

Enteral İmmünnutrisyonun Deneysel Yara İyileşmesine Etkileri

THE EFFECT OF ENTERAL IMMUNNUTRITION ON EXPERIMENTAL WOUND HEALING

Dr.Yavuz KAYA, Dr. Osman YURTTAŞ*, Dr. Zeki ARI, Dr. Teoman COŞKUN, Dr. Yalçın AKER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, (*) Biyokimya ABD, MANİSA

ÖZET

Amaç: Enteral immünnutrisyonun, bir metabolik ve immünolojik süreç olan yara iyileşmesi üzerindeki etkilerini deneysel bir model ile araştırmak.

Durum Değerlendirmesi: İmmünnutrisyonun postoperatif komplikasyonların oranlarını azalttığı bildirilmektedir. Ancak yara iyileşmesi üzerine etkileri konusunda çalışmalar sınırlıdır.

Yöntem: 60 adet Wistar-Albino türü rat, laparotomi ve primer kapamayı takiben 3 gruba ayrılarak; birinci grup rat yemi ile (kontrol grubu), ikinci grup standart enteral nutrisyon solüsyonu ile (SEN grubu) ve üçüncü grup da arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitlerini de içeren enteral immünnutrisyon solüsyonu ile (EİN grubu) beslendi. Her gruptaki ratların yarısı 7. gün, diğer yarısı da 14. gün sakrifiye edilerek, serum albumin ve total protein düzeyleri ile laparotomi kesisini içeren cilt striplerinde yara kopma kuvveti ve hidroksiprolin miktarı belirlendi. Elde edilen veriler ANOVA (Varyans Analizi) testi ve Student Newman Keuls testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çıkarımlar: 7.günde; serum albumini EİN grubunda hem SEN hem de kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer parametreler için gruplar arasında istatistiksel farklılıklar yoktu. 14.günde; EİN grubunda serum total proteini ve doku hidroksiprolini, SEN grubunda doku hidroksiprolini ve bütün gruplarda yara kopma kuvveti 7.güne göre artmıştı ($p<0.05$). EİN grubunda serum albumini, serum total proteini ve doku hidroksiprolini kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$). Yara kopma kuvveti ise hem SEN hem de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p<0.05$), SEN ve kontrol grupları arasında yara kopma kuvveti açısından istatistiksel fark bulunamadı.

Sonuç: Ratlarda postoperatif dönemde enteral immünnutrisyon ile, standart enteral nutrisyon ve rat yemine göre daha yüksek serum protein düzeyleri, doku hidroksiprolin miktarı ve yara kopma kuvveti elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Arjinin, Nükleotid, Omega-3 yağ asiti, immünnutrisyon, yara iyileşmesi

SUMMARY

It has been reported that immunnutrition decreases postoperative complications. However, there are limited data about the effect of immunnutrition on wound healing. In this study, we aimed to find out the effect of enteral immunnutrition on wound healing, which is a metabolic and immunologic process. Sixty Wistar Albino rats were divided into 3 groups following simple laparotomy and primary closure: Rats were fed standard laboratory chow in group 1 (control group); standard enteral nutrition solution (Osmolite®-Abbot,USA) in group 2 (SEN); enteral immunnutrition solution, which contains arginine and nucleotide and omega-3 fatty acids, (Impact®-Novartis,UK) in group 3 (EIN). The rats in each group were further randomly divided in two subgroups that were sacrificed on postoperative days 7 and 14. Serum albumin and total protein levels, skin hydroxyproline level and wound breaking strength were measured for each animal. Results were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) and Student-Newman-Keuls post hoc test. On postoperative day 7; serum albumin levels were higher in EIN group than SEN and control groups ($p<0.05$). No statistical differences were found among the groups with

respect to the other parameters. On postoperative day 14; serum albumin and total protein levels in EIN group, skin hydroxyproline levels in SEN group and wound breaking strength measurements in all groups were higher on postoperative day 14 than day 7 ($p < 0.05$). In EIN group, serum albumin and total protein and skin hydroxyproline levels were higher than those in control group ($p < 0.05$). While wound breaking strength measurements were higher in EIN group than SEN and control groups, there was no statistical difference between SEN and control groups. As a result, higher serum protein and skin hydroxyproline levels and wound breaking strength were obtained in the rats with enteral immunutrition than with rat chow or standard enteral nutrition.

Keywords: Arginine, nucleotide, Omega-3 fatty acid, immunutrition, wound healing

Cerrahi tekniklerde ve postoperatif yoğun bakımındaki gelişmelere rağmen, yara iyileşmesindeki bozukluk morbidite ve mortaliteyi arttıran bir faktör olarak önemini korumaktadır (1). Büyük ameliyatlar ve ağır travmaların metabolizma ve immün sistem üzerinde olumsuz etkileri vardır (2,3). Bu etkilere ek olarak, cerrahi hastaların önemli bir kısmının perioperatif dönemde negatif nutrisyonel balans içerisinde olmaları, yara yeri ile ilgili sorunların da artmasına neden olmaktadır (4).

Yara iyileşmesi için, nutrisyonel açıdan, yara dokusunda yeterli miktarda protein, yağ, karbonhidrat, vitamin ve mineral gibi nutrientlerin bulunması gerektiği bilinmektedir. Bununla birlikte yara iyileşmesini optimal düzeyde destekleyecek nutrient arayışı devam etmektedir (5). Bu amaçla immünnutrientler olarak tanımlanan arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılarak protein metabolizması, immün sistem ve yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (6,7,8). Arjinin (8) ve nükleotidlerin (9,10) yara iyileşmesini desteklediği, omega-3 yağ asitlerinin (11,12) ise yara iyileşmesini bozduğu yönündeki yayınlar ağırlık kazanmaktadır. Bu çalışmada ise; literatürdeki verilere göre yara iyileşmesi üzerinde birbirinden farklı etkileri olabilecek bu immünnutrientlerin kombinasyonu ile zenginleştirilmiş ve klinik kullanımda bulunan immünnutrisyon solüsyonu, laparotomi yapılmış ratlarda enteral yolla verilerek, immünnutrisyonun yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra, standart laboratuvar koşullarında yapıldı. Çalışmada denek olarak, ağırlıkları 210-255 gr arasında değişen 22-24 haftalık Wistar-Albino türü 60 adet rat kullanıldı. Çalışmanın 1. günü 12

saatlik açlığı takiben intramusküler ketamin (50 mg/kg) anestezisi altında ratların karın derileri traş edilerek, povidon-iyod ile bölge temizliğinden sonra, bütün ratlara 4 cm'lik orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı. Batın içinde başka herhangi bir işlem yapılmadan, periton ve fascia birlikte 3/0 krome katgüt ve cilt 3/0 ipek sütürlerle tek tek suture edilerek kapatıldı. Postoperatif dönemde hayvanlar 3 gruba ayrıldı. 1. gruptaki ratlar ($n = 20$, kontrol grubu) rat yemi (Tariş-Yemta A.Ş., İzmir, Türkiye) ve çeşme suyu ile, 2. gruptaki ratlar ($n = 20$, SEN grubu) standart enteral nutrisyon solüsyonu ile (Osmolite®, Abbot, USA) ve 3. gruptaki ratlar ise ($n = 20$, EIN grubu) standart enteral nutrisyon solüsyonuna ek olarak arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitlerini içeren enteral immünnutrisyon solüsyonu ile (Impact®, Novartis, UK) oral yolla spontan olarak alabildikleri kadar beslendiler (Tablo 1).

Her bir gruptaki ratların yarısı 7.gün, diğer yarısı ise 14.gün ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan örneği alınarak sakrifiye edildiler. Hayvanların herbirinden cilt kesisinin ortasından, transvers uzunlukta 2x1 cm boyutlarında kesiyi ortalan cilt stripi alındı. Kan örneklerinde Brocresol Green yöntemi ile serum albumin ve

TABLO 1: NUTRİSYON SOLÜSYONLARININ VE RAT YEMİNİN İÇERİKLERİ

	Impact® (gr/L)	Osmolite® (gr/L)	Rat Yemi (gr/Kg)
Enerji (Kkal)	1012	1000	2575
Protein	56	42	165
Karbonhidrat	134	133.6	132
Yağlar	28	34	38.5
Serbest L-Arjinin	12.8	-	-
RNA nükleotidler	1.3	-	-
Omega-3 yağ asitleri	3.3	-	-

TABLO 2: GRUPLAR ARASI İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMALAR

	7. gün			14.gün		
	Kontrol (n = 10)	SEN (n = 10)	EİN (n = 10)	Kontrol (n = 10)	SEN (n = 10)	EİN (n = 10)
Yara kopma kuvveti (gr)	133 ± 26	142 ± 42	183 ± 54	269 ± 55 ^α	265 ± 114 ^α	330 ± 74 ^{*α}
Hidroksiprolin (gr/100grdoku)	0.031 ± 0.006	0.026 ± 0.005	0.031 ± 0.009	0.036 ± 0.008	0.043 ± 0.013 ^α	0.049 ± 0.012 ^{β,α}
Serum Total Protein (mg/dl)	6.60 ± 0.39	7.25 ± 0.51	7.20 ± 0.87	6.99 ± 0.47	7.61 ± 0.57	8.03 ± 1.00 ^{β,α}
Serum Albumin (mg/dl)	2.96 ± 0.17	3.25 ± 0.48	4.13 ± 0.90*	3.05 ± 0.38	3.52 ± 0.44	3.83 ± 0.98 ^β

*p < 0.05, EİN ile kontrol ve SEN; ^βp < 0.05, EİN ile kontrol; ^αp < 0,05, 14.gün ile 7.gün

Kontrol: Kontrol grubu
SEN: Standart Enteral Nutrisyon grubu
EİN: Enteral İmmünnutrisyon grubu

Biuret yöntemi ile total protein düzeyleri ölçüldü (Targa 3000 Autoanalyser, Biotecnica, Italy). Cilt striplerinde ise yara iyileşmesini değerlendirebilmek amacıyla yara kopma kuvveti ve doku hidroksiprolin miktarı ölçüldü. Yara kopma kuvveti, sütür materyallerinin kopma kuvvetini test etmek için geliştirilmiş, 10 gr çekme kuvvetine hassas digital tensinometre ile ölçüldü (USSC, Auto-Suture Company). Cilt stripi tensinometrenin hareketli ve sabit kolları arasına, cilt kesisine dikey kuvvet uygulanacak şekilde tutturuldu. Hareketli kolun bağlı olduğu çark sistemi sabit bir hızla çevrildi. Kesi hattında ilk ayrılma gözlemlendiği zaman tensinometrenin ekranındaki değer yara kopma kuvveti olarak kaydedildi.

Doku hidroksiprolin miktarı Reddy ve arkadaşlarının tanımladığı alkali hidrolizi yöntemi ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Photometer BT-224; Biotecnica, Italy) (13). Çalışmada elde edilen bütün veriler ANOVA (Varyans analizi) testi ve Student Newman Keuls testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Deney hayvanları nutrisyon sıvılarını rahatlıkla aldılar. Günlük nutrisyon sıvısı alımları ortalama 120 ml/kg/gün olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki ratlar ise 55 gr/kg/gün rat yemi aldılar (Tablo 2).

Serum albumini: 7.günde SEN grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunamadı.

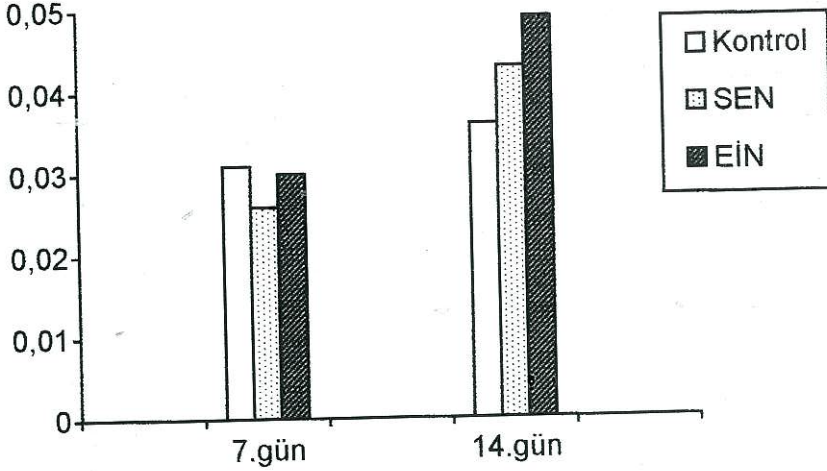
EİN grubunda ise serum albumini hem SEN hem de kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grupların 14.gün ile 7.gün değerleri arasında fark yoktu. Bunun yanı sıra 14.günde SEN grubu ile kontrol grubu, EİN grubu ile SEN grubu arasında istatistiksel bir fark yokken, EİN grubunda serum albumini kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0,05$).

Serum total proteini: 7.günde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. EİN grubunda 14.gün serum total proteini 7.güne göre artmıştı ($p < 0,05$). Diğer grupların 14.gün değerleri ile 7.gün değerleri arasında ise fark yoktu. 14.günde SEN grubu ile kontrol grubu, EİN grubu ile SEN grubu arasında serum total proteini açısından istatistiksel bir fark bulunmadığı halde, EİN grubunda serum total proteini kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.05$).

Yara kopma kuvveti: 7.günde gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. Bütün gruplarda 14.gün yara kopma kuvveti 7.güne göre artmış olmasının yanı sıra ($p < 0.05$), 14.gün EİN grubunda yara kopma kuvveti diğer 2 gruptan daha yüksekti ($p < 0.05$). SEN grubu ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel fark yoktu (Şekil 1).

Doku hidroksiprolini: 7.günde gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. EİN ve SEN grubunda 14.gün hidroksiprolin değerleri 7.güne göre artmıştı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise 14.gün ile 7.gün arasında fark yoktu. EİN grubunda 14.gün hidroksiprolin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p < 0.05$), SEN grubu ile

gr/100 gr doku



Şekil 1: Yara Dokusu Hidroksiprolin Grafiđi

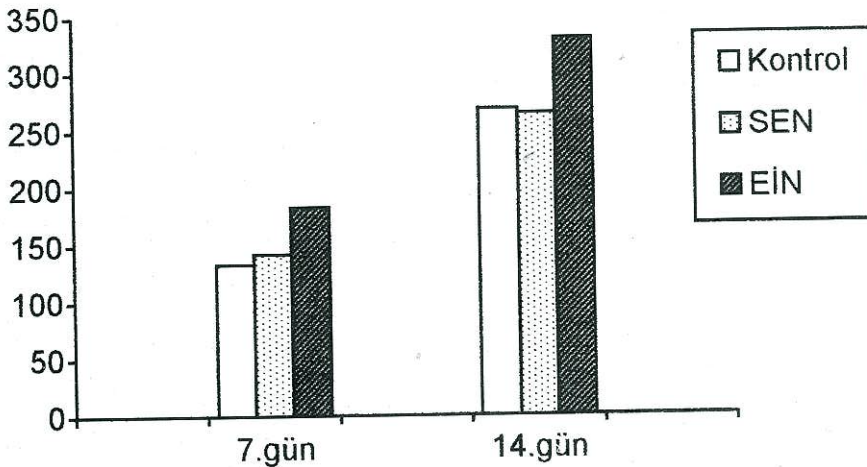
kontrol grubu ve EİN grubu ile SEN grubu arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIřMA

Yara iyileşmesi, yeterince düzenli ve ardışık inflamatuvar hücre aktivasyonunu (inflamatuvar faz), başta endotel hücreleri ve fibroblastlar olmak üzere hücresel proliferasyonu (proliferatif faz), protein, karbonhidrat, lipid, vitamin ve mineraller gibi yapısal elemanların birikimini gerektirir (14). İnflamatuvar fazdan proliferatif faza geçişte makro-

fajlar ve T lenfositler ile bunların ürettikleri sitokinler yara iyileşmesinde anahtar rolü oynamaktadırlar (14,15). Takiben ortaya çıkan kollajen ve onun matürasyonu ile yara iyileşmesi süreci devam eder (16). Bu kompleks olaylar zincirinde organizmanın nutrisyonel durumu yara iyileşmesinin her aşamasını etkileyen temel faktörlerden biridir (5). Arjinin ağır travma ve büyük cerrahi girişimler gibi katabolik durumlarda esansiyel bir aminoasittir (17). Büyüme hormonu, insülin, prolaktin gibi anabolizan hormonlar ve nitrik oksit üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (18,19,20).

Gram



Şekil 2: Yara Kopma Kuvveti Grafiđi

Makrofajlar ve T lenfositler üzerinde aktivatör etkiye sahiptir (21,22). Azot kayıplarını azaltarak protein sentezini artırır ve pozitif nitrojen balansı sağlar (23,24). Yara dokusunda hidroksprolin senteziyle kollajen miktarını artırarak ve fibroblastların yara dokusuna migrasyonunu sağlayarak yara iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (25). Nükleotidler, DNA ve RNA'nın yapısına katılarak protein sentezini artırır ve T hücre aracılı immün cevabın düzenlenmesinde rol alırlar (26). Lenfositlerin antijen ve mitojenlere karşı cevabını ve IL-2 üretimini artırır (27). Omega-3 yağ asitleri ise homeostazis, hücre membran bütünlüğü ve büyüme için gerekli esansiyel yağ asitleridir (28). Siklooksijenaz, lipooksijenaz yolunda arazi-donik asit üzerinden proinflatuar eikosanoidlerin (PGE₁, PGE₂, Tromboksan A₂) ve lökotrien B₄'ün yapımını azaltırken antiinflatuar eikosanoidlerin (PGF₂α) ve lökotrien B₅'in yapımını artırır (29). Lenfosit membran fosfolipidlerinin yapısına katılarak antijen ve mitojenlere karşı lenfosit fonksiyonlarını düzenlediği düşünülmektedir (30).

Bu çalışmada; klinik uygulamaya girmiş, arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş diyetle yapılan enteral immünnutrisyonun yara iyileşmesi üzerindeki etkisi laparotomi yapılmış ratlarda standart enteral nutrisyon ve rat yemi ile karşılaştırılarak araştırıldı. Bunun için yara dokusundaki hidroksprolin miktarı ve yara kopma kuvveti ile serum albumin ve total protein değerleri ölçüldü. Hidroksprolin, kollajenin sabit olarak % 13'ünü oluşturduğu için yara iyileşmesinde kollajen sentezinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (13). Deneysel insizyonel yara iyileşmesi ise en iyi şekilde yara kopma kuvveti ile değerlendirilebilmektedir (31).

Çalışmada, serum albumin ve total protein değerleri immünnutrisyon gruplarında diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. Standart nutrientlerden farklı olarak arjinin ve nükleotidlerin katabolik durumlarda esansiyel oldukları ve arjininin büyüme hormonu ve insülin gibi anabolizan hormonlar üzerinde stimülatör etki gösterdiği düşünüldüğünde, protein katabolizmasını azaltarak immünnutrisyon gruplarında erken dönemde serum protein değerlerinin daha yüksek bulunmasına neden olduğu düşünülebilir. Ancak, immünnutrisyon solüsyonunun, hem içerdiği immünnutrientler hem de protein ve yağ içeriği bakımından standart solüsyondan farklı olmasına karşın, katabolik hastalardaki klinik kullanımında standart nutrisyon solüsyonu ile karşılaştırıldığında nitrojen

balansı, serum albumin ve total protein düzeyleri açısından erken dönemde anlamlı farklılıklar tespit edilememiştir (32).

Nirgiotis deneysel çalışmasında, arjinin (2.9 gr/L) eklenmiş diyetle beslenen ratlarda 6.günde serum albumini ve total proteini ile yara kopma kuvvetini arjininsiz diyetle beslenen ratlara göre daha yüksek bulmuştur (33). Doku hidroksprolin miktarında iki grup arasında fark bulunamamıştır. Barbul ise çalışmasında, arjininli diyetin (7.5 gr/L), protein katabolizmasını azalttığını, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında makrofaj aktivasyonunu, hidroksprolin sentezini ve fibroblast migrasyonunu artırarak yara kopma kuvvetini arttırdığını, dolayısıyla yara iyileşmesini desteklediğini bildirmektedir (34). Barbul, çalışmasında Nirgiotis'in aksine 7.günde doku hidroksprolin miktarını arjinin grubunda yara kopma kuvveti ile birlikte daha yüksek bulmuştur. Ancak her iki çalışma arasında kullanılan arjinin miktarı açısından büyük farklılık vardır. Bizim çalışmamız da ise, Barbul'ün çalışmasına paralel olarak doku hidroksprolin miktarı, 12,3 gr/L arjinin içeren enteral immünnutrisyon solüsyonu ile beslenen grupta hem 14.gün 7.güne göre, hem de 14.gün kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Hidroksprolin miktarındaki bu artışla birlikte yara kopma kuvveti de bu grupta daha yüksekti.

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, postoperatif dönemde cilt proteinlerinin doku rejenerasyonunda yeterince kullanılmadığı, ciltte kollajen birikiminin ve matürasyonunun azaldığı bildirilmektedir (35,36). Çalışmada; enteral immünnutrisyon uygulanan grupta 14.gün doku hidroksprolin miktarında standart enteral nutrisyon uygulanan gruba göre istatistiksel bir fark bulunmadığı halde yara kopma kuvveti daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca standart enteral nutrisyon uygulanan grupta doku hidroksprolin miktarı 7.güne göre artmış olmasına rağmen yara kopma kuvveti kontrol grubundan farklı değildir. Bu sonuçlar, arjininin protein katabolizmasını azaltarak cilt proteinlerinin yara iyileşmesinde kullanılabilmesini sağladığı ve fibroblastik aktiviteyi arttırdığı düşüncesini destekleyebilir (37). Buna ek olarak, yeterli bir yara iyileşmesi için yara dokusunda kollajenin birikiminden çok matürasyonunun daha önemli olduğu bilinmektedir (16). Bu çalışmada, arjininin kollajen matürasyonunu arttırmış olabileceği de düşünülebilir. Ancak literatürde, bu düşüncüyü açıklığa kavuşturabilecek herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu nedenle arjininin, kollajen matürasyonu üzerine etkisi konusunda

daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyete eklenen nükleotidlerin, protein sentezini ve deneysel ince barsak ülserlerinde intestinal epitel rejenerasyonu arttırdığı ve ülser iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir (9,38,39). Ayrıca, nükleotidlerin makrofaj ve lenfositler üzerinde aktivator etkileri olduğu bildirilmektedir (40). Bu özellikleriyle nükleotidlerin immünnutrisyon grubunda, protein sentezini arttırarak ve yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını aktive ederek yara iyileşmesini desteklediği düşünülebilir.

Omega-3 yağ asitlerinin yara iyileşmesi üzerine etkileri konusunda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ruthig, omega-3 yağ asitlerinin, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında hücrel migrasyonu ve eikosanoid üretimini belirgin şekilde arttırarak deney hayvanlarında intestinal yara iyileşmesini desteklediği, mukozal bütünlük ve rejenerasyonu güçlendirdiği görüşündedir (41). Buna karşın Albina, omega-3 yağ asitlerinin, fibroblast aktiviteyi engelleyerek yara iyileşmesini bozduğunu bildirmektedir (11). Linz'in çalışmasında ve Nirgiotis'in bir başka çalışmasında da, omega-3 yağ asitlerinin yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında makrofajlardan salgılanan ve anjiogenezisi, fibroblast proliferasyonunu uyaran sitokinlerin (TNF, PGE₂, IL-1) yapımını azaltarak yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını olumsuz etkilediği ve yara iyileşmesini erken dönemde bozduğu bildirilmektedir (12,42). Çalışmamızın 7.günün de; immünnutrisyon grubunda doku hidroksprolini ve yara kopma kuvveti diğer gruplardan daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak farklı değildi. Arjinin ve nükleotidlerle yapılan çalışmalar dikkate alındığında, immünnutrisyonun bu değerleri istatistiksel anlamlı arttırması beklenirken, istatistiksel bir fark olmaması, omega-3 yağ asitlerinin yara iyileşmesi için gereken inflamatuvar reaksiyonu bozduğu ve erken dönemde yara iyileşmesini geciktirdiği gibi bir izlenim ortaya çıkabilir, fakat bu çalışmadan bu düşüncüyü destekleyecek kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir.

Cerrahi stres sonrası serum glukoz ve insülin seviyeleri yükselir. İnsülin karbonhidratların varlığında protein katabolizmasını ve yağların enerji kaynağı olarak kullanılmasını önler, aminoasitlerden protein yapımını arttırır (43). Çalışmada, standart enteral nutrisyon solüsyonu ile beslenen ratlar ile normal rat yemi ile beslenen ratlar arasında serum total proteinleri, doku hidroksprolini ve yara kopma kuvveti açısından istatistiksel farklılıklar bulunmaması, çalışmada kullanılan rat yeminin yüksek miktarda protein ve yüksek

enerjili nutrientler içermesine bağlı olabilir. Öte yandan, her iki grupta bu parametrelerin immünnutrisyon grubuna göre daha düşük bulunmasıyla birlikte, yara iyileşmesinin yetersiz olduğunu gösteren herhangi bir yara komplikasyonu da olmamıştır. Proteinden fakir diyetle beslenen ratlarda, serum proteinlerinin azaldığı ve yara iyileşmesinin bozulduğu dikkate alındığında, bütün ratlarda yara iyileşmesinin komplikasyonsuz gerçekleşmesi diyetlerdeki protein ve diğer nutrientlerin yara iyileşmesi için yeterli olduğunu göstermektedir (44). Deneysel olarak da, cerrahi stres sonrası düşük yağ ve yüksek karbonhidrat içeriği ile beslenen ratlarda insülin sekresyonunun artmasıyla birlikte serum proteinlerinin arttığı, pozitif nitrojen balansı elde edildiği ve bu hayvanlarda doku hidroksprolin miktarının artışıyla birlikte yara iyileşmesinin daha iyi olduğu bildirilmektedir (42).

Bu çalışmada; ratlarda postoperatif dönemde, arjinin, nükleotidler ve omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş diyetle yapılan immünnutrisyon ile serum proteinleri, doku hidroksprolin miktarı ve yara kopma kuvveti standart nutrisyona ve rat yemine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre enteral immünnutrisyonun yara iyileşmesini desteklediği söylenebilir. Ancak, bu sonuçun immünnutrientlerin hangisinden veya hangilerinden kaynaklandığını bizim çalışmamızın sonuçlarına bakarak söylemek mümkün değildir. Üstelik, her iki solüsyonun izonitrojenöz ve izokalorik olmasına rağmen, aralarında immünnutrientler dışında protein ve yağ içerikleri açısından da farklılıklar vardır. Her ne kadar arjinin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidlerin protein metabolizması ve immün sistem üzerindeki bireysel etkileri gösterilmiş olsa da çalışmada kullanılan solüsyonlar hazır kombine ticari solüsyonlar olduğundan, elde edilen sonuçların daha iyi değerlendirilebilmesi için immünnutrientlerin ayrı ayrı veya kombine kullanılacağı, yeni klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Niggebrugge AH, Trimboş JB, Hermans J, Steup WH, Van De Velde CJ: Influence of abdominal-wound closure technique on complications after surgery: a randomized study. *Lancet* 1999, May 8;353(9164):1563-7
2. Knoferl MW, Angele MK, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, Chandry IH: Do different rates of fluid resuscitation adversely or beneficially immune responses after trauma-hemorrhage? *J Trauma*

- 1999 Jan;46(1): 23-33
3. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud C, Taylor RM: The influence of surgical operations on component of the human immune system. *Br J Surg* 1985 Oct;72(10): 771-6
 4. Hill GL, Pickford I, Young GA, et al: Malnutrition in surgical patients: an unrecognized problem. *Lancet* 1977; 1 : 689-692
 5. Ruberg RL: Role of nutrition in wound healing. *Surg Clin North Am* 1984; 64(4): 705-15
 6. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al: Early enteral administration of formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23(3): 436-449
 7. Van Jennifer MF, Teo TC, Babayan VK, Blackburn GL: Invited Comment: Lipids and the development of the immune dysfunction and infection. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(6): 43s-52s
 8. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, Holt DR, Wasserkrug HL, Barbul A: Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 1993; 114(2): 155-60
 9. Uauy R, Quan R, Gil A, et al: Role of nucleotides in intestinal development and repair: Implications for infant nutrition. *J Nutr* 1994; 124: 1436-41
 10. Pizzini RP, Kumar S, Kulkarni AD, et al: Dietary nucleotides reverse malnutrition and starvation-induced immunosuppression. *Arch Surg* 1990; 125:86-90
 11. Albina JE, Gladden P, Walsh WR: Detrimental effects of an omega-3 fatty acid-enriched diet on wound healing. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(6): 519-21
 12. Linz DN, Garcia VF, Arya G, Ziegler MM: Prostaglandin and tumor necrosis factor levels in early wound inflammatory fluid: Effect of parenteral omega-3 and omega-6 fatty acids administration. *J Pediatr Surg* 1994; 29(8): 1065-9
 13. Reddy GK, Enwemeka CS: A simplified method for analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clinical Biochem* 1996; 29(3): 225-229
 14. Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3): 509-28
 15. Liebovich SJ, Ross R: The role of the macrophage in wound repair: A study with hydrocortisone and anti-macrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78: 71-91
 16. Peacock EE: Inter and intramolecular binding in collagen in healing wounds by insertion of methylene and a mide cross-links into scar tissue: Tensile strength and thermal shrinkage in rats. *Ann Surg* 1966; 163: 1-3
 17. Kirk SJ, Barbul A: Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(5): 226s-29s
 18. Barbul A: Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 227-38
 19. Albina JE, Mills CD, Barbul A: Arginine metabolism in wounds. *Am J Physiol* 1988; 254: 459-67
 20. Kelly E, Morris SM, Billiar TR: Nitric Oxide, sepsis, and arginine metabolism. *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(3): 234-38
 21. Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 208:512-523
 22. Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HA, Efron G: Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery* 1981; 90(2): 244-51
 23. Saito H, Toracki O, Wang SL, et al: Metabolic and immune effect dietary arginine supplementation after burn. *Arch Surg* 1987; 122:784-789
 24. Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, et al: Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function. *J Surg Res* 1985; 38: 328-34
 25. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, et al: Arginine enhances wound healing and lymphocyte immun responses in humans. *Surgery* 1990; 108: 331-7
 26. Carver JD, Cox WI, Barners LA: Dietary nucleotide effects upon murine naturel killer cell activity and macrophage activation. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:18-22
 27. Fanslow WC, Kulkarni AD, Van Buren CT, et al: Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 49-52
 28. Kinsella JE: Lipids, Membran receptors, and enzymes: Effects of dietary fatty acids. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(5): 200s-217s
 29. Gerster H: The use of n-3 PUFAs (Fish Oil) in enteral nutrition. *Internat J Vit Nutr Res* 1994; 65: 3-20
 30. Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, et al: Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: Potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells: An overview. *Nutrition* 1990;6: 24-44
 31. Savunen TJA, Viljanto JA: Prediction of wound tensile strength: an experimental study. *Br J Surg* 1992;79:401-403
 32. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, et al: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112(1):56-67
 33. Nirgiotis JC, Hennessey PJ, Andrassy RJ: The effect of an arginine-free enteral diet on wound healing and immune function in the postsurgical rat. *J Pediatr Surg* 1991;26:936-941

34. Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, Wasserkrug HL, Yoshimura NN, Tao RC, Efron C: Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function. *J Surg Res* 1985; Apr; 38(4): 328-34
35. Jorgensen LN, Kallehave F, Karlsmark T, Gottrup F: Reduced collagen accumulation after major surgery. *Br J Surg* 1996; 83:1591-94
36. Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B: Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds. *Eur J Surg* 1992; 158: 521-6
37. Seifter E, Rettura G, Barbul A: Arginine: An essential amino acid for injured rats. *Surgery* 1978; 84:224-30
38. Dignass AU, Becker A, Spiegler S, Goebell H: Adenine nucleotides modulate epithelial wound healing in vitro. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(7): 554-61
39. Sukumar P, Loo A, Magur E, Nandi J, Oler A, Levine RA: Dietary supplementation of nucleotides and arginine promotes healing of small bowel ulcers in experimental ulcerative ileitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1530-6
40. Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al: Effect of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1985; 6: 88-91
41. Rudhig DJ, Meckling-Gill KA: Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulate wound healing in the rat intestinal epithelial cell line, IEC-6. *J Nutr* 1999; 129(10): 1791-8
42. Nirgiotis JG, Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ: Low-fat, high-carbohydrate diets improve wound healing and increase protein levels in surgically stressed rats. *J Pediatr Surg* 1991; 26(8): 925-9
43. Lin E, Lowry SF, Calvano SE: The systemic response to injury. In: *Principles of Surgery*, Seymour I. Schwartz, Seventh Edition, McGraw-Hill Comp. 1999; Vol:1, 3-51
44. Law NW, Ellis H: The effect of parenteral nutrition on the healing of abdominal wall and colonic anastomoses in protein-malnourished rats. *Surgery* 1990; 107(4): 449-54

YAZIŐMA ADRESİ:

Dr.Yavuz KAYA

Merkez Efendi mah. İzmir-Bursa Sürat Yolu

YurtbaŐı Sitesi A Blok No:247 D:12

MANİSA