

Glutaminli ve Glutaminsiz Yemle Beslenen Peritonitli Ratlarda Peritonite Yanıttaki İmmun Parametrelerin Kıyaslanması

COMPARISON OF IMMUNE PARAMETERS IN RESPONSE TO PERITONITIS IN RATS FEED BY GLUTAMINE ENRICHED FORMULA AND RAT CHOW

Dr.Sadık YILDIRIM, Dr.Ali Burak ÇULHAOĞLU, Dr.Nuray ÇULHAOĞLU (*), Dr.Adil BAYKAN

Şişli Etfal Hastanesi, 1. Cerrahi Kliniği, Taksim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı (*), İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada deneysel peritonit oluşturulan sıçanlarda glutaminle zenginleştirilmiş formül ve sıçan yemi ile beslenenlerde immün yanıttaki farklılıkların kıyaslanması amaçlandı.

Durum Değerlendirmesi: Glutamin hızlı çoğalan enterosit ve lenfositlerin en önemli enerji substratıdır. Yoğun bakım hastaları ve stress altındaki hastalara konakçı immün yanıtını artırmak için enteral glutamin eklenmesi önerilmiştir. Ancak immün parametrelerin kantitatif kıyaslanması yapılmamıştır.

Yöntem:Yirmi adet Wistar albino tipi sıçan (230-350 gr) 'a genel anestezi altında laparotomi, gastrotomi yapılmış ve periton boşluğuna 10.000 koloni oluşturan ünite (cfu) E.Coli verilerek deneysel peritonit oluşturulmuştur. Bu sıçanlar iki gruba ayrılmış, gruplardan birine (Grup A) postoperatif 1. günden itibaren glutaminle zenginleştirilmiş (AlitraQ-Abbott) formül, diğerine (Grup B) ise sıçan yemi süspansiyonu gastrotomiden verilmiştir. Tüm sıçanlardan 2., 7. ve 13. gün kan örnekleri alınarak lökosit, C-Reaktif Protein (CRP), Kan üre nitrojeni (BUN), total protein, albumin, IgG, IgA ve IgM bakılmış ve kan kültürleri yapılmıştır. Aynı dönemlerde vücut ağırlıkları da ölçülmüştür. Postoperatif 13. günde öldürülen sıçanların ileum yıkantisından sekretuar IgA düzeyi belirlenmiş ve distal 5 cm'lik jejunum segmenti yıkanarak tartılmış ve histolojik olarak villus yapısını incelenmiştir.

Çıkarımlar: İki grup arasında araştırma süresi boyunca ağırlık bakımından farklılık gözlenmedi. Postoperatif 7. günde serum IgG düzeyi Grup A'da yüksek bulundu ($p < 0.05$), ancak 13. günde farklılık gözlenmedi. Bütün gruplarda serum IgM düzeyleri yüksek bulundu, gruplar arası anlamlı fark gözlenmedi. Serum IgA düzeyleri Grup A da 2 ve 7. günlerdeki ölçümde anlamlı olarak yüksekti, ancak 13. günde anlamlı farklılık tespit edilmedi. İleum mukoza yıkantisından bakılan sekretuar IgA düzeyi Grup A da anlamlı olarak yüksek bulundu. İzole ileum ağırlığı da Grup A 'da anlamlı ölçüde yüksekti. Lökosit, CRP ve serum proteinleri bakımından gruplar arası fark gözlenmedi.

Sonuçlar: Glutaminle zenginleştirilmiş formülle beslenen sıçanlarda postoperatif 7. günde serum IgG ve IgA yüksek bulundu. Bakteri translokasyonunu azalttığı ve endotoksin salınımını önlediği bilinen sekretuar IgA'nın glutaminle beslenen sıçanlarda, sıçan yemi ile beslenenlere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir. Yine glutaminle beslenenlerde enterosit proliferasyonunun artmasına bağlı olarak izole ileum ağırlığı artmıştır. Çalışmamız glutaminin önemli bir immunonutrient olduğunu ima etmektedir.

Anahtar kelimeler: Glutamin, peritonit, immün cevap

SUMMARY

Glutamine is a major fuel for rapidly growing enterocytes and lymphocytes. In critical care patients and patients under stress, enteral glutamine supplements was recommended in order to enhance host immunity. Enteral feeding was demonstrated to be superior in these patients. In this experimental

study immune parameters in response to peritonitis in rats fed by glutamine enriched formula and rat chow were compared.

Twenty Wistar rats (230-350 gr) were allocated in two groups; Group A, which were fed by Glutamine enriched diet (AlitraQ) and Group B which were fed by rodent chow suspension. All rats were operated for effecting tube gastroscopy and before closing abdominal wound 10.000 cfu/ml E.Coli suspension was given intraperitoneally. Enteral formula and rat chow suspension feeding started 2nd postoperative day. Body weight, white blood cell count (WBC) C-Reactive Protein (CRP), Blood urea nitrogen (BUN), total protein, albumin, IgG, IgA, IgM levels and blood culture of all rats were obtained on 2nd, 7th, and 13th postoperative day (POD). On 13th POD, ileal mucosal wash obtained for secretory IgA determination and 5 cm ileum weight were taken after sacrifice of rats and peritoneal swab obtained for culture. And results were compared.

No significant difference in body weight were observed between two groups, IgG levels were significantly high in group A on 7th POD ($p < 0.05$) but non-significant on 13th POD. Serum IgM levels were elevated in both groups but no difference noted. Serum IgA levels were significantly high in Group A on 2nd and 7th POD, but non-significant on 13th POD. Secretory IgA obtained from mucosal wash were lower in Group B than Group A ($p < 0.05$). Isolated ileum weight were higher in Group A than Group B ($p < 0.05$). No difference in serum protein and CRP levels noted.

Serum IgG and IgA levels of glutamine enriched formula group (group A) rats increased on 7th POD. Secretory IgA which is known to have significant role in preventing bacterial translocation and endotoxin release was significantly elevated in rats fed by glutamine enriched formula, isolated ileum weight increased in GEF group due to increased proliferation. Peritoneal swabs were positive for E.Coli in all rats in both groups. This study demonstrates that glutamine is an important immunonutrient.

Keywords: Glutamine, peritonitis, immune response

Glutamin intestinal mukoza ve diğer hızlı çoğalan hücrelerin, fibroblastların ve lenfositlerin önemli bir substratıdır (1,2,3). Glutamin intestinal mukozada trofik etki göstermektedir. Glutamin ile zenginleştirilmiş parenteral nutrisyon solüsyonları jejunum mukoza ağırlığının, nitrojen, DNA miktarını artırmakta, villöz atrofiyi önemli ölçüde azaltmaktadır (4,5,6). Katabolizmanın arttığı durumlarda ve iyileşme sürecinde diyet glutami eklenmesi fizyolojik fonksiyonların normale döndürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Glutamin'in koşullu esansiyel aminoasit sayılması gerektiği yolundaki hipotezin nedeni budur (7). Kan ve dokularda en fazla bulunan aminoasit olmasına karşın kritik hastalıklarda kan ve dokularda yoğunluğu belirgin biçimde azalmaktadır. Bu azalma endojen üretimden daha fazla tüketilmesine bağlıdır. Glutamin yoğunluğundaki azalma hastanın iyileşme ve ambulasyonuna kadar sürmektedir. Sıçanlarda standart parenteral nutrisyonla beslenme sırasında artan bakteriyel translokasyon, glutamin ilave edildiğinde azalmaktadır (8). Ancak başka araştırmacılar translokasyondaki bu azalmayı saptamadıklarını bildirmişlerdir (9). Glutamin'in hücre kültürlerinde mitojenlere karşı lenfosit cevabında rol aldığı (10) ve fagositoz sırasında makrofajların hücre membran stabilizasyonunu sağlayan

fosfolipid, sekretuar protein yapımı için mRNA sentezlenmesinde işlevi olduğu bildirilmiştir (11). Gastrointestinal immun sistem geniş ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Lenfositler Peyer plaklarında aktive olur, T-hücreleri mukoza epiteline gelerek lamina propria'ya ulaşırlar. Mukozadaki B-hücreleri IgA sentezler, bu da epitel hücrelerini aşarak lümeneye sekretuar IgA olarak salınır. Sekretuar IgA tükrük ve safrada da bulunmaktadır. Travma, cerrahi ve starvasyondaki görülen en önemli immun değişiklik IgA üretiminin ve miktarının azalmasıdır. Kudsk, enteral beslenen hayvanlarda sepsis'e direncin parenteral beslenenlere göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (12).

Bu çalışma laparotomi ile tüp gastrotomi ve deneysel peritonit oluşturulan sıçanlardan glutaminle zenginleştirilmiş besinle beslenenler ile sıçan yemiyle beslenenler arasında barsak yapısı bazı biyokimyasal ve immun parametrelerin karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yirmi outbred Wistar albino sıçanı'na eter anestezisi altında laparotomi yapılmış, mide ön yüzüne poliüretan 6F kateter Stamm yöntemi ile yerleştirilmiştir. Kateterin ucu subkutan tünelle boynun arkasından çıkarılmıştır. Karın boşluğuna 10.000 cfu/ml E.coli süspansiyonundan 1 ml

Tablo 1. DİYETLERİN İÇERİĞİ

	kcal/ml	KH	Protein	Nitrogen	Glutamine	Yağ	Fiber
Sıçan Yemi	3.24 ¹	377 ²	198 ²	32 ²	Yok	36 ²	16 ²
AlitraQ	1	165	52.5	8.4	14.2 ³	0	15.6

¹ 40% suspansiyon'un 1ml'si, ²40% suspansiyonun ²1L'sinde, ³serbest glutamine, KH:karbonhidrat

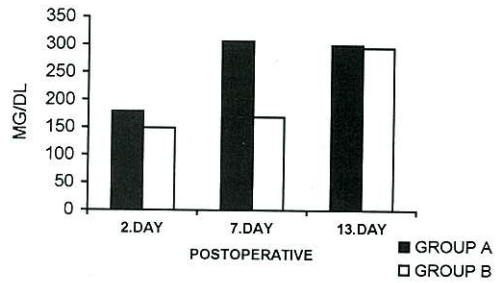
verilmiştir. Karın iki kat olarak kapatılmıştır. Sıçanlara postoperatif ilk 24 saat 70 ml %0.9 NaCl gastrostomiden verilmiştir. Postoperatif ikinci gün sıçanlar iki gruba ayrılmıştır: Grup A sıçanlarına (n = 10) postoperatif 2 günden itibaren 60 ml/gün glutaminle zenginleştirilmiş enteral formül (AlitraQ-Abbott) 60ml/gün olarak gastrostomiden verilmiştir, Grup B sıçanlarına günde 60 ml %33 lük sıçan yemi/serum fizyolojik suspansiyonu gastrostomiden verilmiştir (Tablo 1). Bu suspansiyonla günde 20 gr sıçan yemi (Herlan Teklad, Medison) verilmiş olmaktadır. Her iki grupta besleme 12 gün sürmüştür. Postoperatif 2., 7., ve 13. günlerde kuyruk veninden kan örnekleri alınarak lökosit, CRP, total protein, albumin, kan şekeri, üre, IgG, IgM, IgA düzeyleri belirlenmiş ve kan kültürleri yapılmıştır. Yine aynı dönemlerde vücut ağırlıkları kaydedilmiştir. Bütün sıçanlar postoperatif 13. günde sakrifiye edilmiş ve laparotomi yapılarak periton sıvısından kültür örneği alınmıştır. Bu laparotomi sırasında iliyoçekal birleşim yerinden itibaren 5 cm'lik bir ileum bölümü çıkarılarak 5 ml serum fizyolojik ile lumen yıkanmış ve bu yıkantıdan sekretuar IgA bakılmıştır. Daha sonra bu segment tartılmış ve histolojik inceleme için %10'luk formole yerleştirilmiştir. Hematoksilin/eosin ile boyanan örneklerde villus yapısı ve epitel kalınlığı ve mitoz incelenmiştir. İncelenen parametrelerde iki grup arasındaki farkın istatistiksel değerlendirilmesi Student-t testi ve iki yönlü ANOVA testi ile Epistat istatistik programı kullanılarak yapılmıştır.

SONUÇLAR

A ve B Grubu sıçanların preoperatif ağırlık ortalamaları sırası ile 249 ± 24 gr ve 265 ± 17 gr idi. Aradaki fark istatistiksel anlam taşımamaktadır. Postoperatif 13. gün heriki grupta anlamlı olarak ağırlık kaybı vardır (184 ± 35 ve 202 ± 24 ; $p < 0.05$, Student-t testi), ancak gruplar arası fark anlamlı değildir ($p > 0.05$). Serum albumin değerleri postoperatif 2. gün Grup A'da $2.9 \pm$

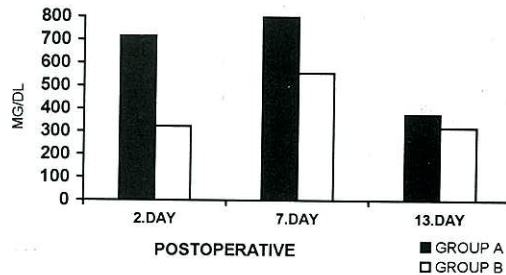
0.4 mg/dl, Grup B'de ise 2.68 ± 0.2 mgr/dl ($p > 0.05$), postoperatif 13.gün ise 2.6 ± 0.7 ve 2.2 ± 0.2 mg/dl ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Serum IgG düzeyleri postoperatif 7. gün iki grup arasında anlamlı fark göstermiş (306 ± 61.68 'e karşı 169.00 ± 26.85 , $p < 0.05$) ancak bu fark 13. gün gözlenmemiştir (299.00 ± 46.05 'e karşı 294.50 ± 27.33 , $p > 0.05$ (Şekil 1).



Şekil 1. Serum IgG düzeyleri

Serum IgA düzeyleri, postoperatif 2. gün Grup A da 717 ± 94.77 , Grup B'de 323.50 ($p < 0.001$), 7. gün 798.00 ± 56.13 ve 556.00 ± 36.27 ($p < 0.001$) bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Serum IgA düzeyleri

iki grup arasında 13. gün IgA düzeyleri bakımından fark yoktur. (375.00 ± 87 ve 318.00 ± 57.69 , $p > 0.05$). IgM düzeyleri bakımından iki grup arasında hiçbir dönemde anlamlı fark elde edilmedi. İleum'un 5 ml serum fizyolojik ile yıkanısından (postoperatif 13. gün) bakılan sekre-

Tablo 2a. HER İKİ GRUPTA GÖZLENEN PARAMETRELERİN ORTALAMA VE STANDART SAPMALARI

	A Grubu	B Grubu	A Grubu	B Grubu	A Grubu	B Grubu
Ağırlık	222.4±25	238.5±15	198.9±33	209.4±18	184.5±35	202.1±24
IgG	179.0±48	149.0±33	306.0±61	169.0±26	299.0±46	294.5±27
IgA	714.0±94	323.5±8	798.0±56	556.0±36	375.0±87	318.0±57
IgM	441.0±156	419.0±111	667.0±135	777.0±46	703.0±107	661.0±51
Sekretuar IgA İleum Ağırlığı					776.0±29 0.655±0.11	654.0±42 0.513±0.0

tuar IgA grup A da 776.00 ± 29.88 mg/dl, Grup B'de ise 654.00 ± 42.99 mg/dl bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2a ve b). Lökosit sayısı, üre, şeker ve CRP gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Kan kültürlerinde Grup A da 6, Grup B'de 7 sıçanda, periton sıvısında ise tüm sıçanlarda E.Coli üretilmiştir. Glutaminle beslenen grupta (Grup A)'da 5 cm ileum ağırlığı 0.655 ± 01 gr iken sıçan yemi ile beslenen grupta (Grup B)'de 0.513 ± 0.0 gr ölçüldü ($p < 0.05$). İleumun histolojik incelenmesi sırasında villus atrofisi Grup B 'de gözlenirken Grup A'da gözlenmemiştir, mukoza yüksekliği Grup A'da daha yüksektir (Resim1; a, b ve c).

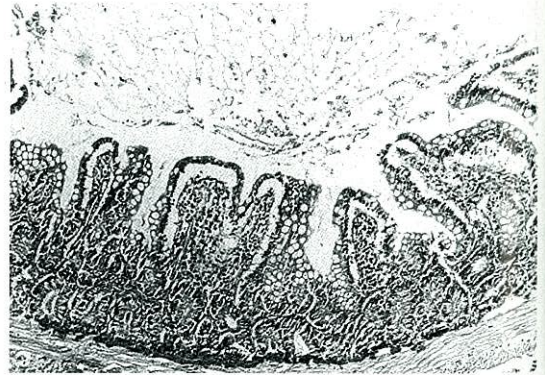
Tablo 2b. PARAMETRELERİN İSTATİSTİK KARŞILAŞTIRMA ÖZETİ

	2. Gün	7.Gün	13.Gün
	p		
Ağırlık	0.21	0.39	0.15
IgG	0.19	0.000	0.81
IgA	0.000	0.000	0.16
IgM	0.78	0.001	0.30
Sekretuar IgA İleum Ağırlığı			0.000
			0.002
	ANOVA		

TARTIŞMA

Glutamin vücutta normal koşullarda yeterli oranlarda sentezlendiğinden non-essansiyel aminoasit olarak bilinmektedir ve enterositlerin tercih ettiği bir substrattır (13). Katabolizmanın arttığı durumlarda gereksinim sentezi aştığından koşullu essansiyel aminoasit olarak kabul edilmektedir (14,15). Souba (16), katabolik durumlarda glutamin'in barsaklar için önemli birenerj kaynağı olduğunu göstermiştir. Cerrahi

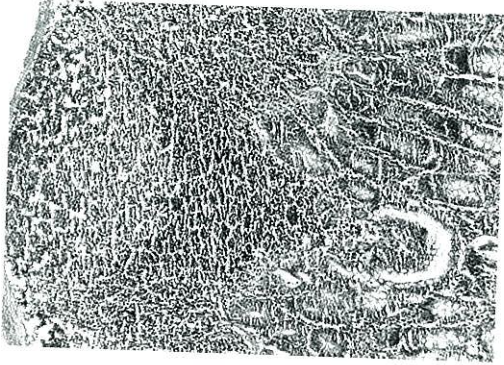
stress sırasında ve kritik hastalarda gereksinimin arttığı gösterilmiştir (17,18). Cerrahi hastalarına serbest glutamin günde 12-20 gr verildiğinde iskelet kaslarından glutamin kaybının azaldığı gözlenmiştir (19,20). Serbest glutamin, kullanılmakta olan parenteral nütrisyon sıvılarında stabilize olmadığından bu solüsyonlara konulmamaktadır. Sıçanların total parenteral sıvılarına glutamin eklendiğinde bakteri translokasyonunun azaldığı ve serum IgA düzeyinin normale yükseldiği, enterositlere bakteri yapışmasını azaldığı (8,21), mukoza yüksekliğinin arttığı (22) ve hepatik steatozu önlediği gösterilmiştir (23).



Resim 1a. Sıçanlarda normal ileum

Çalışmamızda enteral olarak glutaminden zengin formül ile beslenen ameliyat travması geçirmiş ve peritonit oluşturulmuş sıçanlarda serum IgA düzeyinin ilk hafta içinde glutaminsiz beslenen gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sekretuar IgA'nın ise 2 hafta sonra bu grupta yüksek bulunması glutamin'nin bir immunostimülasyon sağlamış olabileceği kanısı oluşturmuştur. Mukozal immun sistem, ekzokrin salgıların etkisi ile çalışarak humoral son ürünlerini, sekretuar immunglobulinleri (sekretuar IgA)

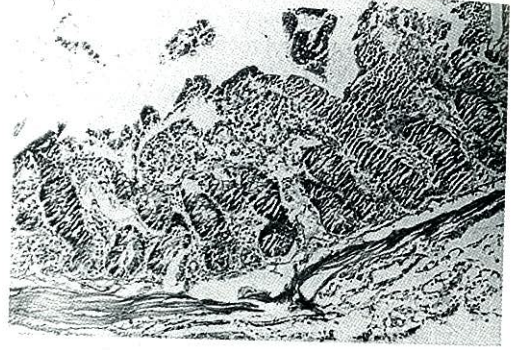
mukozal yüzeyleri sıvayan salgıların içine serbestler. Oluşum süreci içinde polimerik IgA salgılayan hücrelerle submukozada bulunan regülör T-Lenfositlerin üretilmesi, polimerik IgA'nın epitel hücrelerinin bazolateral bölümdeki reseptörler tarafından tanınması ve veziküller içinde apikal bölümden sekretuar IgA olarak transsellüler transportu yer almaktadır (26,27,28,29). İnsanda mukozal yüzey alanı yaklaşık 400 m² olduğundan mukozal immun sistem tarafından sekretuar IgA üretimi vücut immunitesinin en geniş komponentini temsil etmektedir (30,31).



Resim 1b. Grup B'de villus atrofi

Glutamin'in parenteral nütrisyon yerine gastrointestinal traktüsten verilmesinin kritik hastalarda daha fazla önem taşıdığı bildirilmektedir. Septik cevabın erken dönemlerinde ince barsak fırçası kenarlarından glutamin transportu artarken kanın barsaktan glutamin ekstraksiyonunun azaldığı gösterilmiştir (24). Çalışmamızda IgM düzeylerinde gruplararası farklılık görülmemiş, IgG düzeyleri de 7 gün yüksek anlamlı farklılık gösterirken 2. ve 13. günlerde önemli farklılık görülmemiştir. Total kalorininin %8'i kadar glutaminle zenginleştirilmiş diyet uygun miktar ve oranlarda karbonhidrat ve protein içermediğinde bozulmuş metabolik durum ve nütrisyonu düzeltmediği gözlenmiştir (25). Çalışmamızda da serum total protein, albumin düzeyleri bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir. İntestinal yüzey, toplam mukozal yüzeylerin önemli bir bölümünü oluşturduğundan intestinal kitlenin immun yeterlilik için gerekli minimum'un altına düşmesi özellikle parenteral beslenen kritik hastalarda önemli bir sorundur (32). Glutaminle zenginleştirilmiş formülle beslenen grupta intestinal kitle anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Histolojik olarak da bu kitle,

proliferasyonun artmış olması, mukoza yüksekliğinin artması ve villusların artması ile paraleldir.



Resim 1c. Grup A'da viluslar artmış, mukoza kalınlaşmış ve lenf folikülleri belirginleşmiştir.

Glutaminle zenginleştirilmiş formülle beslenen yoğun bakım hastalarında sepsis riskinin az olması intestinal translokasyonun azalmasına bağlanmıştır (32). Ancak Sirvent (33) bu durumu intestinal kitle azalmasına bağlı olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada septik sıçanların yüksek konsantrasyonda glutamin içeren formülle beslendiğinde IgA, sekretuar IgA, ileum kitlesinde glutamin içermeyen sıçan yemi ile beslenenlere göre anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç glutamin'in değerli bir immunonutrient olduğunu savunan tezleri desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Mandel LJ: Metabolic substrates, cellular energy production and regulation of proximal tubular transport. *Anne Rev Physiolog* 1985, 47:85.
2. Zeilke RH, Ozand PT, Tildon JT, et al: Reciprocal regulation of glucose and glutamine regulation by cultured human diploid fibroblasts. *J Cell Physiol* 1978, 95:41.
3. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi M: Glutamine in lymphocytes: Its biochemical physiological and clinical importance. *QJ Exp Physiol* 1985, 70:473.
4. Grant JP, Snyder PJ: Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. *J Surg Res* 1988, 44:506.
5. Ko Tc, Beauchamp RD, Townsend CM, Thompson JC: Glutamine is essential for epidermal growth factor stimulated intestinal cell proliferation. *Surgery* 1993, 114 (2):147-153.
6. Hwang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ: Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surg Forum* 1986, 38:56.
7. Lacey J, Wilmore DW: Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nur Rev* 1990, 48:297.

8. Burke DJ, Alverdy JC, Aoye E: Glutamine-supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg* 1989, 124:1396.
9. Xu D, Qi L, Thistrup C, Berg R, Deitch EA: Elemental diet induced bacterial translocation and immunosuppression is not reversed by glutamine. *J Trauma* 1993, 35:6,821-824.
10. Taudou G, Wiart J, Panijel J: Influence of amino acid deficiency and t-RNA aminoacylation on DNA synthesis and DNA polymerase activity during the secondary immune response in vitro. *Mol Immunol* 1983, 20:255.
11. Alverdy JC, Aoye E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation of the gut, *Surgery* 1988, 104:185-190.
12. Kudsk KA, Carpenter G, Petersen S: Effect of enteral and parenteral feeding in malnourished rats with E. Coli-hemoglobin adjuvant peritonitis. *J Surg Res* 1981, 31:105-110.
13. Rose WC: Amino acid requirements of man. *Fed Proc* 1949, 8:546-552.
14. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST: The Gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988, 94:342-350.
15. Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW: Intestinal glutamine metabolism by intestinal tract. *JPEN* 1985, 9:608-617.
16. Souba WW: The metabolic role of the gut in the systemic response to injury. *Adv Trauma* 1987, 2:269.
17. Kapadia CR, Muhlbacher F, Smith RJ: Alterations in glutamine metabolism in response to operative stress and food deprivation. *Surg Forum*, 1982, 33:19-21.
18. Herskowitz K, Souba WW: Intestinal glutamine metabolism during critical illness: A surgical perspective. *Nutrition*, 1990; 6:199-206.
19. Hammarquist F, Wernerman J, Ali R: Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989, 209:455-461.
20. Steble P, Mertes N, Puchatein C: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989, 1:231-233.
21. Dugan ME, McBurney MI: Luminal glutamine perfusion alters endotoxin-related changes in ileal permeability of the piglet. *J Parenter Enteral Nutr* 1995, 19:83-87.
22. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA: The role of glutamine in maintaining healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990, 48:383.
23. Li S, Nussbaum MS, McFadden DW: Addition of L-glutamine to total parenteral nutrition and its effects on portal insulin and glucagon, and the development of hepatic steatosis in rats. *J Surg Res* 1990, 48:421.
24. Dudrick PS, Salloum RM, Copeland EM: The early response of the jejunal brush border glutamine transporter to endotoxemia. *J Surg Res* 1992, 52:372-377.
25. Innoue S, Trocki O, Edwards L: Is glutamine beneficial in postburn nutritional support? *Curr Surg* 1988, 45:110-113.
26. Bjerke K, Brandtzaeg P: Terminally differentiated human intestinal B-cells. IgA and IgG subclass-producing immunocytes in the distal ileum, including Peyer's patches, compared with lymph nodes and palatine tonsils. *Scand J Immunol* 1990, 32:61-67.
27. Cebra JJ, Kamat R, Gearhart P: The secretory IGA system of the gut. In: *Immunology of the gut*, Ciba foundation Symposium. Amsterdam, Elsevier/Excerpta Medica/North Holland 1977, p:4.
28. Heremans JF: Immunoglobulin A. In Sela M (ed), *New York: The Antigens, Vol 2. Academic Press*, 1974, 365.
29. Mestecky J, Kulhavy R, Wright GP: Studies on human secretory immunoglobulin A. VI. Cyanogen bromide cleavage. *J. Immunol* 1974, 113:404.
30. Conley ME, Delacroix DL: Intravascular and mucosal immunoglobulin A. Two separate but related systems of immune defence? *Ann Intern Med* 1987, 106:892.
31. Mestecky J, Russel MW, Jackson S: The human IGA system: A reassessment. *Clin Immunol Immunophol* 1986, 40:105.
32. Dudrick PS, Souba WW: The role of glutamine in nutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 1991, 7:306-311.
33. Sirvent RLZ, Hansbrough JF, Ohara MM, Asaro MR, Nyhan MD: Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber and glutamine enriched formulas. *Critical Care Med*, 22:4,690-696.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Sadık YILDIRIM

Yazıcıbaşı Sok 11/13,

81040 Feneryolu, İSTANBUL