer Fonksiyonları ve Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF ENTERAL AND PARENTERAL NUTRITION ON FUNCTIONS AND REGENERATION OF THE LIVER AFTER PARTIAL HEPATECTOMY IN RATS

Dr.Sait YILDIZ*, Dr.Cumhur ARICI**, Dr.Okan ERDOĞAN**
Dr.Elif PEŞTERELİ***, Dr.Tekinalp GELEN***, Dr.Alper DEMİRBAŞ**, Dr.Kemal EMEK**

*Emet Devlet Hastanesi, KÜTAHYA
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi **Genel Cerrahi ABD, *** Patoloji ABD, ANTALYA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda, enteral ve parenteral beslenmenin farklı formlarının, karaciğer fonksiyonları, rejenerasyon ve postoperatif mortalite üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık.

Durum Değerlendirmesi: Majör hepatik rezeksiyonlar sonrasında kalan karaciğer dokusunda, rejenerasyon hızını en iyi arttıran beslenme rejimi konusunda bir görüş birliği yoktur.

Yöntem: Çalışmada, kontrol grubunda 10, altı deney grubunun her birinde 10'ar olmak üzere toplam 70 adet Wistar-Albino tipi rat (226.59±12.93 gr) kullanıldı. Tüm ratlara Diethyl ether (C₂H₅OC₂H₅) anestezisi ile uyutulmalarını takiben sağ juguler vene 20G kateter yerleştirildi ve ortahat insizyon ile 16G kateter ile Stamm tarzı gastrotomi yapıldı. Daha sonra tüm ratlara %70 hepatektomi yapıldı. Kontrol grubunda (Grup I), diğer gruplardan farklı olarak, kalan karaciğer dokusunda çıkarıldı. Karın duvarı 4/0 polypropylen kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile kapatıldı. İkinci gruptaki ratlar 7 gün boyunca 80kcal/kg/gün standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile oral yoldan, Grup III'deki ratlar ise 115 kcal/kg/gün Ensure Plus solüsyonu ile gastrotomi tüpünden beslendi. Grup V'deki ratlar %10 Dextroz, %10 Lipid ve %8.5 Hepatamin solüsyonundan 110 kcal/kg/gün, Grup VI'deki ratlar %20 Dextroz, %20 Lipid ve %8.5'lik Hepatamin solüsyonundan 190 kcal/kg/gün ve Grup VII'deki ratlar ise %30 Dextroz, %30 Lipid ve %8.5'lik Hepatamin solüsyonundan 260 kcal/kg/gün enerji sağlayacak şekilde juguler venden 7 gün süre ile beslendiler. Postoperatif 7. günde ratlar eter anestezisi ile tekrar uyutulularak, steril şartlarda eski kesi yerinden relaparotomi yapıldı. Kan örneği alınmasını takiben rejeneren olan karaciğer total çıkarıldı, ıslak ağırlığı tartılarak kaydedildi ve spesmen %10'luk formaldehide içinde fikse edildi. Biyokimyasal değerlendirmede, AST, ALT, Albumin ve Total protein düzeyleri kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede, %70 hepatektomi spesmenleri ve tedavi sonrası postoperatif 7. gün çıkarılan karaciğer spesmenleri ışık mikroskopunda 250 hücre sayılarak proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ile boyanan hepatosit nükleusları sayıldı ve (%) olarak hesaplandı.

Çıkarımlar: Deney gruplarının tamamında 0. gün ve 7. günü AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Çalışmanın 7. gününde Grup II ve III'de Albumin değerleri parenteral yolla beslenen Grup IV, V, VI ve VII'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Grup II ve Grup III'ün postoperatif 7.günü geride kalan ve tedavi sonrası rejeneren olan karaciğerin total ıslak ağırlıkları diğer deney grupları ile (IV, V, VI, VII) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Yedinci gün PCNA ile boyanan hücre sayısı yüzdesi açısından Grup II ile III arasında istatistiksel

olarak fark saptanmaz iken ($p>0.05$), bu iki grup ile Grup IV, V, VI ve VII'nin PCNA ile boyanan hücre sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra, mümkün olan en kısa sürede, beslenmenin GIS'i kullanılarak yapılmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hepatektomi, enteral beslenme, parenteral beslenme

SUMMARY

The remnant liver has the capability of regeneration after massive hepatectomy. In order to document and compare the effect of different types of enteral and parenteral feeding forms on liver functions, hepatic regeneration and postoperative mortality, 70 adult male Wistar-Albino rats ($226.59 \pm 12.93g$) after anesthetized with Diethyl ether ($C_2H_5OC_2H_5$) had 70% hepatic resection. The rats were divided randomly into seven groups; In control group, total hepatectomy was performed. In Group II; 80 kcal/kg/day standart oral feeding (SOF), in Group III; 115 kcal/kg/day ensure plus solution via gastrostomy tube, in Group IV; 110 kcal/kg/day 5% Dextrose, 0.9% NaCl and Hepatamine solution, in Group V; 190 kcal/kg/day 10% Dextrose, 10% Lipid and Hepatamine solution, in group VI; 216 kcal/kg/day 20% Dextrose, 20% Lipid and Hepatamin solution and in Group VII; 260 kcal/kg/day 30% Dextrose, 30% Lipid and Hepatamin solution via juguler vein were given. On postoperative day seven, the rest of the liver was removed and blood samples were taken for Albumin, Total protein, and AST and ALT levels and tissue PCNA protein levels were compared. There were no differences between AST and ALT levels among all groups. In group 2 and 3 albumin levels and regeneration of the liver and percentage of hepatocyte nucleus were higher than the other groups ($p<0.05$). In conclusion, we recommend to return enteral feeding as soon as possible after major hepatic resections.

Keywords: Hepatectomy, enteral feeding, parenteral feeding

Karaciğerin, primer ve metastatik tümörleri, granülomatöz hastalıkları, travma ve özellikle son 10 yılda canlıdan karaciğer transplantasyonu, karaciğer rezeksiyonlarının başlıca endikasyonları arasındadır. Majör hepatik rezeksiyon sonrasında, karaciğer kitlesinin akut kaybına sekonder gelişen rejenerasyon süreci; kalan karaciğer dokusundaki hepatositlerin rejenerasyon kabiliyeti, rezeksiyon yapılan hastanın mevcut enerji rezervi, preoperatif ve postoperatif beslenme şekli ve rejimi, dokuların oksijenizasyonu, büyüme faktörleri, insülin, epinefrin, glukagon ve gastrointestinal sistemden salınan hormonlar tarafından etkilenmektedir (1,2).

Hepatik rejenerasyon hızını arttırmak için yapılan çalışmalarda, rejenarasyonu en iyi arttıran beslenme rejimi konusunda tam anlamıyla bir görüş birliği oluşmamıştır (2,3).

Biz bu çalışmada, %70 hepatektomi yapılan ratlarda, enteral ve parenteral beslenmenin farklı formlarının, karaciğer fonksiyonlarına ve rejenerasyonuna, postoperatif mortalite üzerine etkisini, değişik kalori miktarlarının karaciğer fonksiyonları, rejenerasyon ve mortalite üzerine etkilerini göstermeyi amaçladık. Ayrıca majör hepatik rezeksiyon sonrası, karaciğer kitlesinin akut kaybına sekonder gelişen rejenerasyon sürecini belirgin

şekilde arttıracak, bunun aksine morbidite ve mortaliteyi minimize edecek uygun total parenteral beslenme (TPN) formülasyonunu bulmak çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Cerrahi Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 226.59 ± 12.93 gram olan, genç erişkin Wistar-Albino tipi ratlar kullanıldı. Kontrol grubunda 10, altı deney grubunun her birinde 10'ar olmak üzere toplam 70 rat kullanıldı. Bütün grublardaki ratlar, deneyin başlamasından 16 saat önce aç bırakıldılar.

Çalışma başlamadan önce, ratlar iki kefli terazide tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Daha sonra ratlar tek tek Diethyl ether ($C_2H_5OC_2H_5$) anestezisi ile uyutuldu ve sırt ile ameliyat masasına supin pozisyonunda ekstremitelerinden tespit edildi ve karın ön duvarı, boynun ön ve arka bölümündeki kıllar traş edildi. Anesteziyi ve kesi yerinin antiseptik solüsyon ile silinmesini takiben, küçük bir insizyon yardımı ile sağ juguler vene 20G (X32 mm, Abbocath-T) nolu kateter kullanılarak kalıcı kateter yerleştirildi. Kateterin diğer ucu deri altından geçirilerek boynun arka

kısımında yapılan bir kesi ile dışarı alındı ve 80 Ü heparin verilerek irriga edildi ve 3/0 ipekle tespit edildi. Dahasonra 5cm'lik ortahat insizyon yardımı ile laparotomi yapıldı. Mide fundus ön yüzüne, 16G (X32 mm, Abbocath-T) nolu kateter ile 4/0 ipek kullanılarak Stamm tarzı gastrotomi yapıldı ve kateterin diğer ucu karın derisi altında geçirelerek, skapulanın inferior kenarına sırttan yapılan bir kesi ile dışarı alındı, 3/0 ipek ile tespit edildi. Sol femoral ven kateterizasyonu takiben, elektrolitler, kan proteinleri ve serum transaminazları için kan örneği alındı. Daha sonra Higgins ve Andersson (4) tarafından tarif edilen teknikle %70 hepatektomi yapıldı. Çıkarılan karaciğerin ıslak ağırlıkları hassas terazide tartılarak kaydedildi. Daha sonra rejenerasyonu değerlendirmek üzere %10'luk formaldehide solüsyonu alınarak fikse edildi.

GRUPLAR

Grup I (Kontrol grubu, baz değerler için):

Kontrol grubunda, diğer gruplardan farklı olarak, kalan karaciğer dokusunda çıkartıldı. Karaciğer dokusunun tamamının çıkartılması ile çalışma planlanan ratlarda total karaciğer ağırlığı ve volümünün belirlenmesi amaçlanmıştır. Deney gruplarında parsiyel hepatektominin sınırlarının belirlenmesi ve rejenera olan karaciğer ağırlığının karşılaştırılmasında daha sağlıklı değerler elde edilmesinin bu yöntemle mümkün olabileceği düşünüldü. Karın duvarı, fasya ve peritonu içine alacak şekilde 4/0 polypropylen dikiş materyali kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile kapatıldı.

Grup II (Standart laboratuvar yemi + çeşme suyu ile beslenen grup): Bu gruptaki ratlar 7 gün boyunca günlük yaklaşık 80 kcal/kg kalori alacak şekilde standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile oral yoldan beslendi.

Postoperatif 7. gün sonunda eter anestezisi yapılarak, eski kesi yeri steril edildikten sonra relaparotomi yapıldı. Kan örneği alınmasını takiben kalan karaciğer total olarak çıkarıldı ve ıslak ağırlığı tartılarak kaydedildi. Spesmen daha sonra %10'luk formaldehide içinde fikse edildi.

Grup III (Gastrotomi yolu ile enteral beslenen grup): Ratların su ve enerji ihtiyacı, postoperatif 7 gün boyunca, gastrotomi tüpünden enteral beslenme solüsyonu olan Ensure Plus solüsyonundan (LN, E710, Abbott MR Lab, Hollanda) günde 115 kcal/kg olacak şekilde intermitant olarak verildi. Ratlara bu süre içinde enteral beslenme solüsyonu ile birlikte, elektrolit, su ve vitamin desteğinde yapıldı. Yedinci günün sonunda eter

anestezisi altında, aynı kesi yerinden steril şartlar sağlanarak relaparotomi yapıldı. Kan örneği alınmasını takiben, kalan ve rejenera olan karaciğer total olarak çıkarıldı ve ıslak olarak tartılarak kaydedildi. Spesmenler formaldehide içinde fikse edildi.

Grup IV'deki ratlara Grup III'deki işlemler yapıldıktan sonra, oral yoldan beslenmeleri engellendi. Bu gruptaki ratlara bir hafta süre ile %5'lik Dextroz (Eczacıbaşı, Baxter), %0.9'luk NaCl (Eczacıbaşı, Baxter), %8.5'lik Hepatamin solüsyonu (Eczacıbaşı, Baxter) 110 kcal/gün enerji ve sıvı ihtiyacını karşılayacak miktarda dönüşümlü olarak juguler kateterden verildi.

Grup V'deki ratlara yukarıdaki gruplardan farklı olarak 7 gün süre ile %10'luk Dextroz (Eczacıbaşı, Baxter), %10'luk lipid (Lipovenös solüsyonu 500 ml, Fresenius AG, Hamburg, Almanya), %8.5'lik hepatamin solüsyonundan (Eczacıbaşı, Baxter) 190 kcal/kg/gün enerji sağlayacak şekilde dönüşümlü olarak intermitant şekilde, juguler kateterden verildi.

Grup VI'deki ratlara, postoperatif 7 gün süre ile, juguler kateterden %20'lik Dextroz solüsyonu (Eczacıbaşı, Baxter), %20'lik lipid solüsyonu (Lipovenöz solüsyonu, Fresenius Ag, Hamburg, Almanya), %8.5'lik hepatamin solüsyonundan (Eczacıbaşı, Baxter) 216 kcal/kg/gün olacak şekilde, *Grup VII'deki ratlara* ise postoperatif 7 gün boyunca %30'luk Dextroz solüsyonu (Eczacıbaşı, Baxter), %30'luk lipid solüsyonu (Lipovenöz solüsyonu 500 ml, Fresenius Ag, Hamburg, Almanya), %8.5'lik hepatamin solüsyonundan (Eczacıbaşı, Baxter) 260 kcal/kg/gün enerji sağlayacak şekilde elektrolit ve vitamin desteği ile birlikte infüze edildi. Postoperatif 7. günde ratlar eter anestezisi ile tekrar uyutularak, steril şartlarda eski kesi yerinden relaparotomi yapıldı. Kan örneği alınmasını takiben rejenera olan karaciğer total çıkarıldı, ıslak ağırlığı tartılarak kaydedildi ve spesmen %10'luk formaldehide içinde fikse edildi.

Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirmede, AST, ALT, Albumin ve Total protein düzeyleri otoanalizörde (Hitachi-911) bakıldı. AST (Ü/L), ALT (Ü/L), Albumin (gram/dl) ve Total protein (gram/dl) olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme

0. ve 7.gündeki sonuçların değerlendirmesinde

TABLO 1: POSTOPERATİF 7.GÜN GERİDE KALAN VE TEDAVİ SONRASI REJENERE OLAN KARACİĞERİN TOTAL ISLAK AĞIRLIKLARI (GR)

	Tedavi sonrası ortalama karaciğer ağırlığı (gr)
Grup II	6.33 ± 0.39
Grup III	5.45 ± 0.82
Grup IV	4.38 ± 0.42
Grup V	4.63 ± 0.35
Grup VI	4.16 ± 0.25
Grup VII	4.31 ± 0.36

tek yönlü varyans analiz testi olan "Anova testi" kullanıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

0 ve 7. günler arasında grupların sonuçlarının ikili karşılaştırılmasında "Tukey HSD testi" kullanıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Her bir grubun kendisinin 0. günü ile 7. günü sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesinde "Paired-t testi" kullanıldı, $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Histopatolojik değerlendirme

Yüzde yetmiş hepatektomi spesmenleri ve tedavi sonrası postoperatif 7. gün çıkarılan karaciğer spesmenleri %10'luk formaldehide solüsyonu içinde fikse edildi ve değerlendirilmek üzere Patoloji Anabilim Dalına gönderildi.

%10 tamponlu formalin ile fikse edilen dokulardan parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 0.5mm kalınlığında kesitler alınıp, deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden

sonra kesitlere standart streptavidin-biotin yöntemi ile immunohistokimyasal boyama uygulandı.

Preparatlar, DAKO LSAB-2 sistem peroksidaz yöntemi ile monoklonal rat anti-proliferating hücre antijeni (PCNA-Clone PC10-DAKO) primer antikor ile çalışıldı. Preparatlar üzerine DAB (Diaminobenzidin-Kromojen) damlatılarak görüntü elde edildi. Daha sonra Hematoksilin-Eozin kullanılarak zıt boyama uygulandı.

Tüm preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi ve x400 büyütmede ortalama 250 hücre sayılarak PCNA ile boyanan hepatosit nükleusları sayıldı ve (%) olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Grup II, III, Grup V'de mortalite görülmez iken, Grup IV ve VI'da birer rat (%10) postoperatif kanamaya bağlı gelişen hemorajik şok nedeni ile, grup VII'de ise 2 rat (%20) postoperatif 4 ve 5. gün kateter sepsisi nedeni ile kaybedildi. Her iki rattan kateter ucu ve kandan alınan postmortem kültürlerde E. Coli izole edildi. Kateter ucu ile kan örneğinde aynı mikro-organizma saptanması nedeni ile, kateter sepsisi ölüm nedeni olarak düşünüldü.

Deney gruplarının postoperatif 7.günü geride kalan ve tedavi sonrası rejenera olan karaciğerin total ıslak ağırlıkları Grup II ve Grup III'de diğer deney grupları (IV, V, VI, VII) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Deney gruplarından parenteral yolla beslenen grup IV, V, VI ve VII'nin rejenera olan karaciğerin total ıslak ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Deney gruplarının tamamında 0. günü ve 7. günü AST ve ALT değerleri açısından istatistiksel

TABLO 2: 0. VE 7. GÜN AST/ALT DEĞERLERİ (U/L)

	0. gün AST/ALT değerleri	7. gün AST/ALT değerleri
Grup I	55.95 ± 25.54 / 116.20 ± 54.25	-
Grup II	64.60 ± 10.49 / 157.67 ± 8.48	90.69 ± 10.13 / 179.68 ± 12.73
Grup III	53.35 ± 13.09 / 151.08 ± 18.53	126.65 ± 60.07 / 183.37 ± 19.2
Grup IV	61.42 ± 12.20 / 141.51 ± 33.80	163.26 ± 75.68 / 192.75 ± 46.80
Grup V	62.23 ± 11.05 / 146.72 ± 16.19	134.39 ± 30.41 / 198.07 ± 35.51
Grup VI	70.39 ± 16.90 / 154.63 ± 30.01	198.87 ± 104.09 / 229.29 ± 68.32
Grup VII	58.42 ± 16.94 / 140.02 ± 36.61	123.96 ± 49.47 / 239.17 ± 66.06

TABLO 3: 0. VE 7. GÜN ALBUMİN DEĞERLERİ (G/DL)

	0. gün Albumin değerleri	7. gün albumin değerleri
Grup I	3.41 ± 0.43	-
Grup II	3.64 ± 0.65	3.36 ± 0.45
Grup III	3.77 ± 0.74	3.56 ± 0.37
Grup IV	3.81 ± 0.62	2.75 ± 0.70
Grup V	3.85 ± 0.34	2.86 ± 0.27
Grup VI	3.94 ± 0.41	2.84 ± 0.27
Grup VII	4.04 ± 0.30	3.03 ± 0.28

olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Grup II ve III'de 0. ve 7. gün Albumin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Buna karşın Grup IV, V, VI ve VII'de 0. gün ile karşılaştırıldığında postoperatif 7. günü ortalama Albumin değerleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Çalışmanın 7. gününde serum Albumin değerleri, Grup II ve III'de parenteral yolla beslenen Grup IV, V, VI ve VII'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Grup II, III ve IV'ün 0. günü Total protein değerleri ile, postoperatif 7. günü total protein değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4). Grup V, VI ve VII'nin 7. günü total protein değerleri, 0. günü total protein değerlerine düşme gösterdi ve aralarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Grup II ve III'ün 0. günü PCNA ile boyanan hücre sayısı bakımından (%) kendi aralarında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Grup II ve III'ün 0. günü PCNA ile boyanan hücre sayısı Grup VI'dan yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak

anlamlı iken ($p < 0.05$), diğer gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Deney gruplarının 7. günü PCNA ile boyanan hücre sayısı karşılaştırıldığında; Grup II ve III arasında istatistiksel olarak fark saptanmaz iken ($p > 0.05$), her iki grupta da, Grup IV, V, VI ve VII ile karşılaştırıldığında PCNA ile boyanan karaciğer hücre sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Son yüz yıla kadar dar bir endikasyon alanı olan karaciğer rezeksiyon endikasyonları giderek genişlemektedir. Karaciğer rezeksiyonu sonrasında en önemli problemlerden biri, geride kalan karaciğer rejenerasyon kapasitesinin önceden tahmin edilememesidir. Rezeksiyon sonrası geride kalan karaciğer dokusunun rejenerasyon kapasitesinin önceden belirlenmesini sağlayacak herhangi bir parametre halen gösterilebilmiş değildir.

Geçmişden günümüze dek karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşmesi üzerine enteral beslenme ve TPN'nin etkilerini göstermek amacı

TABLO 4: 0. VE 7. GÜN TOTAL PROTEİN (TP) DEĞERLERİ (G/DL)

	0. gün TP değerleri	7. Gün TP değerleri
Grup I	7.19 ± 0.35	-
Grup II	6.64 ± 0.63	6.88 ± 0.38
Grup III	7.23 ± 0.20	7.17 ± 0.19
Grup VI	7.11 ± 0.23	6.94 ± 0.51
Grup V	7.21 ± 0.18	6.67 ± 0.47
Grup VI	7.51 ± 0.45	6.85 ± 0.10
Grup VII	7.55 ± 0.44	6.97 ± 0.35

TABLO 5: 0. VE 7. GÜN PCNA DEĞERLERİ (%)

	0. gün PCNA değeri	Postoperatif 7. gün PCNA değeri
Grup I	37.10 ± 1.66	-
Grup II	36.40 ± 2.95	62.60 ± 3.03
Grup III	36.50 ± 2.55	66.55 ± 2.59
Grup VI	34.70 ± 3.02	47.30 ± 2.06
Grup V	34.70 ± 5.17	44.70 ± 4.92
Grup VI	30.30 ± 5.62	45.20 ± 2.88
Grup VII	33.90 ± 3.78	46.90 ± 3.25

ile birçok çalışma yapılmıştır (5, 6). Meyer ve ark. (5) hipermetabolik bir durum oluşturan her türlü hastalık ve cerrahi de nutrisyonel desteğin yara iyileşmesinde anahtar rol oynadığını ve nutrisyonel destekte gıdanın verilmiş yolunun ve içeriğinin çok önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Rigotti ve ark. (6), %75 hepatektomi yapılan ratlarda, aminoasit kompozisyonunun hepatic rejenerasyona olan etkilerini 3H-Thymidin inkorporasyon yöntemini kullanarak araştırmışlar ve aminoasit içeren solüsyonlar ile desteklenen TPN solüsyonu verilenlerin, aminoasit içeren solüsyonlar ile desteklenmeyenlere göre karaciğer rejenerasyonlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Karaciğerdeki rejeneratif süreç, sintigrafi ile karaciğer volümü ölçülerek yada karaciğerin total ağırlığını kabaca ölçerek değerlendirilebildiği gibi, otoradyografi, flow cytometry, PCNA ekspresyonu (immün boyama), [3H] Thymidine ve 5'bromo2'deoxyuridine (BrdU) inkorporasyon yöntemleri ile değerlendirilebilmektedir (7).

Assy N ve ark. (8), 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, parsiyel hepatektomi sonrasında karaciğer rejenerasyon sürecinin değerlendirilmesinde PCNA (immün boyama) yönteminin, diğer tekniklerden (flow cytometry, [3H] Thymidine ve 5'bromo2'deoxyuridine (BrdU) incorporation, Northern ve Western blot analizi) daha basit olduğunu ve doğru sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Bu nedenle biz çalışmamızda karaciğer rejenerasyonunun değerlendirilmesinde PCNA (immunohistokimyasal boyama) tekniğini tercih ettik.

Chou MW ve ark. (9), ratlarda parsiyel hepatektomi sonrası kalori kısıtlamasının karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini göstermeyi amaçladıkları deneysel bir çalışmada, 6 hafta ya

da 14 ay boyunca diyet kısıtlamasının, karaciğer hücre proliferasyonunu, DNA sentezini, S-faz popülasyonunu ve karaciğer rejenerasyonunu olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Yazarlar, bu sonuçları uzun süre diyet kısıtlaması ile biyokimyasal ve enzimatik fonksiyonların gerilemesine bağlamışlardır.

Abe S ve ark. (10), %70 hepatektomi yapılan ratlarda, TPN solüsyonlarındaki lipid konsantrasyonlarının, karaciğer rejenerasyonuna etkisini araştırmışlardır. Yazarlar, lipid içeren TPN solüsyonlarının, lipidsiz TPN solüsyonları ile karşılaştırıldığında karaciğer rejenerasyonunu daha fazla arttırdığını ve % 20'lik lipid konsantrasyonu kullanılmasının rejenerasyon sürecinde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, TPN solüsyonunda %30'luk lipid kullanılmasının, TPN verilen diğer gruplara göre karaciğer rejenerasyonunu daha fazla arttırdığını saptadık. Ancak TPN alan gruplarda rejenerasyon indeksi açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Ayrıca parenteral yolla beslenen gruplarda, grupların aldıkları günlük enerji miktarları farklı olmasına rağmen, deney sonucunda serum AST, ALT değerleri, rejenerasyon olan karaciğerin ıslak ağırlıkları, PCNA ile boyanan hücre sayısı (%) arasında belirgin fark bulamadık ve mevcut olan farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Aoi T (11), %70 hepatektomi yapılan ratlarda, enteral ve parenteral beslenmenin karaciğer rejenerasyonuna ve ince barsak mukozası üzerine etkisini göstermeyi amaçladıkları bir çalışmada, enteral beslenmenin, TPN'ye göre karaciğer rejenerasyonu, barsak mukozası ve karaciğer proteinleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğunu ve enteral yolun daha güvenli olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Delany HM ve ark. (12), %70 hepatektomi yapılan ratlarda TPN ve enteral beslenmenin karaciğer fonksiyonları ve mortalite üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada; 7. günün sonunda mortalite oranlarını TPN alan grupta % 68, buna karşın total enteral nutrisyon (gastrostomi ile beslenene grup) ve standart oral yolla beslenen grupta ise % 9 olarak bulmuşlardır. Aynı yazarlar, TPN grubundaki yüksek mortalitenin nedenini açıklamak amacı ile yaptıkları başka bir çalışmada, bu grupta bakteriyel translokasyonun standart oral yolla ve total enteral yolla beslenen gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla olduğunu ve bakteriyeminin sadece TPN grubunda geliştiğini belirtmişlerdir (13). Yazarlar, yaşayan ratlarda ise, TPN ile beslenen grupta, diğer iki grup ile karşılaştırıldığında, serum albumin değerlerinin anlamlı olarak düşük, serum bilirubin ve ıslak karaciğer ağırlığının ise anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (12). Aynı çalışmada, TPN ile beslenen grupta ıslak karaciğer ağırlığının, diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasına karşın, bu grupta karaciğerin soluk görünümde ve histolojik olarak anormal olduğu gösterilmiştir (12). Bizde çalışmamızda, enteral yolun parenteral yolla beslenmeye göre daha güvenli, daha ucuz, daha az komplikasyona neden olduğunu gördük. Ayrıca enteral yolla beslenmenin, parenteral yolla beslenme ile karşılaştırıldığında karaciğer fonksiyonları, kan albumin ve total protein düzeyleri, karaciğer ıslak ağırlığı, rejenerasyon olan karaciğerde PCNA ile boyanan hücre sayısı yönünden anlamlı olarak daha fazla artışlara neden olduğunu gördük.

Sonuç olarak, majör karaciğer rezeksiyonlarından sonra, mümkün olan en kısa sürede beslenmenin GIS kullanılarak yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chiu MH, Birkhahn RH: Energy charge and mitotic activity in regenerating rat liver during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:326-330.
2. Lai HS, Chen WJ, Chen KM: Energy substrate for liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:152-156.
3. Usammi M, Iso A, Kasahara H, Kotani G, Haji S, Kanamaru T, Saitoh Y: Effect of a parenteral nucle-

side-nucleotide mixture on hepatic metabolism in partially hepatectomized cirrhotic rats. *Nutrition* 1996; 12:43643-9

4. Higgins GM, Andersson RM: Experimental pathology of the liver restoration of the liver of the white rat following partial removal. *Arch Pathol* 1931; 12:186-202
5. Meyer NA, Müller MJ, Herndon DN: Nutrient support of the healing wound. *New Horiz* 1994; 2:202-214.
6. Rigotti P, Peters JC, Transberg KC, Fischer JE: Effects of amino acid infusion on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 17-20
7. Chang S, Silvis SE: Fatty liver produced by hyperalimentionation of rats. *Am J Gastroenterology* 1974; 62: 410-418.
8. Assy N, Gong Y, Zhang M, Pettigraw NM, Pashniak D, Minuk GY: Urea of proliferating cell nuclear antigen as a marker of liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 251-256
9. Chou MW, Shaddock JC, Kong J, Hart RW, Casciano DA: Effect of dietary restriction on partial hepatectomy-induced liver regeneration of aged F344 rats. *Cancer Lett* 1995; 91:191-197.
10. Abe S, Sakabe S, Hirata M, Kamuro H, Asahara N, Watanabe M: Study on optimal fat content in total parenteral nutrition in partially hepatectomized rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997; 43: 187-198.
11. Aoi T: Influence of enteral nutrition on hepatic regeneration and small intestinal epithelium after hepatectomy in rat: Comparative assessment with TPN. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1995; 96: 295-300.
12. Delany HM, John J, Teh EL, Li CS, Gliedman ML, Steinberg JJ, Levenson SM: Contrasting effects of identical nutrients given parenterally or enterally after 70% hepatectomy. *Am J Surg* 1994; 167: 135-143.
13. Qiu JG, Delany HM, Teh EL, Freundlich L, Gliedman ML, Steinberg JJ, Chang CJ, Levenson SM: Contrasting effects of identical nutrients given parenterally or enterally after 70% hepatectomy: bacterial translocation. *Nutrition* 1997; 13: 431-437.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Sait YILDIZ
Şirinyalı Mah. 1533 Sok.
No:32 D:6
ANTALYA