



T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

TRAKEOTOMİ SONRASI GLUTAMİNİN
TRAKEA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE NUR BELADA

DANIŞMAN: PROF. DR. ONUR ÖZLÜ

DÜZCE 2015

ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerinin yanı sıra tecrübelerinden büyük kazanç sağladığım ve yetişmemde sonsuz emekleri olan değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Onur Özlü, Sayın Prof.Dr. Yavuz Demiraran, Sayın Doç.Dr. Abdulkadir İskender, Sayın Yrd.Doç.Dr. Gülbin Yalçın Sezen, Sayın Yrd.Doç.Dr. İlknur Suidiye Şeker, Sayın Yrd.Doç.Dr. Ertay Boran ve Sayın Uzm.Dr. İbrahim Karagöz'e, tez çalışmamda beni yönlendiren, her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof.Dr. Onur Özlü'ye en içten saygılarımı sunar ve teşekkür ederim.

Deneysel çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi sorumlu yöneticisi veteriner hekim Sayın Ayhan Çetinkaya'ya, patolojik verileri değerlendiren Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat Oktay ve Asistan Dr.Feyza Başar'a, istatistiksel verileri değerlendiren Sayın Prof.Dr. Handan Ankaralı' ya çok teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Birlikte uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan ve klinik çalışanı arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren cefakar anne ve babama, hayatıma girdiği andan itibaren sonsuz sevgi ve şefkatini hep hissettiğim, her zaman tüm desteğiyle beni cesaretlendiren sevgili eşim Abdullah Belada'ya, dünyaya gelişiyle ailemize kattığı sonsuz neşe ve anlamla hayatımızı renklendiren canım kızım Betül Rana'ya en içten saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sıçanlarda deneysel trakeotomi sonrası doku onarıcı ve immun sistemi destekleyici özelliği olan glutaminin enteral uygulanarak trakea iyileşmesine etkisi araştırıldı.

Materyal Metod: Çalışmamız 15 Eylül 2014 ile 2 Ekim 2014 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hayvan Üretme ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda 30 adet sıçan kullanıldı. Üç grup oluşturuldu. Birinci gruba trakeotomi öncesi 5 gün ve sonrası 5 gün enteral 1 gr/kg/gün glutamin uygulandı. İkinci gruba trakeotomi sonrası enteral 5 gün 1 gr/kg/gün glutamin uygulandı. Üçüncü gruba trakeotomi sonrası enteral 5 gün 1 gr/kg/gün serum fizyolojik uygulandı.

Sıçanlardan birinci gruba glutamin uygulandıktan sonra 5. gün trakeotomi açılıp 5 gün daha glutamin uygulandı ve 10. gün sakrifiye edilip trakeaları çıkarıldı. İkinci gruba trakeotomi sonrası 5 gün glutamin uygulandı. Üçüncü gruba trakeotomi sonrası 5 gün serum fizyolojik uygulandı. İkinci ve 3. grup 5. gün sakrifiye edilip trakeaları çıkarıldı. Alınan materyaller histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak epitel rejenerasyonu, enflamasyon, anjiogenez ve fibrozis değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmanın sonunda histopatolojik olarak incelenen bütün parametreler Grup 1 ve 2 de Grup 3' e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak Grup 1 ile Grup 2 arasında histopatolojik değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Glutaminin trakeotomi sonrası trakea iyileşme süresini kısaltarak değerlendirilen histopatolojik veriler açısından olumlu katkısı olduğu görülmüştür. Ancak glutaminin preoperatif uygulanması ile postoperatif uygulanması arasında iyileşme süresi ve histopatolojik veriler açısından fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Glutamin, trakeotomi, trakea iyileşmesi

SUMMARY

Aim: In our study, we researched tissue regeneration and immune supportive effects of Glutamine on tracheal healing of experimentally tracheotomised rats.

Material and Methods: Our study was performed in Abant İzzet Baysal University Faculty of medicine Animal Production and Research Facility Laboratories among 15th September to 2nd October 2014. Thirty rats were used in the study.

Three groups were planned. First group was exposed to enteral glutamine with 1gr/kg/day dose from five days before to five days after tracheotomy operation. Second group was exposed to enteral glutamine with 1gr/kg/day dose for five days after tracheotomy operation. Third group was exposed to enteral saline with the same duration and dose with the second group. For the first group, after enteral glutamine exposure for five days tracheotomy was performed to each rat in the group. Then glutamine exposure was continued for five days.

After 10 days of exposure, the rats were sacrificed and their tracheae were taken out. The second group was exposed to glutamine with the same dose but after the tracheal operations. The third group was exposed to normal Saline for same time and dose with the second group. Both of the groups were sacrificed at the end of fifth day and their tracheae were also taken out.

The specimens, taken from the groups, were examined histologically and pathological findings of epithelial regeneration, inflammation, angiogenesis and fibrosis were recorded.

Results : At the end of study, all of examined histopathological findings were found statistically significant in the first group according to the second and the third ones. But these parameters were not found statistically significant between the first and the second group. In our study, glutamine was found positively effective in decreasing the healing period and better histopathological results of trachea after tracheotomy operation.

Keywords: Glutamine, tracheotomy, tracheal healing

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil1. Larinks embriyolojisi
- Şekil2. Solunum divertikülü gelişim evreleri
- Şekil3. Elektif trakeotomi açılma şekli
- Şekil4. Krikotirotomi açılma şekli
- Şekil5. Perkütan trakeotomi temel teknikleri
- Şekil6. Trakeya iğne ile girilip iğnenin çıkarılması
- Şekil7. Forseps ile kanülün yerleştirilmesi
- Şekil8. Trakeoskop eşliğinde iğne ile girilmesi
- Şekil9. Özel kanülün yerleştirilip rotasyon yapılması
- Şekil10. Kanülün sabitlemesi
- Şekil11. Vida şeklinde dilatatör
- Şekil12. Fiberoptik bronkoskop ile gözlenip katater sokulması
- Şekil13. Pediatrik trakeotomi tekniği
- Şekil14. Glutaminin kimyasal formülü
- Şekil15. Sıçanın operasyon öncesi hazırlığı
- Şekil16. Sıçan boynuna insizyon yapılmış hali
- Şekil17. Trakeanın orta hatta bulunmuş hali
- Şekil18. İkinci ve 4. trakeal halkalar arasında trakeotomi yapılma şekli
- Şekil19. İkinci ve 4. trakeal halkalar arasında trakeotomi açılmış hali
- Şekil20. Boyun orta hattın sütüre edilmiş hali
- Şekil21. Birinci ve 7. trakeal halkaların da dahil edilerek çıkarılma şekli
- Şekli22. Trakeanın çıkarılmış hali
- Şekil23. Grup 3 patolojik fotoğrafı
- Şekil24. Grup 2 patolojik fotoğrafı
- Şekil25. Grup 2 patolojik fotoğrafı
- Şekil26. Grup 1 patolojik fotoğrafı
- Şekil27. Grup 1 patolojik fotoğrafı

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

- Tablo1. Trakeotomi komplikasyonları
- Tablo2. Patolojik verilerin istatistiksel analizi
- Grafik1. Fibrozisin yüzde dağılımı
- Grafik2. Anjiogenezin yüzde dağılımı
- Grafik3. Enflamasyonun yüzde dağılımı
- Grafik4. Epitel rejenerasyonun yüzde dağılımı
- Grafik5. Fibrozisin istatistiksel görünümü
- Grafik6. Enflamasyonun istatistiksel görünümü
- Grafik7. Anjiogenezin istatistiksel görünümü
- Grafik8. Epitel rejenerasyonunun istatistiksel görünümü

İÇİNDEKİLER

SAYFALAR

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	v
İÇİNDEKİLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İnsan Larinks ve Trakea Embriyolojisi	3
2.2 Larinks ve Trakea Anatomisi	5
2.3 Sıçan Trakea Anatomisi ve Histolojisi	6
2.4 Trakeotomi Tarihçesi	5
2.5 Trakeotomi Endikasyonları	6
2.6 Trakeotomi Zamanlaması	7
2.7 Trakeotomi Teknikleri	7
2.7.1 Elektif Trakeotomi	8
2.7.2 Acil Trakeotomi	9
2.7.3 Krikotirotomi	9
2.7.4 Perkütan Dilatasyonel Trakeotomi	10
2.7.5 Pediatrik Trakeotomi	16
2.8 Trakeotomi Kontrendikasyonları	17
2.9 Trakeotomi Komplikasyonları	17
2.8 Yara İyileşmesi	19
2.10 Glutaminin Özellikleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Patolojik Bulgular	29
3.2 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Trakeotomi üst solunum yolu tıkanıklıklarında ve mekanik ventilatör desteğinin uzun süreceği veya sonlandırılmayacağı hastalarda sıklıkla uygulanan bir işlemdir (1). Trakeotomi sonrası stenoz, enfeksiyon, fistül, kanama gibi komplikasyon riskleri bulunmaktadır (2). Uzun süre hastanede yatan hastalarda trakeotomi sonrası komplikasyon riskleri ciddi şekilde artmaktadır. Trakeotomi sonrası komplikasyonları azaltmak amacıyla birçok madde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada trakeotomi sonrası mitomycin-C nin kollajen sentezi ve yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Mitomycin-C kollajen sentezini artırmış ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi bulunmuştur (3). Diğer bir çalışmada trakea cerrahisi sonrası tenoksikamin trakea iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmış ve tenoksikamin trakea cerrahisi sonrası fibroblast proliferasyonunu azaltarak ve epitel iyileşmesini artırarak iyileşmeye katkısı olduğu görülmüştür (4). Trakeal anastomoz sonrası triazolopyrimidine, nitrik oksit ve kortikosteroidin trakeal iyileşme üzerine etkisi araştırılmıştır. Kortikosteroidin trakeal iyileşme üzerine olumsuz etkisinin triazolopyrimidin ile düzeldiği sonucuna varılmıştır (5). Talas DÜ ve ark.'nın(6) yapmış olduğu bir çalışmada trakeal anastomoz sonrası kortikosteroid ve vitamin A' nın trakeal iyileşme üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda kortikosteroidin trakea iyileşmesini bozduğu ve vitamin A' nın kortikosteroidin bozduğu histopatolojik verileri anlamlı derecede düzelttiği görülmüştür.

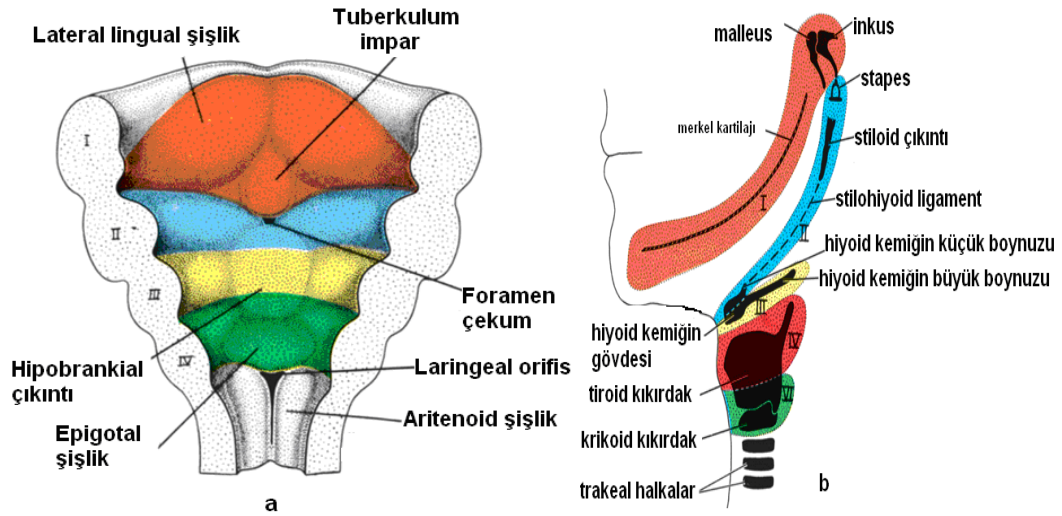
Glutamin vücutta bulunan yarı esansiyel bir aminoasit olup immun sistemin desteklenmesinde, yara iyileşmesinde etkisi bulunmaktadır (7,8). Glutaminin cerrahi üzerine etkisini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ağır cerrahi sonrası yoğun bakım hastalarında mortaliteyi azaltıcı etkisini araştıran çalışmalardan derleme yapılmış ve mortaliteyi azaltıcı özelliği bulunmuştur (9). Yanık hastalarının beslenmesinde glutaminin ve argininin yara iyileşmesine katkısı bulunmuştur (10). Bağırsak anastomozu yapılmış olan sıçanlarda glutaminin beslenmeye eklenmesi ile bağırsak anastomoz direncinin arttığı görülmüştür (11). Akciğer parankim hasarı oluşturulan sıçanlarda beslenmeye glutamin katkısının akciğer parankim iyileşmesine katkısı araştırılmıştır (12). Sıçanlarda parsiyel hepatektomi sonrası uygulanan oral glutaminin karaciğer hasarının iyileşmesine olumlu katkısı olduğu görülmüştür (13).

Yaptığımız makale taramasında glutaminin trakea iyileşmesine etkisini araştıran bir çalışma bulamadık. Bu çalışmamızda yoğun bakımda sık uygulanan bir işlem olan trakeotomi sonrası glutaminin trakea üzerinde iyileştirici özelliğini incelemeyi planlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

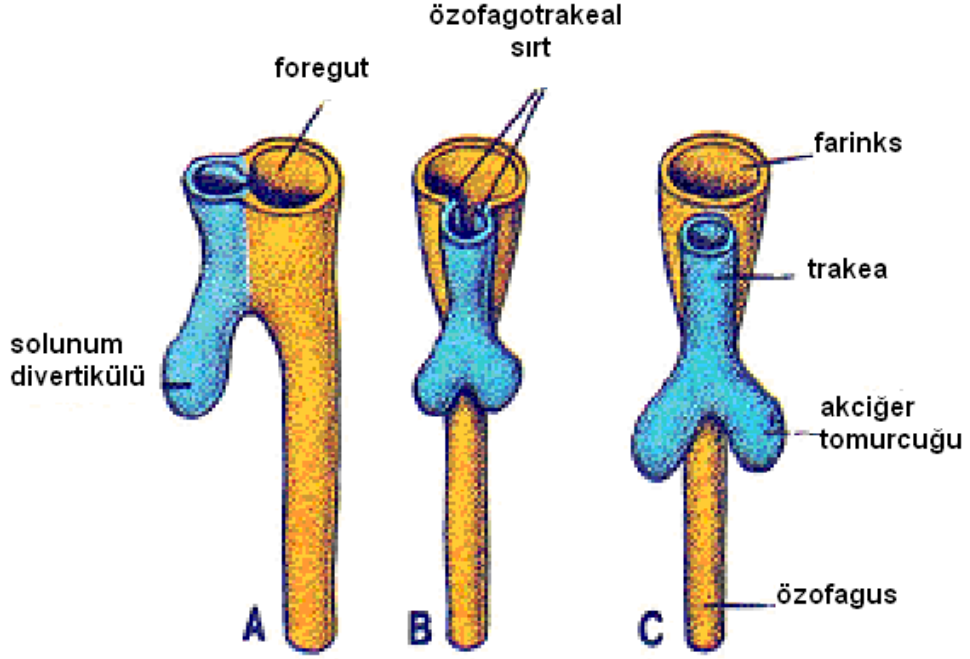
2.1 İnsan Larinks ve Trakea Embriyolojisi

Embriyoda 3. haftada gastrulasyon adı verilen 3 germ yaprağının (ektoderm, mezoderm, endoderm) oluşumu meydana gelir. Bu oluşumdan sonra doku ve organların farklılaşması başlar (14). Ektoderm germ yaprağından dış ortam ile ilişkili yapı ve organlar oluşur. Amniyon kesesini örten mezoderm yaprağına somatik veya pariyetal mezoderm, yolk kesesini örten mezoderm yaprağına splanknik veya viseral mezoderm tabakası adı verilir. Mezoderm germ tabakasından kas dokusu, kemik ve kıkırdak dokusu, vasküler sistem, ürogenital sistem (mesane hariç), dalak ve böbrek üstü bezi gelişir. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi, mesane epitel, tiroid ve paratiroid bezler, karaciğer ve pankreas parankimi, orta kulak boşluğu, östaki borusu endoderm germ tabakasından oluşmaktadır. Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken solunum divertikülü (akciğer tomurcuğu) önbağırsağın ventral duvarından çıkıntı halinde belirir. Larinks, trakea ve bronşları döşeyen epitel endodermal kökenlidir. Trakea ve akciğerin kıkırdak ve kas yapıları splanknik mezoderm kökenlidir. Larinks döşeyen epitel endodermal, kıkırdak ve kaslar dördüncü ve altıncı faringeal arkus mezenşimi kaynaklıdır. Mezenşimin proliferasyonu sonucu sagittal tarzdaki görünüm T şeklindeki bir açıklığa dönüşür (Şekil 1a). Ardından mezenşim dokusu tiroid, krikoid ve aritenoid kıkırdağa dönüştüğünde karakteristik görünüm oluşur. Vakuolizasyon ve rekanalizasyonun ardından laringeal ventriküller oluşur (Şekil 1b).



Şekil 1 a, b. Larinks embriyolojisi

Başlangıçta solunum divertikülü, ön bağırsakla ilişki içerisinde (Şekil 2a). Solunum divertikülü ön bağırsaktan ayrılışı sırasında trakeayı ve bronşial tomurcuk denen iki lateral çıkıntıyı oluşturur (Şekil 2b). Beşinci haftanın başında sağ ve sol bronşları oluşturmak üzere büyürler (Şekil 2c) (15).



Şekil 2. a,b,c. Solunum divertikülünün gelişim evreleri

2.2 Larinks ve Trakea Anatomisi

Trakea, larinks ve bronşlar arasında uzanıp krikoid kartilaj ile ana bronşlar arasında seyretmektedir (16). Trakea uzunluğu ortalama 10-13 cm'dir. Servikal ve torasik olmak üzere iki kısma ayrılır. Trakeanın servikal kısmı 6-7 cm, torasik kısmı 5-6 cm'dir. Trakeanın çapı erkekte 13-25 mm, kadınlarda 10-21 mm dir. Trakeanın ön 2/3 lük kısmı kıkırdak yapıda, arka 1/3 lük kısmı membranöz yapıda olup, membranöz kısımda transvers yerleşimli düz kaslar kasıldığı zaman öksürük refleksi oluşmaktadır .

Akciğere giren hava miktarı artması gerektiğinde bu kaslar gevşer ve trakea çapı artar. Trakeal fleksibilite yaşla azalır ve kalsifikasyon gelişebilmektedir. Tiroid istmusu trakeal 2. halkanın önünde yer almaktadır. Boynun hiperekstansiyonunda trakeanın %50'den fazlası servikal kısımda yer alır (17). Trakeanın servikal kısmının

arteriyel kanlanması inferior tiroid arter, torakal kısmının arteriyel kanlanması bronşial arter dalları, subklavyen arter, üst interkostal arter, internal torasik arter, innominat arter tarafından sağlanmaktadır. Damarlanma anterior kısımda dairesel, posterior kısımda lineer dağılmaktadır (18).

2.3 Sıçanlarda Trakea Anatomi ve Histolojisi

Sıçanlarda trakea 1. kartilajla bifurkasyon arasında 33 mm uzunluğundadır. Trakea C şeklindeki 24 kıkırdak halkadan meydana gelmiştir. C şeklindeki kıkırdak yapının posterioru düz kaslarla kapalı olup trakeayı daraltmaktadır. Trakeanın çapı 3 mm olup, duvar kalınlığı 1mm' dir. Kıkırdak tabakası hyalin kıkırdak tarafından oluşturulmaktadır. Trakea iç yüzü solunum epitel tabakası, silyalı epitel tabakasıyla döşelidir. Goblet hücreleri ve bazal hücrelerde beraberinde bulunmaktadır (19).

2.4 Trakeotomi Tarihçesi

Trakeotominin eski Mısır döneminden (M.Ö 3500 yılından) itibaren yapıldığı bilinmesine rağmen, ilk elektif trakeotomi M.Ö 100. yılda Bitinya krallığında (milattan önce 2000 ile milattan önce 70 yılları arasında bugünkü Bursa, Kocaeli, Sakarya, Bilecik, İzmit, Düzce, Yalova, Bolu, Kastamonu, Bartın, Zonguldak illerinin bulunduğu bölgede kurulmuş olan krallık) yapıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır (20). Chevalier Jackson 1909 yılında bugün uygulanan cerrahi trakeotomi tekniğini tarif etmiştir (21). Trakeotomi uzun dönem yabancı cisim aspirasyonu, travma ve üst solunum yolu tıkanıklıklarında kullanılmaktaydı. Endotrakeal entübasyon trakeotomi aciliyetini azaltmıştır. Difterinin kontrol altına alınması, üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı ile trakeotominin çoğunu elektif hale getirmiştir. Steril aspirasyonun 1960' lardan itibaren uygulanmasıyla birlikte, trakeotomi endikasyonları genişlemiştir (20). Yatak başında cerrahi trakeotomiye alternatif olarak geliştirilen, daha kısa sürede, basit ve daha az komplikasyonla yapılan perkütan dilatasyonel trakeotomi ilk kez 1957 yılında Shelden CH ve ark.(22, 23) tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra Toy FJ ve Weinstein JD, Seldinger'in arteriyel kateterizasyonda kullandığı kılavuz tel yöntemi ile perkütan trakeotomi denemileridir (22, 24). Ciaglia ve arkadaşları (25) 1985

yılında perkütan trakeotomiye geliştirmiş ve ticari kit olarak üretilmesi ile birlikte, son 17 yıldır yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.5 Trakeotomi Endikasyonları

Trakeotomi, hava yolu temini için trakeanın ön duvarında delik açılan cerrahi bir işlemdir. Bu cerrahi, genellikle geçicidir ve hasta obstrükte olmayan üst hava yollarından yeniden soluk aldığında açıklık kapatılabilir. Trakeostomi ise cerrahi olarak boyundaki cilt ile trakeal mukoza arasında devamlılık oluşturacak şekilde bir açıklık oluşturulmasıdır. Bu girişim sıklıkla kalıcıdır (26).

“The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery” trakeotominin klinik endikasyonlarını aşağıdaki gibi belirlemiştir. Endikasyonlarda bir veya daha fazlası gerekir(27);

- Üst hava yolu obstrüksiyonu
- Stridor
- Hava açlığı
- İnterkostal çekilmeler
- Dökümanite edilmiş arteriyel desatürasyon ile birlikte olan obstrüktif uyku apnesi
- Bilateral vokal kord paralizisi
- Uzamış entübasyon
- Solunum yolu sekresyonlarının daha rahat temizlenmesi
- Aspirasyon
- Aşırı bronkopulmoner sekresyon
- Ventilasyon desteğinin kolaylaştırılması
- Entübe edilememe
- Baş boyun cerrahisi ve/veya travması olduğunda trakeotomi uygulanabilir.

Yoğun bakımda ise endotrakeal entübasyonu olan hastaların mekanik ventilatöre bağılılıkları uzayabilmektedir. Mekanik ventilatör desteği alan hastaların, hava yolunu korumak, ölü boşluğu azaltmak, entübasyon nedeniyle oluşabilecek komplikasyonları azaltmak, solunum sistemindeki sekresyonların daha kolay temizlenmesini sağlamak amacıyla trakeotomi uygulanmaktadır (28,29). Uzamış entübasyonun laringeal hasar, vokal kord paralizisi, glottik ve subglottik stenoz, enfeksiyöz komplikasyonlar, trakeal hasar (trakeomalazi, trakeal dilatasyon ve

trakeal stenoz) gibi komplikasyonları vardır. Uzamış endotrakeal entübasyona bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla gerçekleştirilen trakeotomi ile laringeal hasarı azaltmak, hemşirelik bakımını ve solunum yollarının aspirasyonunu kolaylaştırmak, güvenli hava yolunu sağlayarak hastanın mobilizasyonunu arttırmak, konuşmanın erkenden geri dönmesini sağlamak, ağızdan beslenmeyi kolaylaştırmak amaçlanmaktadır (30).

2.6 Trakeotomi Zamanlaması

Erken trakeotomi tanımlaması için ilk 48 saati, ilk beş günü, hatta 1-4 günü kabul edenler olduğu gibi; geç trakeotomi tanımı için 10. günü sınır olarak verip, 13-16. günleri, iki haftayı veya 21. günü kabul edenler mevcuttur (31). Yoğun bakıma yatan hasta oranı artmasıyla birlikte komplikasyon oranları da artmıştır. Trakeotomi ve entübasyona bağlı trakeal stenoz oranı %0,6-21 gibi geniş aralıkta bildirilmiştir (32). Entübasyon süresinin 10 günden fazla sürmesi halinde trakeal stenoz sıklığı %14 oranındadır (33). Çalışmalarda 2-5 gün entübasyonda %6 geri dönüşümlü, 6-10 gün entübasyonda %5 geri dönüşümsüz, 11-24 gün entübasyonda %12 geri dönüşümsüz hasar bildirilmiştir. Entübasyon süresi 10 günü geçtiğinde stenoz sıklığı çok artmaktadır (34). Entübasyon süresi 7-10 günü geçmesiyle ekstübasyon değerlendirilir ve başarısızlığında trakeotomi açılması önerilir. Diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, nörolojik problemleri olan hastalarda trakeotomi daha erken düşünülmelidir (35). Trakeotominin mekanik ventilasyon süresini kısalttığı, ventilatöre bağlı pnömoniye azalttığı, yoğun bakımdan taburculuğu hızlandırdığı düşünülmektedir. Hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı uzayacak ise görülen faydaları nedeniyle trakeotomi planlanmalıdır (36).

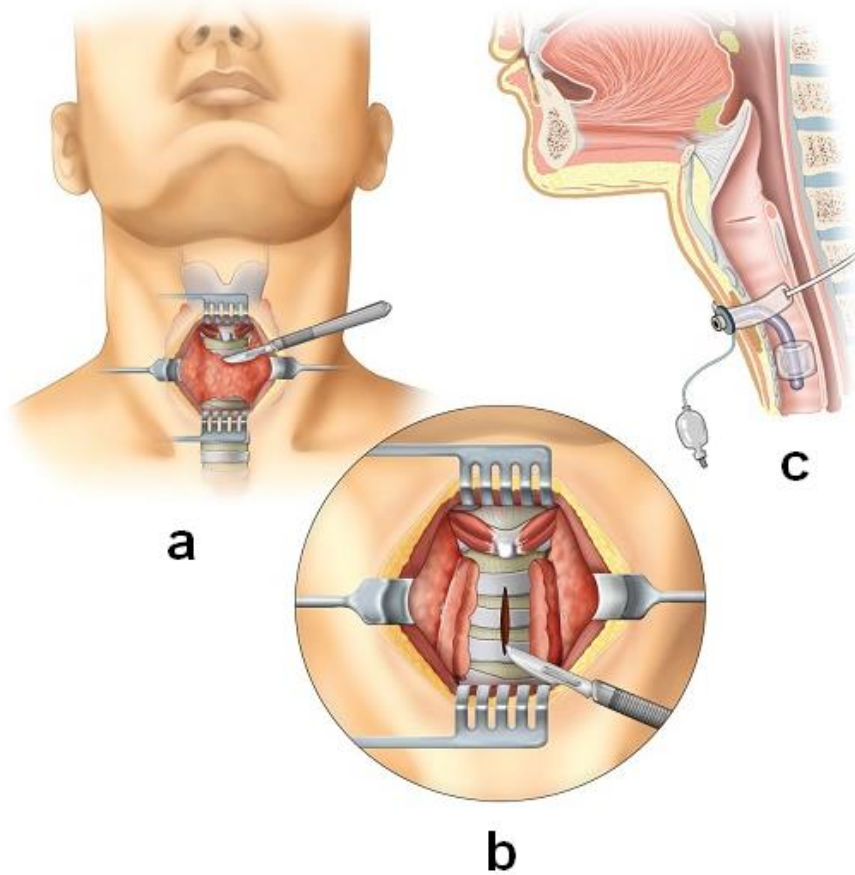
2.7 Trakeotomi Teknikleri

Trakeotomi tekniklerini beş başlık altında sınıflandırabiliriz (37):

- Elektif trakeotomi
- Acil trakeotomi
- Krikotirotomi
- Perkütan dilatasyonel trakeotomi
- Pediatrik trakeotomi

2.7.1 Elektif Trakeotomi

Trakeotomi genel anestezi altında veya lokal anestezi altında yapılabilir. Hasta supin pozisyonda baş ekstansiyona getirilerek sternum çentiğinin 2cm kadar üstünden orta hatta insizyon yapılır. Trakeotomi elektifse horizontal, acilse vertikal insizyon yapılır. Tiroid dokusu orta hatta görülene kadar strep kaslar (infrahiyoid kaslar) eleve edilir. Tiroid istmusu iki taraftan klemple tutularak kesilir ve 3-0 ipekle suture edilir. Trakea üzerindeki fasya fındık tampon ile belirlenir. Bu işlem yapıldığında trakea içerisine 1 ml %4' lük lidokain enjekte edilir. Üçüncü ve dördüncü trakeal halkalar üzerinden insizyon yapıp trakeadan küçük bir parça çıkarılarak bir pencere oluşturulur. Trakeotomi tüpü yerleştirilir. Yerinden oynamasını önlemek amacıyla trakea tüpü 3-0 ipek ile suture edilir (Şekil 3).



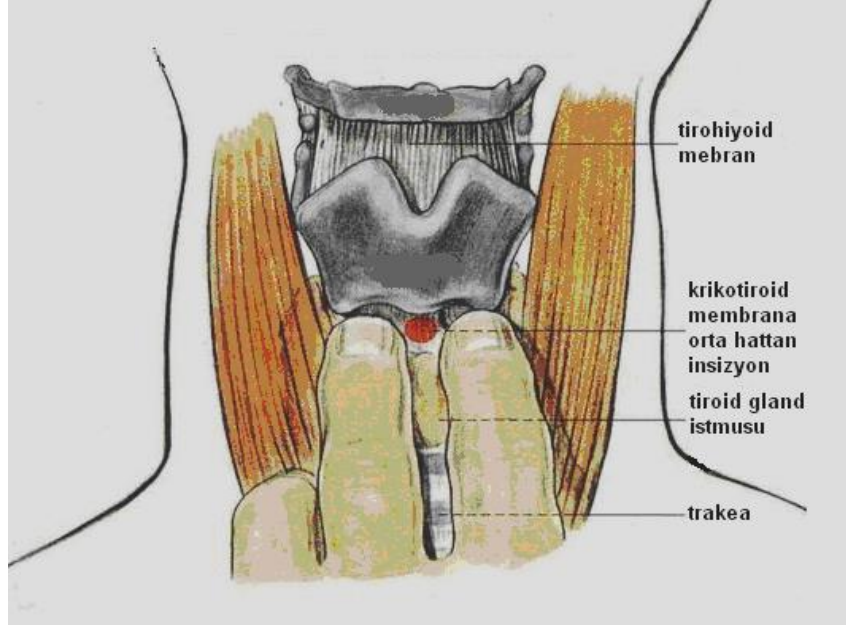
Şekil 3. Boyun orta hatta insizyon yapılmış hali (a), trakeal halkaların insizyon yapılmış şekli (b), trakeaya trakeotomi tüpü takılıp sabitlenmiş hali (c).

2.7.2 Acil Trakeotomi:

Anoksi 4 - 5 dakika içerisinde ölüme sebep olur. Bu nedenle acil trakeotomi 2 ile 3 dakika içerisinde açılmalıdır. Acil trakeotomi en iyi krikoid kıkırdaktan başlayıp aşağı doğru uzanan 3.75 cm'lik vertikal insizyon ile yapılır. Vertikal cilt insizyonu yapılmasının sebebi işlemin hızlı yapılması ve komşu organ yapılarına zarar verilmemesi içindir. Cilt, cilt altı dokular geçildikten sonra sol elin işaret parmağı ile krikoid kıkırdağın ark kısmı palpe edilerek, krikoid kıkırdağa insizyon yapılmaktan kaçınılır. İkinci ve üçüncü trakeal halkalardan insizyon yapılır. Sert ve kıvrılmayan endotrakeal tüp sıkıca yerleştirilir. Kanama trakeotomi açıldıktan sonra kontrol altına alınır. Eğer gerekli ise hasta uygun olur olmaz revizyon yapılmalıdır.

2.7.3 Krikotirotomi:

Birçok durumda krikotirotomi acil trakeotomiden daha çok tercih edilen bir yöntemdir. Asıl avantajı krikotiroid membranın cilt yüzeyine yakın olması ve bu nedenle daha az diseksiyon gerektirmesidir. Ana kısıtlaması subglottik larenks bölgesine hasar verme riskinin varlığıdır. Bu durum da krikotirotomi kanülünün uzun süre tutulması ile oluşur. Krikotirotomi rölatif olarak 12 yaş altı çocuklarda, larenks enfeksiyonu olanlarda, larenks travması olanlarda, işlem tümör içerisinde geçmeyi gerektiriyorsa kontrendikedir. Krikotiroid aralık hissedilip direkt olarak insizyon yapılır ve endotrakeal tüp yerleştirilir (Şekil 4).



Şekil 4. Krikotiroidotomi açılan bölge (krikotiroid membran)

Eğer 3 ile 5 günü geçecek cerrahi hava yolu gereksinimi varsa uzun dönem subglottik veya laringeal stenoz riskini önlemek için krikotirotomi ameliyathane şartlarında trakeotomiye dönüştürülmelidir. Trakeotomiye dönüştürülme esnasında krikoid ve tiroid kartilaj hasarı varsa o esnada düzeltilmelidir .

2.7.4 Perkütan dilatasyonel trakeotomi:

Perkütan dilatasyonel trakeotomi yoğun bakım ünitesinde endotrakeal entübasyonla mekanik ventilatöre bağlı olarak izlenen hastalar için konvansiyonel açık trakeotomiye alternatif olarak geliştirilmiştir. Perkütan trakeotominin endikasyonları cerrahi trakeotomiye benzerdir.

Öncelikle hastanın kanama parametreleri, trombosit sayısı değerlendirildikten sonra, uygulama öncesi sedatif, analjezik ve tercihen nöromusküler blokör ilaç verilir. Mekanik ventilatör kontrollü moda alınıp hastaya %100 FiO₂ ile oksijenizasyon sağlanır. Boyun ekstansiyona getirilerek kanama için elektrokoter ve bronkoskop hazır bulundurulur (38). İnsizyon alanı krikoid kıkırdağın 1 parmak altı veya sternal çentiğın 2 parmak üzerinden yapılır. İkinci trakeal halkanın altından trakeaya girilir. Venöz yapıların zedelenmemesi için insizyon vertikal yapılmalıdır (39). Lidokain %2 ve adrenalin kombinasyonu lokal anestezide kullanılır. Ponksiyon doğru yerden yapılmalıdır ve komplikasyon riskini azaltmak için bronkoskopi

kullanılabilir (40). Perkütan trakeotomi sırasında ultrasonografi ve bronkoskopi kullanımının işlemin daha güvenli yapılmasını sağladığı görülmüştür (20,30)

Perkütan Trakeotomi Teknikleri

- i. Çoklu Dilatasyon Metodu (“Ciaglia Tekniği”)**
- ii Tek Adımlı Dilatasyon Metodu (“Ciaglia Blue Rhino”)**
- iii Forseps Dialatasyon Metodu (“Griggs”)**
- iv. Fantoni Translaringeal Metodu**

Birçok trakeotomi tekniği tarif edilmiştir. Bunların en temel özelliği trakeanın açılmasından sonra kılavuz tel ile trakea lümeni içerisine girilmesidir (20,30) (Şekil 5).



Şekil 5 : Perkutan trakeotomi temel teknikleri

i. Çoklu Dilatasyon Metodu (“Ciaglia Tekniği”)

Bronkoskopi yardımıyla endotrakeal tüpün kafı vokal kordların arasında görülecek şekilde çekilir. İkinci ve 3. trakeal halkalar arasından cilt insizyonu yapıldıktan sonra serum fizyolojik olan enjektör ile trakeaya girilip hava aspire edilerek yer doğrulanır. İğne içerisinden J uçlu kılavuz tel sokulup iğne ucu çıkarılır. Kılavuz tel üzerinden katater geçirilir ve dilatasyonlar bunlar üzerinden yapılır.

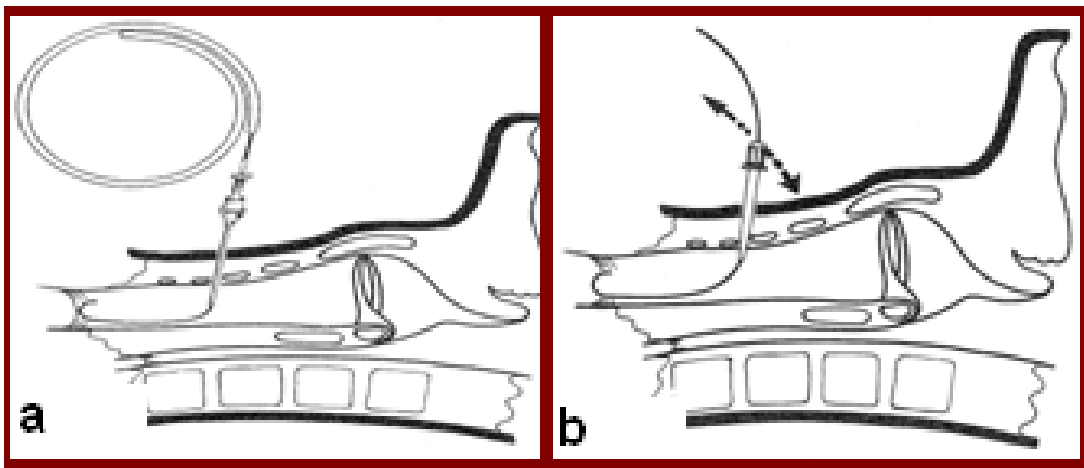
Dilatasyonlar 12F den başlanıp 36F dilatatöre (8 mm lik trakeotomi kanülünün geçeceği genişlik) kadar sırayla genişletilir. En son kılavuz tel ve yönlendirici katater üzerinden trakeotomi kanülü yerleştirilip balonu şişirilir (20)

ii. Tek Adımlı Dilatasyon Metodu (“Ciaglia Blue Rhino”)

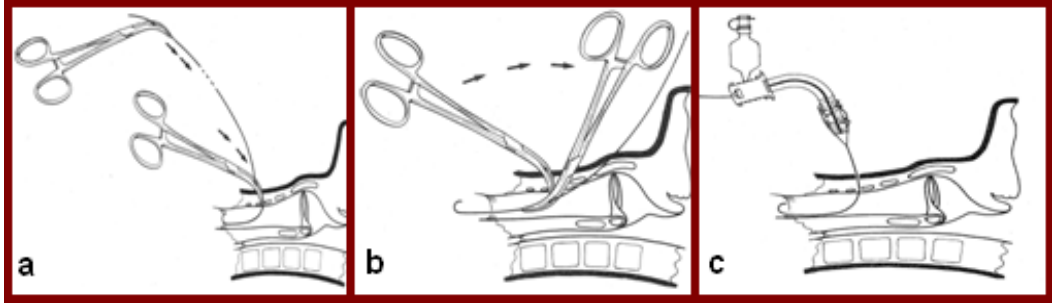
Burada çoklu dilatasyonda oluşabilecek posterior duvar hasarı, hipoksi, kanama gibi komplikasyonların azaltılması ve trakeotomi süresinin kısaltılması amaçlanmıştır. Sert lastikten yapılmış, fleksibl “blue rhino” adı verilen bu dilatatör, distile su ile ıslatılarak çoklu dilatasyon “Ciaglia” yöntemindeki inceden kalına dilatasyon yerine, kılavuz tel ve yönlendirici katater üzerinden tek seferde dilatasyon yapılmaktadır. Bu yöntemle girişim süresi çoklu dilatasyon yöntemine göre yaklaşık 6 dakika daha kısa sürmektedir (41).

iii. Forseps Dilatasyon Metodu (“Griggs”)

Bu yöntemde özel bir forseps olan “Howard Kelly” forsepsinden modifiye edilen alet kullanılmaktadır (42). Kılavuz telin yerleştirilmesine kadar “Ciaglia” yöntemiyle aynıdır (Şekil 6 a,b). Kılavuz telin üzerinden 8F dilatatör ile bölge genişletilir. Dilatatör çıkarıldıktan sonra forseps yardımıyla cilt, cilt altı ve trakea genişletilip 7.5 veya 8 numara trakeotomi tüpü trakeaya yerleştirilir (43) (Şekil 7 a,b,c).



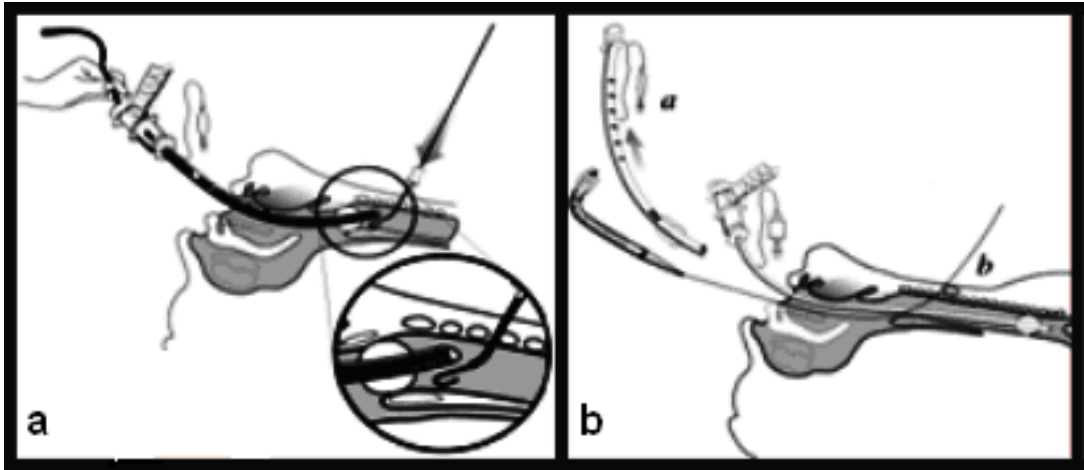
Şekil 6. Trakeaya iğne ile girilip kılavuz telin sokulması (a), iğnenin çıkarılması (b)



Şekil 7. Forsepsin klavuz tel üzerinden yerleştirilmesi (a), forseps ile cilt,cilt altı ve trakeanın dilatasyonu (b), trakeotomi tüpünün trakeaya yerleştirilmesi (c)

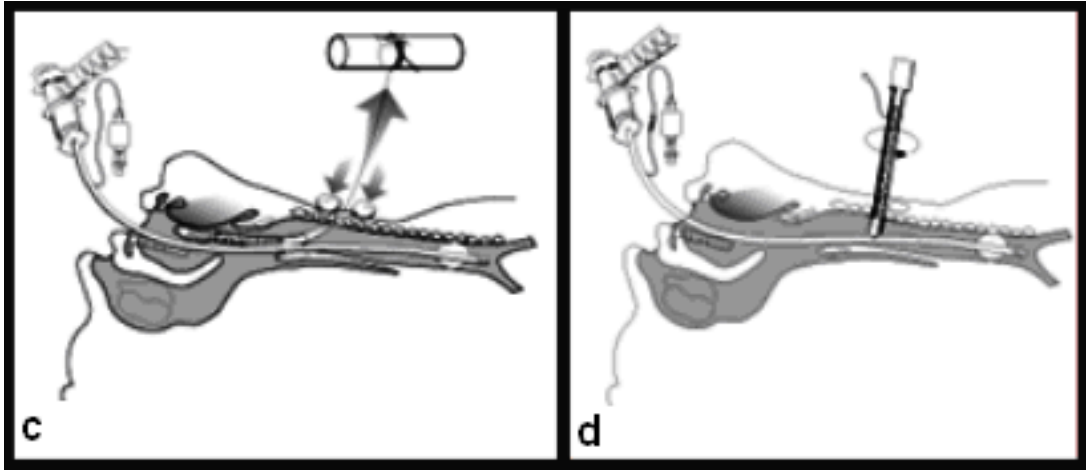
iv. Fantoni Translaringeal Metodu

Bu yöntemde rijit trakeoskop trakeaya yerleştirilip içerisinden fiberoptik bronkoskop geçirilir. Bronkoskop yardımıyla trakeoskop trakeotomi açılacak kıkırdaklar arası alana kadar ilerletilir. Trakeoskopun ucu dışarıdan palpe edilerek veya translüminasyon ile dışardan ışık görülerek iğnenin girileceği yer belirlenir. İğne içeriden sürekli kontrol edilerek dışarıdan girilip, 2-3 cm ilerletilir. İğne içerisine sokulan tel trakeoskopun ağız kısmına doğru ilerletilir ve tel trakeoskopun ağzından dışarı çıkartılır. Trakeoskopa iğne çıkartılır ve trakea alt 1/3 kısmına katater yerleştirilerek ventilasyon sağlanır. Telin üzerine özel trakeotomi kanülü yerleştirilir (Şekil 8).

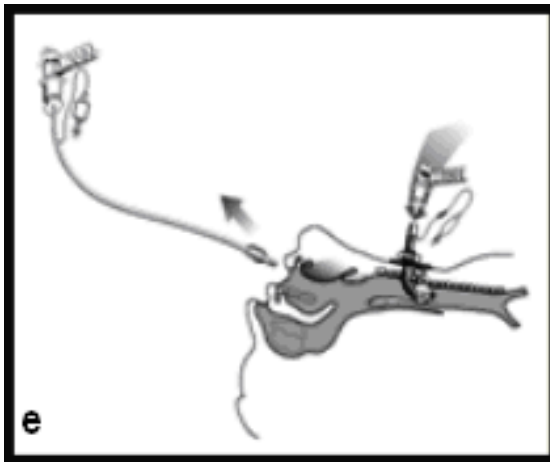


Şekil 8. trakeoskopun ucu palpe edilerek iğne ile girilmesi (a), trakeoskop ile iğne çıkarılıp özel kanülün tel ucuna yerleştirilmesi (b)

Boyun kısmından tel çekilerek özel trakeotomi kanülü içeriden dışarı çıkarılır. Teleskop adı verilen bir alet kanülün boyundaki ucundan içeri yerleştirilerek kanüle rotasyon yaptırılır (Şekil 9). Trakeaya uygun pozisyonda yerleştirilen kanülün kafi şişirilir ve sabitlenir (Şekil 10) (44). Bu yöntem kontrollü olduğu için çocuklarda ve anatomik olarak dışarıdan trakeotomi yerinin belirlenmesinin zor olduğu durumlarda kullanılmaktadır (20).



Şekil 9. özel kanülün trakea içerisinden dışarı çıkarılması (c), trakea dışına çıkarılan kanüle rotasyon yaptırılması(d).

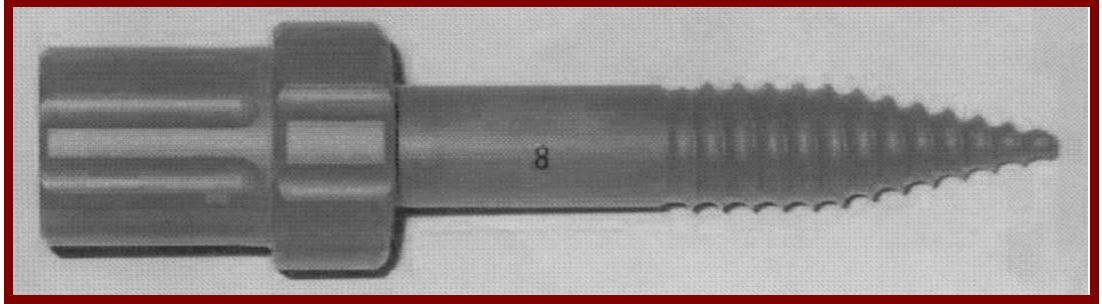


Şekil 10. ventilasyon amaçlı katater çıkarılıp kanül yerleştirilir ve sabitlenir

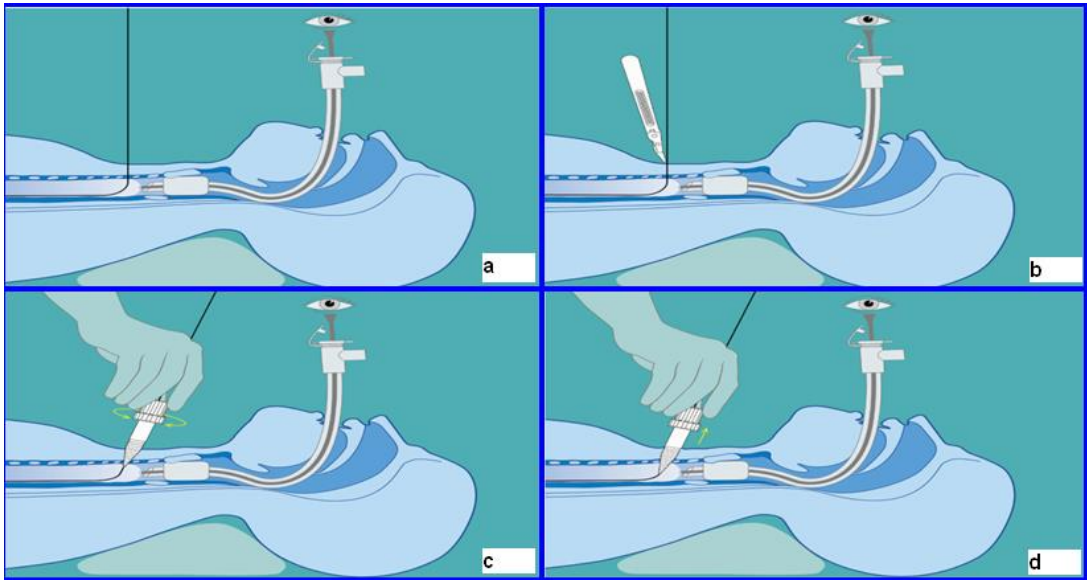
v.Kontrollü Rotasyon Metodu (“Percutwist”)

Bu yöntemde klavuz telin yerleştirilmesine kadar “Ciaglia” yöntemiyle aynıdır. Hidrofilik, suda aktive olan, ucu vida şeklindeki dilatatör (Şekil 11), klavuz

tel üzerinden saat yönünde çevrilerek, dilatatörün en geniş kısmı trakeaya girdikten sonra yine ters yönde çevrilerek çıkarılır (Şekil 12). Trakeotomi tüpü kılavuz tel üzerinden yerleştirilir (45).



Şekil 11. Ucu vida şeklindeki dilatatör



Şekil 12. Fiberoptik bronkoskop ile gözlenerek katater sokulur (a), bistüri ile cilt altı dokular açılır (b), dilatatör vida şeklinde çevrilerek trakeaya girilir (c), ters yönde çevrilerek trakeadan çıkarılır (d).

Perikütan Trakeotominin Kotrendikasyonları (46,47)

- Çocuklar (küçük ve hareketli hava yolu olduğu için)
- Acil trakeotomi gerektiği durumlarda
- Boyun ön kısmının anatomik problemlerinde
 - o Tiroidin büyük olması
 - o Krikoidin palpe edilememesi

- Kısa boyunlu ve obez olan hastalarda
- Spinal kord hasarı olan hastalarda
- Trakeotomi öyküsü olanlarda
- Düzeltilemeyen koagülopatilerde
- Deneyimsiz olanlarda

Perkütan trakeotominin cerrahi trakeotomi ile karşılaştırıldığında çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Avantajları:

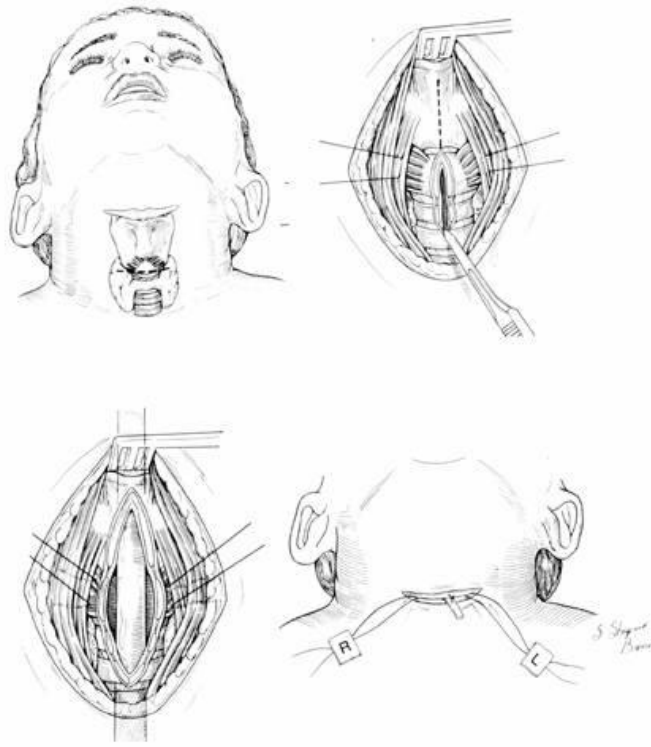
- Küçük cilt insizyonu
- Diseksiyon ve doku hasarında azalma
- Kanamada azalma
- Stoma infeksiyonunda azalma
- Trakeal problemlerde azalma
- Kozmetik deformitede azalma
- Yatak başı yapılabilmesi
- Ameliyathane gereksinimi olmadığı için transport riski ve masrafında azalma
- Kısa sürede açılabilmesi
- Kolay bir girişim olması
- Personele ve ekipmana gereksiniminin azalması
- Maliyetinin düşük olması
- Komplikasyon oranlarında azalma
- Cerrahi eğitimi olmayan insanlar tarafından da açılabilmesi

Dezavantajları:

- Trakeal laserasyon
- Trakeoözefageal fistül
- Paratrakeal yerleştirme
- Trakea ile innominat arter arasında fistül
- Semptomatik subglottik stenoz riski

2.7.5 Pediatrik Trakeotomi:

Çocuklarda kooperasyon sağlanamayacağı için genel anestezi uygulanmalıdır. Çocuklarda trakea yumuşak ve hareketli olduğu için çocuk hastalar perkütan trakeotominin kontrendikasyonları arasında yer almaktadır (48). Strep kaslar (infrahiyoid kaslar) geçildikten sonra 4. trakeal halkadan sütür geçirilir. Ardından 3-4-5. trakeal halkalardan insizyon yapılarak trakea açılır kanül yerleştirilerek sabitlenir (49) (Şekil 13).



Şekil 13. Pediatrik trakeotomi tekniği

2.8 Trakeotomi kontrendikasyonları

Trakeotominin çok az kontrendikasyonları vardır. Bunlar arasında trakeaya ulaşmayı engelleyen dev vasküler kitleler, stabil olmayan servikal vertebra kırıkları, ciddi kanama diyatezleri ve sepsis sayılabilir. Buna ek olarak mekanik ventilasyon gereken çocuklarda inspiratuar tepe basıncının 40 cm HO₂' yu aştığı durumlar sayılabilir. Yüksek inspiratuar tepe basıncı hava kaçağına, progresif trakeal dilatasyona, pnömotoraksa ve pnömomediastene yol açabilir (50). Acil trakeotominin kontrendikasyonu yoktur (51).

2.9 Trakeotomi komplikasyonları

Trakeotomi komplikasyonlarını intraoperatif, erken postoperatif, geç postoperatif bölümlere ayırabiliriz. (Tablo 1). (52).

Tablo 1: Trakeotomi komplikasyonları

Trakeotomi Komplikasyonları
İntraoperatif <ul style="list-style-type: none">- Kanama- Hava embolisi- Apne- Komşu organ hasarı
Erken postoperatif <ul style="list-style-type: none">- Kanama- Trakeotomi tüpünün obstrüksiyonu- Trakeotomi tüpünün çıkması- Subkutan amfizem- Pnömotoraks, pnömomediastinit- Enfeksiyon
Geç <ul style="list-style-type: none">- Kanama- Trakeal stenoz- Granulasyon dokusu- Trakea ile innominat arter arasında fistül- Trakea ile cilt arasında fistül- Trakeoözofageal fistül

Acil trakeotomilerde komplikasyon görülme sıklığı elektif trakeotomilere oranla 2-5 kat daha fazladır. Trakeotominin intraoperatif komplikasyonları arasındaki kanama cerrahi teknikten kaynaklanmaktadır. Diğer komplikasyonlar ise trakeotomi tüpünün yanlış yere yerleştirilmesi ve çevre organ hasarıdır. Pnömomediastinum ve pnömotoraks doku planlarının çok fazla diseksiyonu sonucu gelişir (53).

Postoperatif komplikasyonlarda görülen kanamalar, arterial basıncın artması ve valsalva manevrası sırasında venöz basınç yükselmesi sonucu gelişip, sıklıkla baskılı tamponla durdurulabilir. Geçici trakeit ve stomatit tüm trakeotomilerde gelişebilir. Mediastinit, klavikular osteomyelit ve nekrotizan fasiit nadirdir, fakat agresif tedavi edilmelidir (54). Obstrüksiyon ilk zamanlar kan pıhtısı tarafından tıkanıklık sonucu oluşabilir veya tüp bulunduğu yerden kayabilir. Trakeotomi sonrası ilk günlerde tüpün çıkması sonucu dokunun kollabe olması ölüme yol açabilir. Trakeotomi sonrası tüp 48 saatin ardından değiştirilmeli ve ilk denemede kanül yerleştirilemezse entübasyon denenmelidir (54).

Gecikmiş kanama gibi geç komplikasyonlar granülasyon dokusunun traksiyonu ve innominat arterin erozyonu sonucu oluşur. Innominat arter fistülü 3 günden 3 haftaya kadar ufak kanamalarla kendini belli eder. Bu tip kanamalarda acilen fiberoptik trakeal inceleme yapılır. Eğer erozyon veya nekroz saptanırsa genel anestezi altında mediastinal eksplorasyon ve torakotomi için hazırlanmalıdır. Trakeoinnominat arter kanamasının mortalitesi % 85-90 gibi yüksek orandadır. Trakeoözofageal fistül görülme sıklığı % 0.01-1 olarak bildirilmiştir. Fistül çok şişirilmiş balon veya özofagustan geçen nazogastrik sondanın posterior duvara bası yapması sonucu gelişebilir. Teşhis konulduktan sonra düzeltici cerrahi yapılabilir (55).

2.10 Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi cerrahi işlemler sonrası veya travmalardan sonra hücresel ve biyokimyasal reaksiyonlarla dokunun gelişmesi sürecine verilen isimdir. Üç evreden meydana gelmektedir. Bu evreler:

a- Enflamasyon; Bu evrede damar geçirgenliği artarak hücre göçü aktivasyonu meydana gelir. Nötrofiller yara alanında ilk saptanan hücrelerdir. Ardından makrofaj, lenfosit ve fibroblastlar yara alanında toplanırlar. Bu göç sistemi interlökin 1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör (TNF), kompleman sistemi gibi faktörlerin etkisi ile olmaktadır (56). Fagositoz ile aktive olan makrofajlardan salınan sitokinler anjiyogenezi ve fibroplaziyi uyarır. Sitokinler ile uyarılan lenfositlerden salınan lenfokinler fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu ile kollajen sentezini düzenler (56).

b- Proliferasyon; Trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinlerin ve büyüme hormonunun etkisi ile fibroblast ve endotel hücreleri yara alanında çoğalırlar ve beraberinde anjiogenezis başlar.

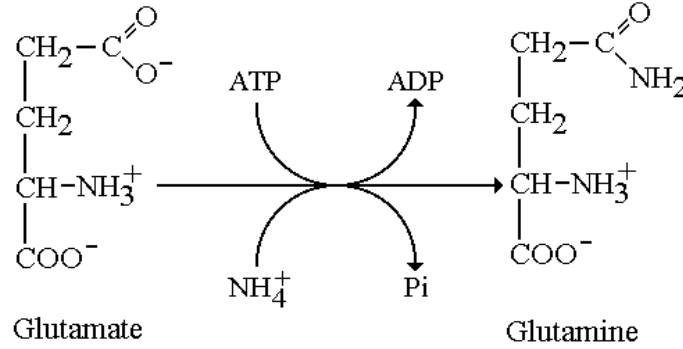
c- Maturasyon ve remodelasyon; Bu evrede yara alanına kollajen depolanır. Kollajen fibroblastlar içerisinde sentezlenip hücreler arası sıvıya geçer. Bu aşamada önemli olan kollajen yapımı ve yıkımı ile birlikte yara iyileşmesinin fizyolojik sınırlar içerisinde kalmasıdır. Epitel hücreleri, aktive makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanan kollejenaz enzimi ile kollajen yıkılıp yeniden şekillendirilerek skar dokusu fizyolojik halini alır (57).

Yara iyileşmesinde elastin ve kollajen proliferasyonu granülasyon dokusunun gelişmesine yol açar. Granülasyon dokusu yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptir. Granülasyon dokusunun aşırı çoğalması sonucu skar dokusu ve fibrozis oluşur (57). Cerrahi müdahale sonrasında yara yerinde reaktif oksijen radikalleri (ROR) oluşmaktadır. Organizmadaki glutatyon peroksidaz ve süperoksitdismutaz (SOD) gibi iki majör antioksidan enzim tarafından ROR'un olumsuz etkileri önlenmektedir. Fizyolojik bir yara iyileşmesi için fibroblast, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve diğer hücreler arasında uyumlu bir ilişki olması gerekmektedir. Eğer bu antioksidan aktivite yetersiz olursa, hücreler arasındaki ilişkinin bozulması sonucu uzun dönemde fibrozis gelişmektedir (58). Yara iyileşmesinin, doku onarımı ve yenilemesi için elverişli fizyolojik şartlarda olması gerekmektedir. Hipoksi, enfeksiyon, tümörler, diabetes mellitus, nekrotizan doku, bazı ilaçların varlığı, protein ve mineral eksikliği, metabolik bozukluklar gibi çeşitli faktörlerin yara iyileşmesine engel olduğu bilinmektedir. Yara iyileşme sürecinde yeterli ve uygun beslenme kritik öneme sahiptir. Yapılan araştırmalarda glutamin, arginin, glukozamin, çinko, A, C ve E vitamini içeren beslenme biçiminin doku rejenerasyonu için kofaktör olduğu gösterilmiştir (58).

2.11 Glutamin

Glutamin 20 proteinojenik aminoasitlerden biridir. Plazma ve vücut dokularında en çok bulunandır (59). Glutamin tüm vücutta bulunan aminoasitlerin %50'sini oluşturur ve %75'i iskelet kasında, geri kalan kısmın çoğunluğu karaciğerde bulunan bir aminoasittir. Molekül yapısı iki amin grubu içerdiği için

nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcı olarak önemli fonksiyonu bulunmaktadır (şekil 14).



Şekil 14: Glutamin kimyasal formülü

Nükleik asit sentezindeki fonksiyonu nedeniyle sürekli bölünen hücrelerin devamlılığı açısından önemli bir aminoasittir. Aminoasitler için nitrojen kaynağı olarak görev aldığı için fibroblast ve makrofaj gibi hücrelerde nükleotid sentezi ve hücre proliferasyonu ile fonksiyonunda önemli rolü bulunmaktadır. Makrofaj ve lenfosit gibi immun sistemde görev alan hücrelerde enerji kaynağıdır. Karaciğerde glukozu dönüşme özelliği nedeniyle periferik yara iyileşmesinde önemlidir (60). Glutaminden elde edilen glutamat bağ dokusu ve kollajen sentezinde çok önemli olan prolin amino asidinin öncüsüdür. Enfeksiyon, yara iyileşmesi, travma ve yanık gibi durumlarda glutamin ihtiyacı artar (61). Normal şartlarda kas dokusunda sentezlenen esansiyel olmayan bir aminoasittir. Ağır egzersiz, cerrahi, yaralanma ve hastalık durumlarında glutamin yarı esansiyel hale gelir. Bu katabolik durumlarda intrasellüler glutamin depoları %50'den fazla, plazma düzeyi %25-30'in üzerinde azalır. İyileşme sonrasında bütün amino asitlerin düzeyi normale dönerken, glutamin düzeyi azalmaya devam etmekte ve takviyesi gerekmektedir (62). Normal erişkinin diyetle alabileceği günlük glutamin miktarı 10 gramdan azdır. Stresin arttığı katabolik durumlarda vücudun ihtiyacını karşılamak için günde 20-40 gr alınmalıdır. Lenfosit proliferasyonunun yapılan deneysel çalışmalarda ve insanda glutamine bağlı olduğu ortaya koyulmuştur. Glutamin düzeyinin düştüğü durumlarda nötrofillerin bakterisidal özelliği bozulmaktadır (63,64). Isı şok proteinleri hücreyi strese karşı koruyan doğal yanıtın parçasıdır. Hücre hasar sonrası glutaminle birlikte artmış ısı şok protein ekspresyonu hücreyi korumadan sorumludur (65). Glutamin tarafından

indüklenen ısı şok proteinleri, hastaların hastanede kalış süresi ile ventilatör süresini azalttığı gözlenmiştir (66). Glutaminin enteral ve parenteral olarak uygulanabilen formları mevcuttur. Glutaminin intravenöz uygulanan solüsyon formu instabil olduğundan enteral olarak etkili olamamaktadır. Enteral olarak kapsül, tablet ve toz formları uygulanabilmektedir. Toz glutamin su içerisinde veya çözülebileceği bir gıda içerisinde verilebilir. Glutaminin emilimi jejunumun üst kısmından olur ve hızlıdır. Emilen glutaminin bir kısmı portal kan içerisinde sistemik dolaşıma tekrar dönebilir (67). Glutamini kullanan hücreler, immun sistem hücreleri, hepatosit ve enterositlerdir. Adipoz dokudan ve akciğerlerden glutamin salgılanmasına rağmen majör salınım yeri iskelet kasıdır. Karaciğerde glutamin hem salgılanır hem sentezlenir. Glutamin serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan proteinleri koruyan çöpçü gibi davranır (68).

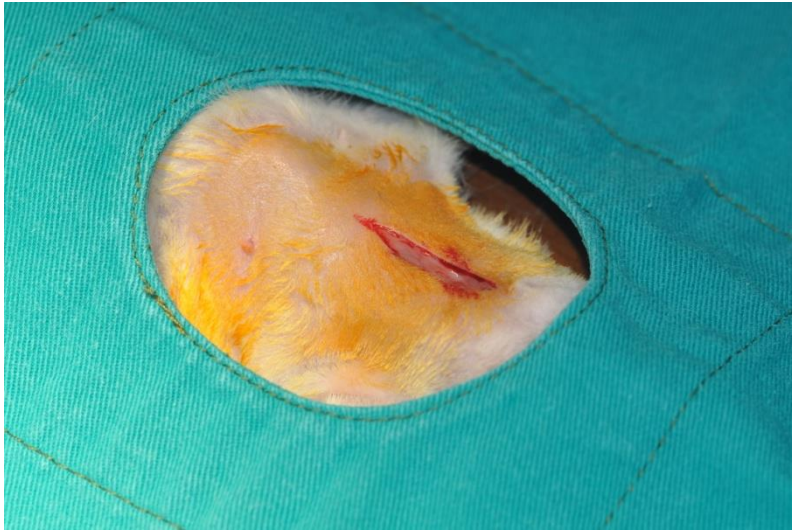
3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız 10/09/2014 Tarih ve 2014/27 Sayı numarası ile Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Onayını almıştır. Çalışmamız 15 Eylül 2014 ile 2 Ekim 2014 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hayvan Üretme ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma merkezinden ağırlıkları 270-350 (ortalama 300) gr arasında değişen, 10-14 haftalık, daha önce herhangi bir deneyde kullanılmamış toplam 30 adet Wistar-Albino cinsi sıçan temin edildi. Hayvanlar, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde bakıldı. Sıçan seçimi incelenen makale bilgilerine ve önceden yapılan çalışmalardaki en uygun tür ve özellikler dikkate alınarak belirlendi (3,4,5,6). Sıçanlar 30 cm x 50 cm plastik kafeslerde 5 (beş) hayvan olacak şekilde barındırıldı. Bütün hayvanlar kontrollü çevresel şartlarda (20-23 °C, 12 saat aydınlık/karanlık, %50 nem) yem ve su kısıtlaması olmaksızın kontrol altında tutuldu. Operasyondan 5 saat önce hayvanların beslenmesi kesildi. Tüm hayvanlara operasyon öncesi ksilazin HCl (Alfazyne %2®, EGE-VET, Türkiye) 2 ml intramusküler ve 30 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar®, Ecz, Türkiye) intramusküler uygulanarak anestezi sağlandı. Preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak 10 mg/kg sefazolin Na (Sefazol®, Mustafa Nevzat İlaç, Türkiye) intramusküler verildi. Operasyon sahası polividon iyod (Povidone®, İlgı Med, Türkiye) ile silindi (Şekil 15).

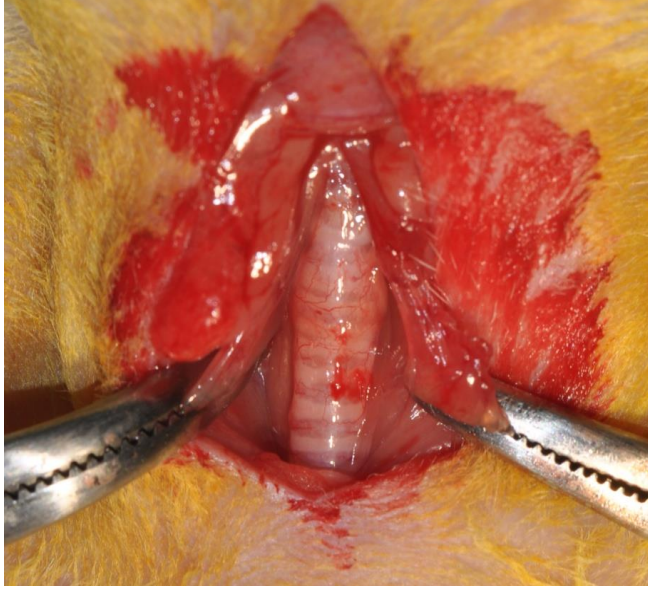


Şekil15. Sıçanın boyun kısmının tıraş edilip polividon iyod ile silinmiş hali (preoperatif hazırlık)

Hayvanın boyun kısmından vertikal insizyon (Şekil 16) ile girilerek submandibular bezler ekarte edilip trakeasına ulaşıldı (Şekil 17).

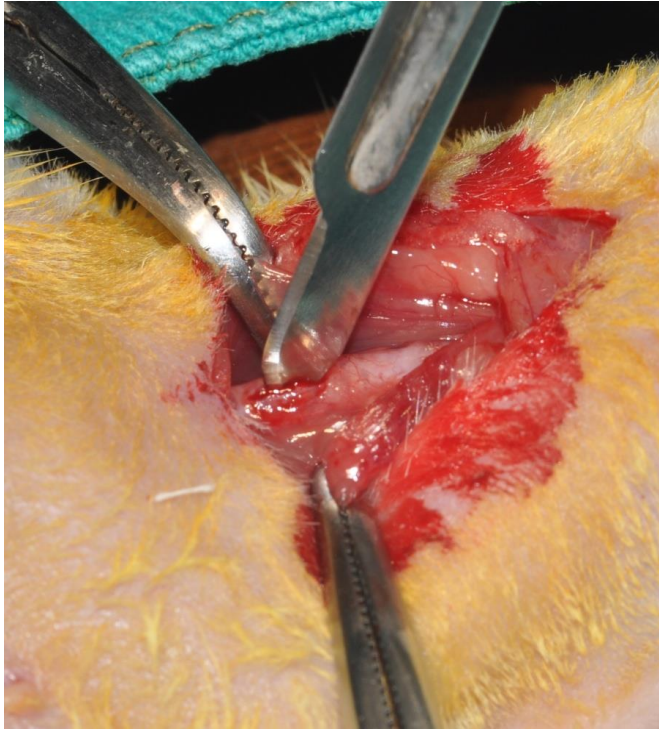


Şekil 16 Sıçanın boyun orta hatta insizyon yapılmış hali

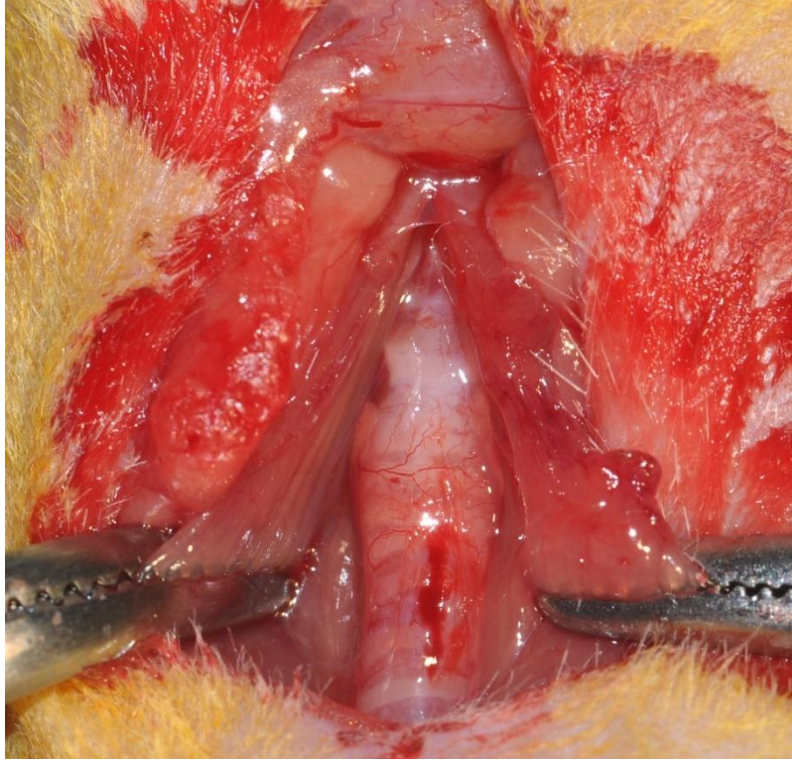


Şekil 17. Trakeanın orta hatta bulunmuş hali

İkinci ve 4. trakeal halkalar arasından vertikal insizyon (Şekil 18) yapılarak trakeotomi açıldı (Şekil 19). Trakeotomi açıldıktan sonra cilt sütüre edildi (Şekil 20).



Şekil 18. İkinci ve 4. trakeal halkalar arasına trakeotomi yapılma şekli

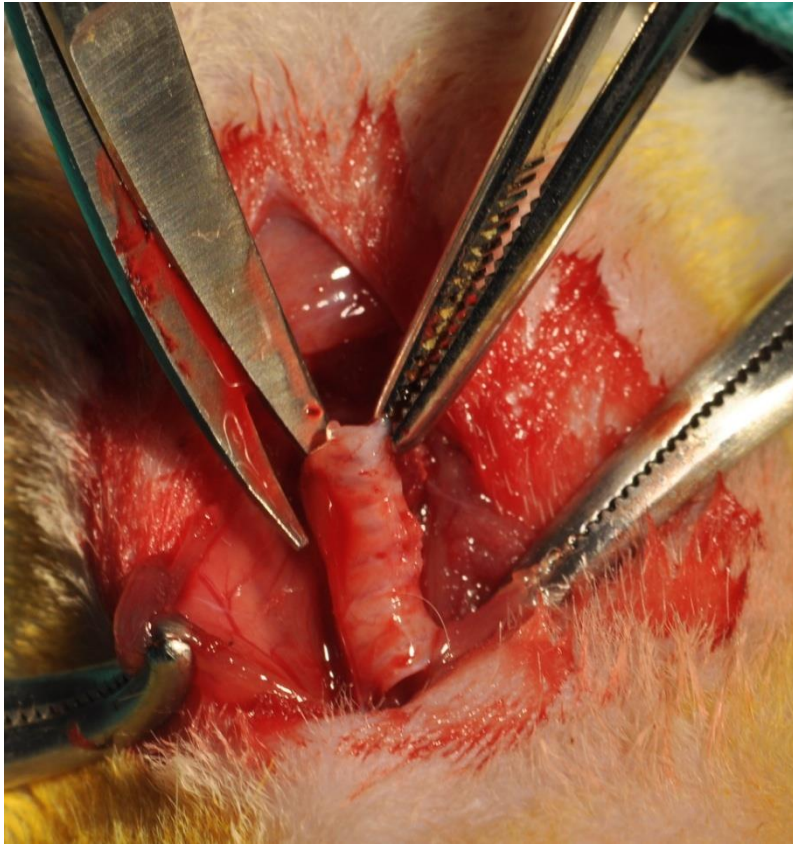


Şekil 19. İkinci ve 4. trakeal halkalar arasına trakeotomi açılmış hali



Şekil 20. Boyun orta hattın suture edilmiş hali

Birinci gruba cerrahi öncesi 5 gün boyunca standart yem yanında 2 defa glutamin (Resource Glutamin®, Nestle) enteral 1gr/kg/gün dozunda (5 gram/poşet içeriği 20 ml %0.9 NaCl ile homojen bir çözelti sağlandı) uygulandı. Cerrahi yapıldıktan 4 saat sonra 5 gün boyunca aynı doz oranında devam edildi. İkinci gruba cerrahi sonrası 5 gün boyunca standart yem yanında 2 defa glutamin (Resource Glutamin®, Nestle) enteral 1gr/kg/gün dozunda (5 gram/poşet içeriği 20 ml %0.9 NaCl ile homojen bir çözelti sağlandı) uygulandı. Üçüncü gruba cerrahi sonrası 5 gün boyunca standart yem yanında günde 2 defa serum fizyolojik enteral olarak uygulandı. İkinci gruptan iki sıçan cerrahi sonrası 1. ve 3. günde öldü. Onbeşinci gün sonunda hayvanlara yüksek doz 80 mg/kg pentobarbital enjekte edilerek ötenazi uygulandı. Sıçanların 1. ve 7. halkalar dahil edilerek trakeaları çıkarıldı (Şekil 21 ve 22). Çıkarılan trakealar patologlar tarafından histopatolojik açıdan değerlendirildi.



Şekil 21. Birinci ve 7. trakeal halkaların da dahil edilerek trakeanın çıkarılma şekli

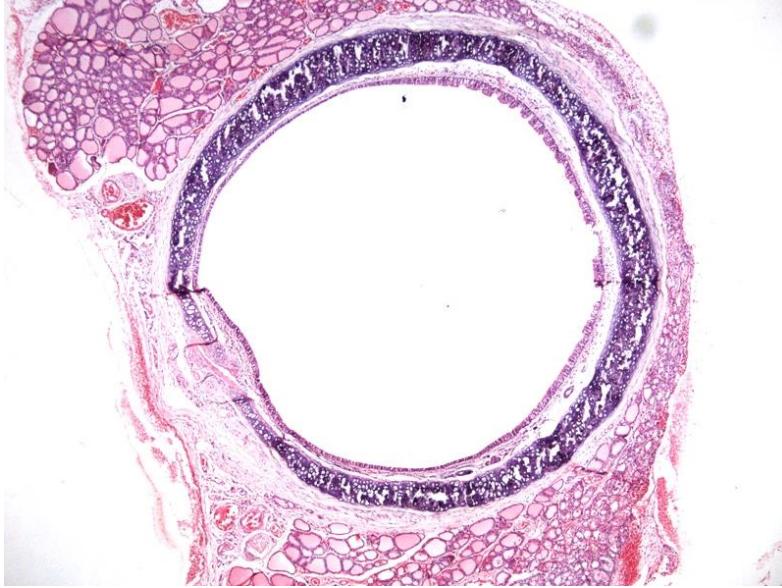


Şekil 22. Trakeanın çıkarılmış hali

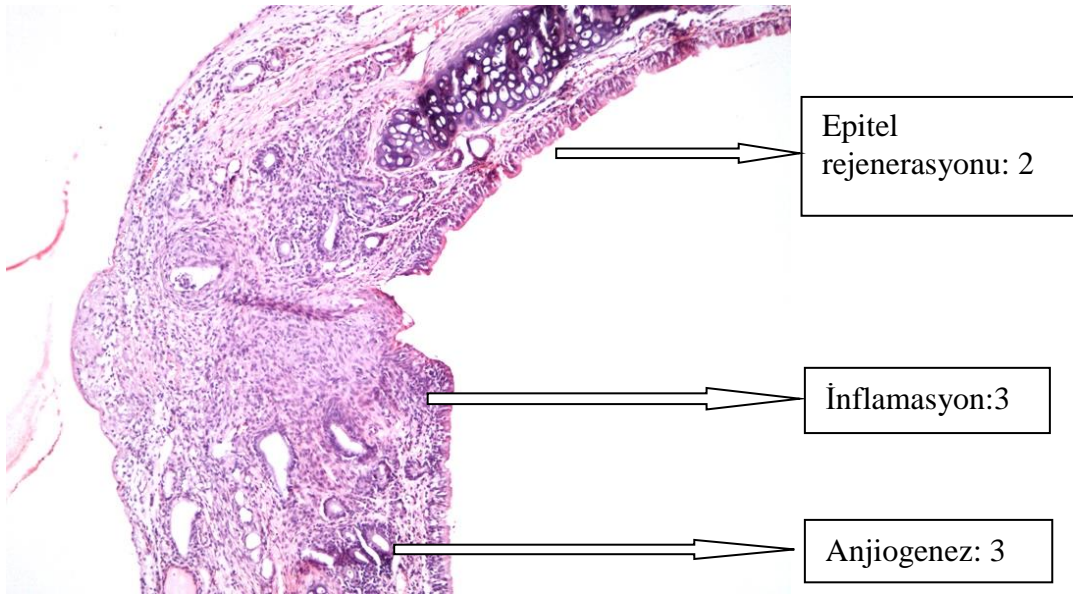
3.1 Patolojik İnceleme

Alınan materyaller Düzce Üniversitesi Patoloji Laboratuvarında patoloji uzmanı tarafından %10' luk formolin içeren makroskopi kaset kabına alındı. Doku takip cihazı kabına alınan kasetlere sırasıyla % 10'luk formol, % 96'lık alkol, ksilen ve 60° parafin uygulandı. Parafin blok halindeki materyal buzdolabı dondurucu kısmında yaklaşık 1 saat bekletildikten sonra mikrotom cihazı ile 6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Sonrasında Benmari (sıcak su banyosu) içerisinde (42° - 45°) parafinlerin bir kısmı eriyip doku açığa çıktı. Lama alınan parafinli kesitler 80° etüvde 30 dakika kuru sıcakta bekletildi, daha sonra 5'er dakikadan 3'er adet ksilen kabında bekletilerek deparafinize edildi. Deparafinize edilen lamalar hematoksilin eosin (HE) ile boyandı. Preparatlar nikon DS-F11 dijital fotoğraf makinasıyla çekilen resimlerle nikon NIS element fotoğraf analiz programı ile kalibre edilip mikrometre cinsinden ölçüldü. Mikroskopik olarak fibrozis, enflamasyon derecesi, epitel rejenerasyonu ve anjiogenez değerlendirilip sınıflandırıldı (Şekil 23-24-25-26-27).

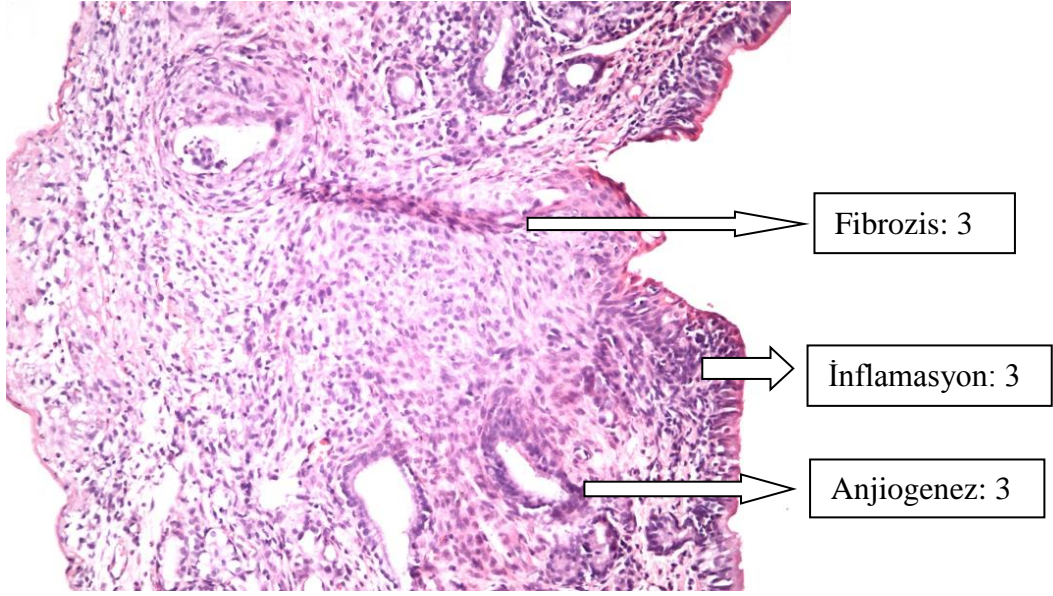
1. Enflamasyon Şiddeti: Sıfırdan 3'e kadar sınıflandırıldı.
2. Epitel Rejenerasyonu: Sıfırdan 3'e kadar sınıflandırıldı.
3. Anjiogenez: Sıfırdan 3'e kadar sınıflandırıldı.
4. Fibrozis Derecesi: Sıfırdan 3'e kadar sınıflandırıldı.



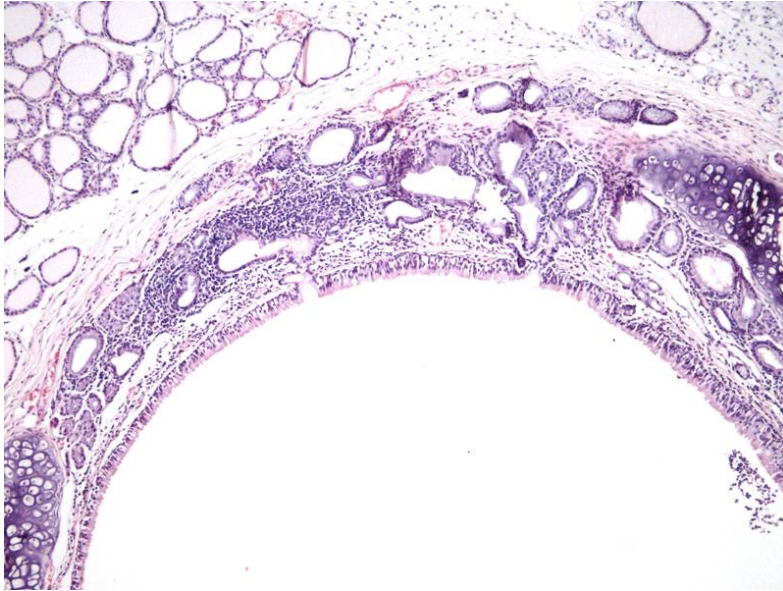
Şekil 23. Grup 3 (H&E 100X) inflamasyon:0,fibrozis:0, epitel rejenerasyonu:0 anjiogenez:0



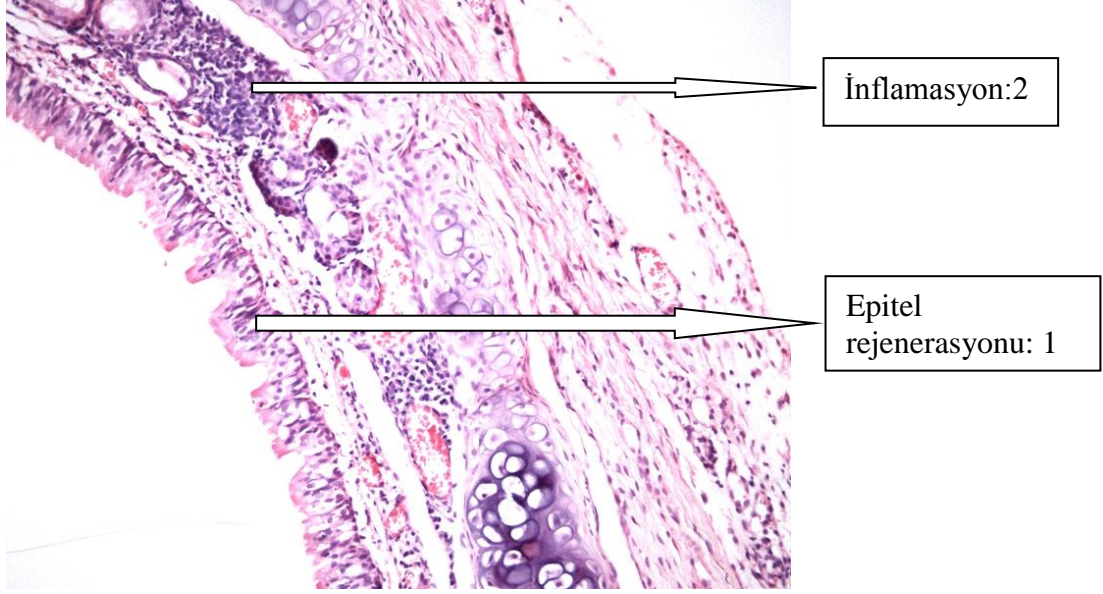
Şekil 24. Grup 2 (H&E 100X, H&E 200x) inflamasyon:3,fibrozis:3, epitel rejenerasyonu:2 anjiogenez:3



Şekil 25. Grup 2 (H&E 100X, H&E 200x) inflamasyon:3, fibrozis:3, epitel rejenerasyonu:2 anjiogenez:3



Şekil 26. Grup 1 (H&E 100X, H&E 200x) inflamasyon:2, fibrozis:1, epitel rejenerasyonu:1 anjiogenez:1



Şekil 27. Grup1 (H&E 100X, H&E 200x) inflamasyon:2,fibrozis:1, epitel rejenerasyonu:1 anjiogenez:1

3.2 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı değerler sayı ve % frekanslar olarak hesaplanmış ve tablo halinde verilmiştir. Fibrozis, inflamasyon, anjiogenez ve epitel rejenerasyonu skorları bakımından gruplar arası farklılıkların incelenmesinde Likelihood ratio ki-kare testi kullanılmıştır. P değeri 0.05' ten küçük ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Dört parametreden elde edilen sonuçların gruplara göre sayı ve % dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2).

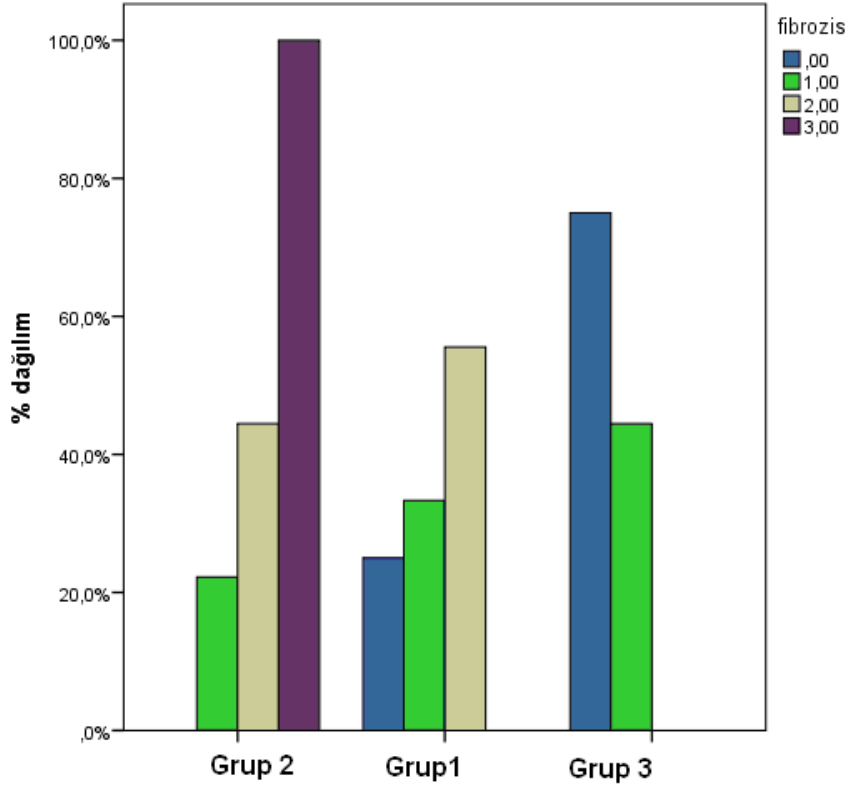
- **Fibrozis** şiddeti bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Sonuçlar detaylı incelendiğinde fibrozis görülme sıklığı (fibrozis=0) Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Derecesi 2 olan fibrozis görülme sıklığı ise Grup1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşın 1 ve 3 derecesinde fibrozis görülme sıklığı 3 grupta da benzer oranda çıkmıştır.
- **İnflamasyon** şiddeti bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.003$). Sonuçlar detaylı incelendiğinde inflamasyon görülme sıklığı (inflamasyon =0) Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Derecesi 3 olan inflamasyonun görülme sıklığı ise Grup 2’de Grup1 ve Grup 3’e göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşın 1 ve 3 derecesinde inflamasyon görülme sıklığı 3 grupta da benzerdir aralarında anlamlı fark yoktur.
- **Anjiogenez** şiddeti bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Sonuçlar detaylı incelendiğinde anjiogenez görülme sıklığı (anjiogenez =0) Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buna karşın 1, 2 ve 3 şiddetinde anjiogenez görülme sıklığı 3 grupta da benzer oranda bulunmuştur.
- **Epitel Rejenerasyon** şiddeti bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Sonuçlar detaylı incelendiğinde epitel rejenerasyon görülme sıklığı (epitel rejenerasyon=0) Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Birinci derecede epitel rejenerasyon görülme sıklığı ise Grup 1 ve Grup 2’de Grup 3’e göre anlamlı düzeyde yüksek

bulunmuştur. Buna karşın 2 ve 3 derecesinde epitel rejenerasyon görülme sıklığı 3 grupta da benzer oranda çıkmıştır.

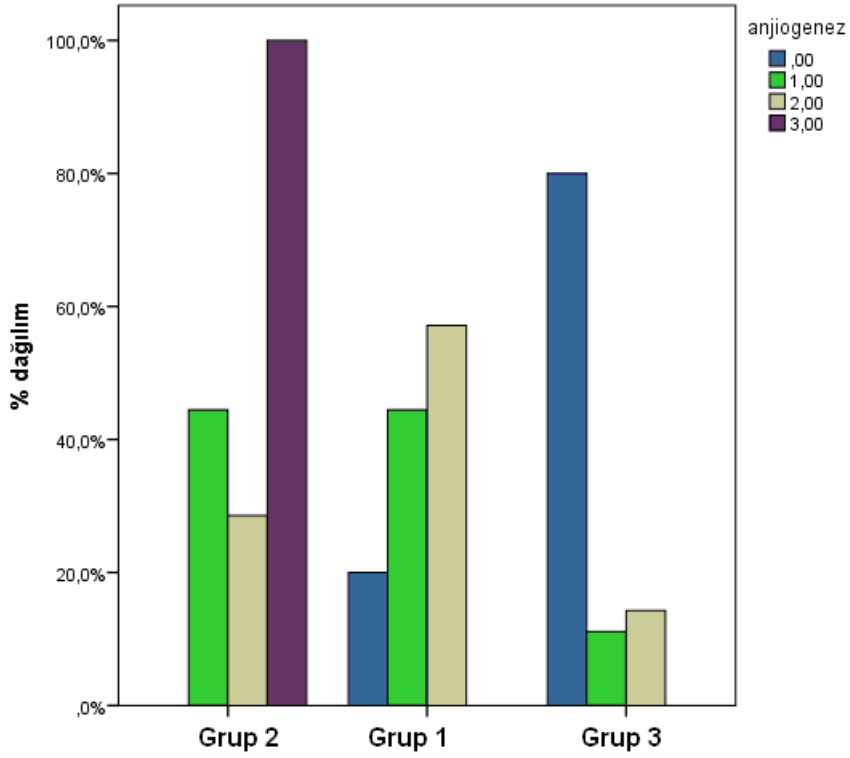
Tablo 2. Patolojik verilerin istatistiksel analizi

		Grup 2		Grup 1		Grup 3		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0.002
Fibrozis	0	0 _a	0	2 _a	20	6 _b	60	
	1	2 _a	25	3 _a	30	4 _a	40	
	2	4 _a	50	5 _a	50	0 _b	0	
	3	2 _a	25	0 _a	0	0 _a	0	
İnflamasyon	0	0 _a	0	2 _a	20	7 _b	70	0.003
	1	2 _a	25	5 _a	50	2 _a	20	
	2	3 _a	37,5	3 _a	30	1 _a	10	
	3	3 _a	37,5	0 _b	0	0 _b	0	
Anjiogenez	0	0 _a	0	2 _a	20	8 _b	80	0.002
	1	4 _a	50	4 _a	40	1 _a	10	
	2	2 _a	25	4 _a	40	1 _a	10	
	3	2 _a	25	0 _a	0	0 _a	0	
Epitel rejenerasyonu	0	0 _a	0	2 _a	20	8 _b	80	0.002
	1	6 _a	75	5 _a	50	2 _b	20	
	2	0 _a	0	2 _a	20	0 _a	0	
	3	2 _a	25	1 _a	10	0 _a	0	

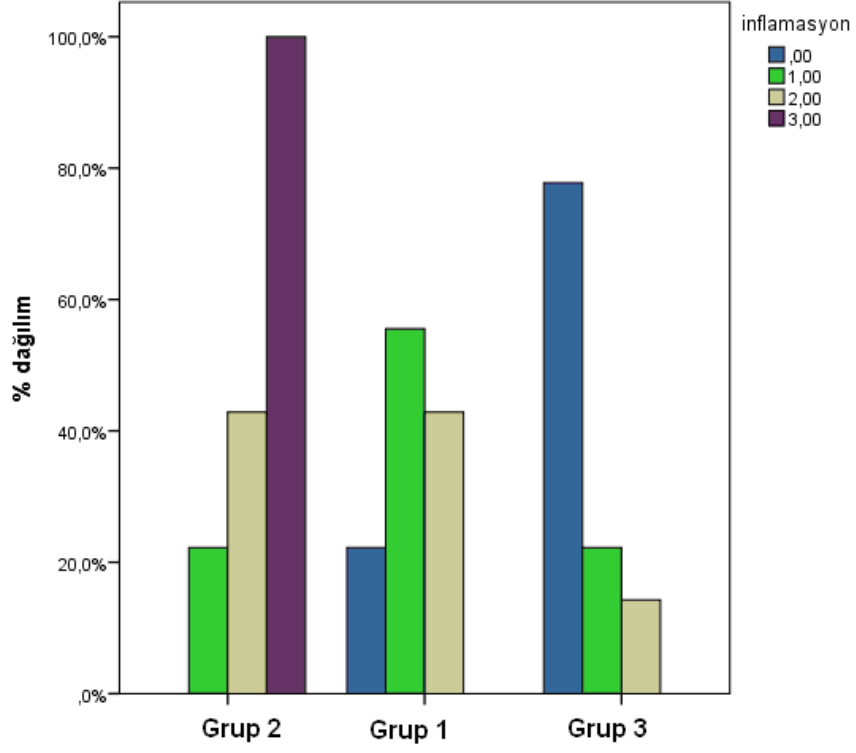
Grupların yüzde olarak dağılımı tablo 3,4,5,6 da (tablo 3 fibrozis, tablo 4 anjiogenez, tablo 5 inflamasyon, tablo 6 epitel rejenerasyonu) gösterilmiştir. Grupların istatistiksel görünüm olarak tablo 7,8,9,10 da (tablo 7 fibrozis, tablo inflamasyon, tablo 9 anjiogenez, tablo 10 epitel rejenerasyonu) gösterilmiştir.



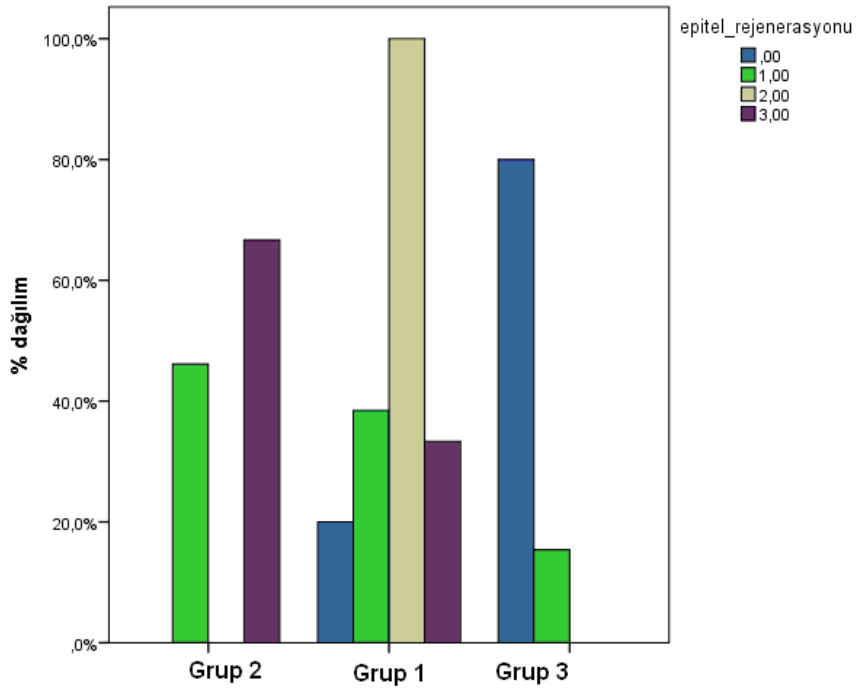
Grafik 1. Fibrozisin yüzde dağılımı



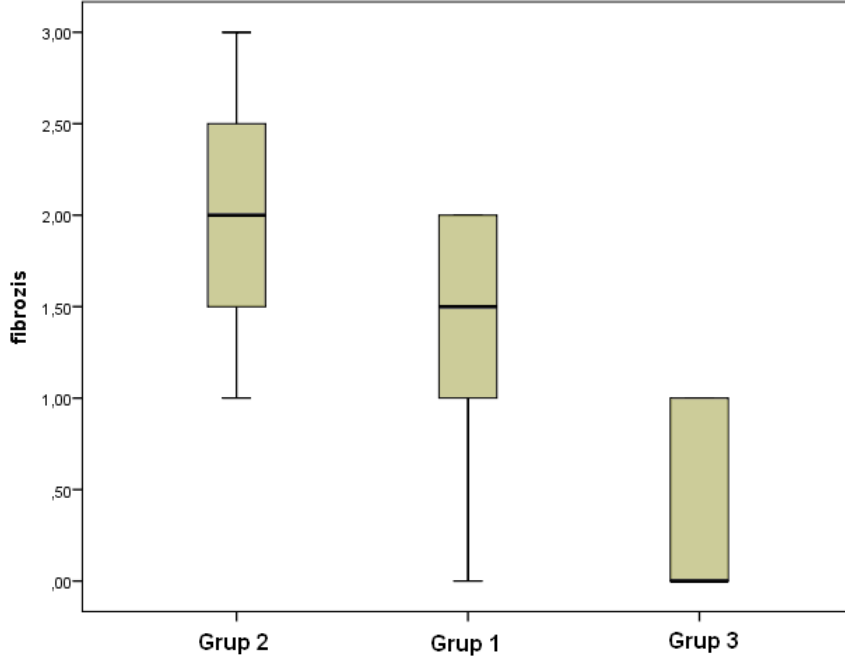
Grafik 2. Anjiogenezin yüzde dağılımı



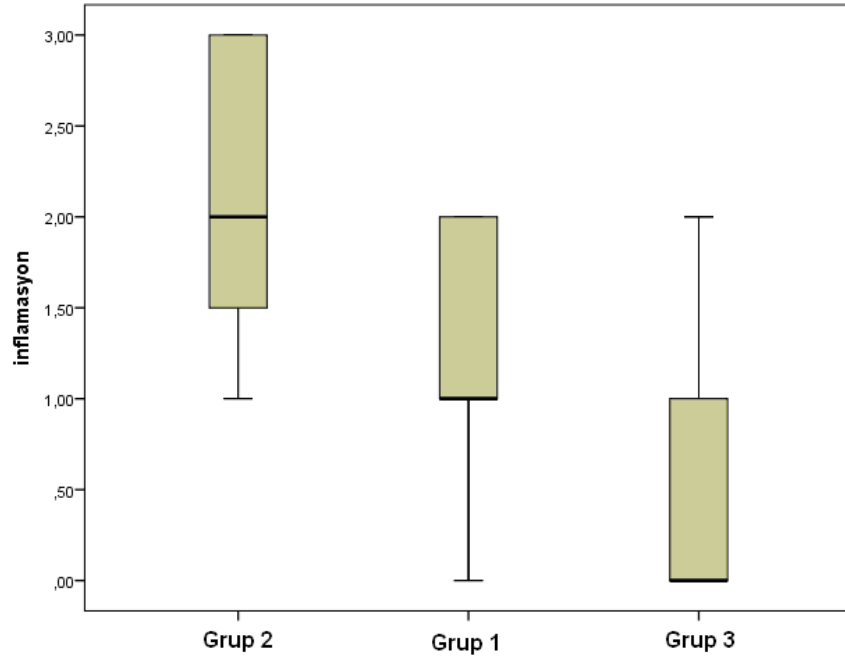
Grafik 3. İnflamasyonun yüzde dağılımı



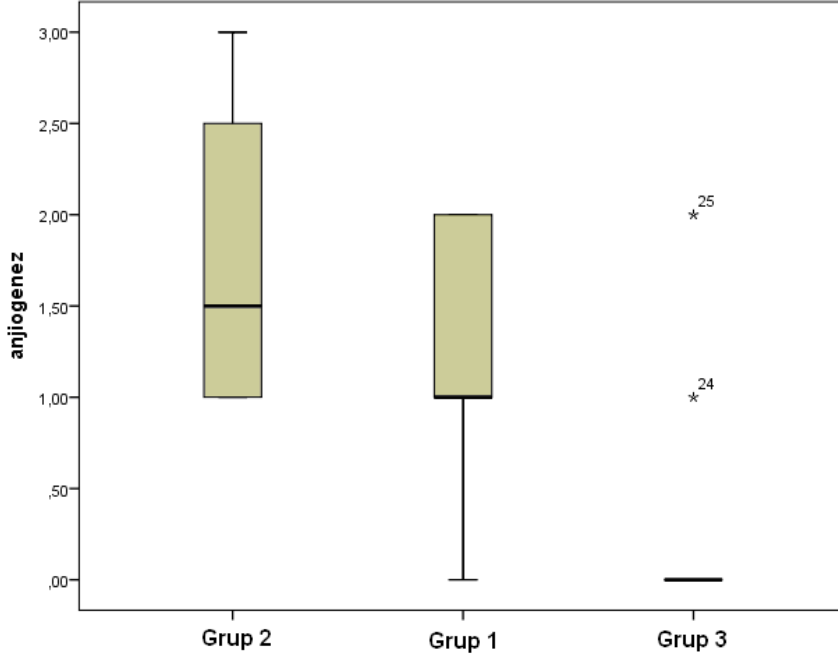
Grafik 4. Epitel rejenerasyonun yüzde dağılımı



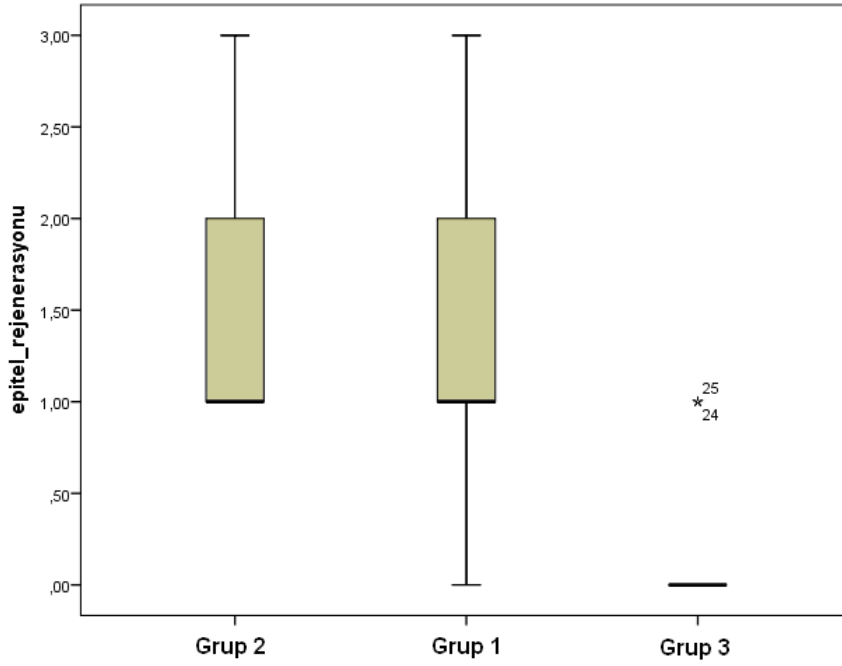
Grafik 5. Fibrozisin istatistiksel görünümü



Grafik 6. İnflamasyonun istatistiksel görünümü



Grafik 7. Anjiogenezin istatistiksel görünümü



Grafik 8. Epitel rejenerasyonunun istatistiksel görünümü

5. TARTIŞMA

Yaralanmadan hemen sonra inflamasyonla başlayan iyileşme süreci, yeni doku oluşumu ve olgunlaşma evresi ile devam eder. İnflamasyonun erken evresinde salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdan bol miktarda nötrofil ve makrofaj yara bölgesine gelir. Yara bölgesine gelen bu hücreler ve diğerlerinin katkısı ile kollajen sentezi ve kontraksiyon ile yara kapanması gerçekleşir. Dolaşım veya herhangi bir metabolik problemi olmayan zeminde oluşacak yara, kendi aktif sürecinde kısa zamanda iyileşir (69). Bu süreçte yer alan fazlardan birinde gecikme veya olumsuzluk iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır (70). Kronik yara patogenezinde rol alan iskemi ve bunun sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri dokuda azalmış protein sentezine, artmış lökosit infiltrasyonuna ve artmış metalloproteinaz seviyelerine neden olmaktadır. İskeminin neden olduğu bu patolojik değişiklikler sonucunda bozulmuş ekstraselüler matriks yapımı ve uzamış inflamatuvar cevap nedeni ile yara iyileşmesi normal seyrinden çıkmaktadır (71). Bu nedenle topikal ve sistemik olarak kullanılan ajanlarda hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matriks vb.) etkileyerek bu süreci kısaltmaktır. Bu amaçla pek çok topikal ve sistemik ajan kullanılmıştır ve yara iyileşmesi hızlandırılmaya çalışılmıştır (71).

Glutamin hücre proliferasyonunda nükleotid sentezindeki rolü nedeniyle immun sistem hücreleri ve sık bölünen hücrelerde önemli fonksiyonu bulunmaktadır. İmmun sistem hücrelerinde ve periferik yara iyileşmesinde, karaciğerde glukozaya dönüşebilme özelliğinden dolayı önemli bir enerji kaynağıdır (60). Glutamin, yara iyileştirici ve immun sistemi destekleyici özellikleri nedeniyle çeşitli çalışmalarda araştırma konusu olmuştur.

HIV pozitif hastalarda glutaminle yapılan bir çalışmada glutaminin kilo kaybını önlediği ve vücut kitle endeksini artırdığı gözlenmiştir. Fırsatçı enfeksiyonları önleyip mortaliteye etkisi üzerinde daha geniş hasta sayılı bir çalışma yapılmalıdır (71).

Ağır cerrahi operasyonu geçirmiş olan yoğun bakım hastaları üzerine yapılmış olan çalışmaların toparlandığı bir makalede glutamin uygulanan hastalarda enfeksiyona bağlı komplikasyonların ve hastanede kalış süresinin azaldığı

bulunmuştur. Glutaminin ağır cerrahi operasyon geçiren hastalarda mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır (72).

Sıçanlarda oluşturulmuş yanık sonrası glutamin ve arginin ile beslemenin yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonunda makroskopik ve histopatolojik inceleme sonunda glutamin ve arginin ile beslenen grupta yara iyileşmesi kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (73).

Bağırsak anastomozlarının iyileşmesine glutaminin katkısını araştırmak amacıyla çalışma yapılmıştır. Çalışmada postoperatif 8. günde anastomoz bölgesindeki traksiyon testlerinde glutamin verilen grubun bağırsak anastomoz bölgesinin daha dirençli olduğu saptanmıştır (11).

Sıçanlarda yapılan akciğer parankim hasarı sonrası glutaminin hava kaçağını önleyici özelliği araştırılmıştır. Yapılan çalışmada glutamin verilen grup ile kontrol grubu arasında hava kaçağını önleyici özelliği açısından fark bulunamamıştır (12).

Tavşan fibulasında deneysel olarak yapılan kırık çalışmasında glutamin kırık iyileşmesine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda glutaminin yara iyileşmesini hızlandırıcı sepsiste ve morbiditede azaltıcı etkisi bulunmuştur. Ancak kemik iyileşmesi üzerine olumlu etkisi klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak gözlenmiş ancak kontrol grubuna göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (74).

Parsiyel hepatektomi sonrası glutamin ilave edilmiş parenteral nutrisyon uygulanan deneklerde, glutamin uygulanan grupla standart parenteral nutrisyon alan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ağırlık hesaplamasında karaciğer rejenerasyonu glutamin alan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (75). Yine parsiyel hepatektomi yapılan başka bir çalışmada da makroskopik olarak glutamin alan grupta hepatik büyüme anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (76).

Yaptığımız makale taramasında glutaminin trakea cerrahisi sonrası etkisini araştıran bir çalışma yapılmadığını tespit ettik ve bu deneysel çalışmamızı yaptık. Trakea cerrahisi sonrasında trakea iyileşmesini ve trakeal stenozunu önlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış. Trakea cerrahisi üzerine yapılan çalışmalarla kendi çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırdık.

Gezer S ve ark' nın (4) yapmış olduğu bir çalışmada analjezik ve antiinflamatuvar olarak kullanılan tenoksikamin trakea cerrahisi sonrası iyileştirici

özelliği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada 14 adet sıçan kullanılmış ve trakea cerrahisi sonrası 2 hafta boyunca intraperitoneal 0.5 mg/kg/gün tenoksikam uygulanmıştır. Histopatoloji aşamasında tenoksikam uygulanan gruptaki iki fare değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışmanın sonunda değerlendirilen parametrelerden tenoksikam uygulanan grupta epitel rejenerasyonu daha yüksek, fibroblast proliferasyonu daha az bulunmuştur. İnflamasyon, anjiogenez ve kollajen birikiminde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda fibroblast proliferasyonu, epitel rejenerasyonu, anjiogenez ve inflamasyon glutamin uygulanan gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Biz alışmamızda farklı olarak glutamini preoperatif 5 gün önce başlayıp postoperatif 5 gün boyunca uygulamaya devam ettiğimiz bir grup oluşturduk. Ancak preoperatif glutamin başlanması ile postoperatif glutamin başlanması arasında trakea iyileşme süresi ve histopatolojik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Kortikosteroidin trakeal anastomoz üzerine yaptığı olumsuz etkinin vitamin A tarafından geri çevirici özelliği değerlendirilmiştir. Sıçan grupları 5'e ayrılmıştır. Birinci grup plasebo, 2. grup kontrol, 3. grup deksametazon 0.1 mg/kg/gün (intramusküler), 4. grup deksametazon 0.1 mg/kg/gün (intramusküler) ve vitamin A 10000 IU/kg/gün (gavaj), 5. grup vitamin A 10000 IU/kg/gün (gavaj) uygulanan gruptur. Bu maddeler gruplara 1 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalışmada patlama basıncına, hidroksprolin içeriğine, epitel rejenerasyonuna, fibroblast proliferasyonuna, anjiogeneze, kollajen içeriğine, inflamatuvar hücre içeriğine bakılmıştır. Vitamin A verilen grubun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tek başına trakea anastomoz bölgesindeki iyileşmeye katkısı olmadığı görülmüştür. Ancak trakea iyileşmesine olumsuz katkısı olan deksametazon ile birlikte verilen vitamin A'nın deksametazonun bu olumsuz özelliğini geri çevirdiği tespit edilmiştir (6). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada patlama basıncı ve hidroksprolin içeriğine bakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ilginç olarak tek başına A vitamininin trakea iyileşmesine katkısı olmadığı görülmüştür. Vitamin A'nın kortikosteroid ile birlikte kortikosteroidin olumsuz etkisini önlediği bulunmuştur. Bizim alışmamızda trakeotomi sonrası standart yem yanında tek başına uygulanan glutaminin trakea iyileşmesine olumlu katkısı olduğu sonucuna varıldı.

Antinflamatuar, antibakteriyel ve antioksidan olarak kullanılan endostinin trakea iyileşmesine etkisinin araştırıldığı çalışmada trakea 3-5. halkalar arasından vertikal kesi sonrası 10 gün boyunca grup A' ya (kontrol grubu) serum fizyolojik (intraoral), grup B' ye endostin 10 mg/kg/gün (intraoral) uygulanmıştır. Çalışma sonunda epitel rejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjigenez, fibroblast proliferasyonu, kollajen depolanması değerlendirilmiştir. Histopatolojik açıdan sadece epitel rejenerasyonunda endostin grubunda anlamlı fark bulunmuştur. Çalışma sonunda endostinin trakeal iyileşmeye katkısı olmadığı görülmüştür (77). Bu çalışmada takea iyileşmesini değerlendirmek amacıyla 10 gün boyunca intraoral endostin uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda endostinin trakea iyileşmesine olumlu katkısı görülmemiştir. Yara iyileşmesi 5-7 gün arasında tamamlandığı için biz çalışmada kullandığımız glutaminin trakea iyileşmesine faydasını değerlendirmek için 5. günün daha uygun olacağını düşündük. Bir hafta ve üzerindeki sürenin yaranın doğal iyileşmesi ile glutaminin katkısı ile iyileşme farkını ortadan kaldıracağı sonucuna vardık.

Trakea cerrahisi sonrası kortikosteroidin, trakea iyileşmesi üzerine olumsuz etkisine antiplatelet ajan olan triazolopirimidin önleyici özelliği değerlendirilmiştir. Çalışmada sıçanlar 5 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubu, 2. grup plasebo grubu, 3. grup deksametazon 0,1 mg/kg intramusküler uygulanan grup, 4. grup triazolopirimidin (trapidil 6 mg/kg intraperitoneal) uygulanan grup, 5. grup deksametazon 0,1 mg/kg intramusküler ve triazolopirimidin (trapidil 6 mg/kg intraperitoneal) uygulanan grup olarak sınıflandırılmıştır. Birinci haftanın sonunda patlama basıncına, malondialdehit, nitrit ve nitrat düzeylerine, histopatolojik olarak anjiogeneze, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna, fibroblast proliferasyonuna, kollajen miktarına bakılmıştır. Histopatolojik incelemeler sonucunda trapidil verilen veya deksametazon ile birlikte trapidil verilen gruplarda, sadece deksametazon verilen gruplara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak trapidil, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve nitrikoksit salınımını artırarak kortikosteroid nedeniyle bozulmuş trakeadaki iyileşmeye olumlu katkısı bulunmuştur (5). Bizim yaptığımız çalışmada da trakea iyileşmesine standart yem yanında uygulanan glutaminin histopatolojik açıdan (epitel rejenerasyonu, inflamasyon, anjigenez, fibrozis) olumlu katkısı olduğu görüldü.

Güven M ve ark' nın (78) yapmış olduğu bir çalışmada fibroblast proliferasyonunu inhibe eden antineoplastik bir ajan olan 5-fluorouracil/triamcinolone (5-FU/TA) ile esansiyel aminoasitler olan lizin ve metioninden sentezlenen antioksidan özelliğe sahip iskemi durumlarında dokuya enerji sağlayan karnitin ve deksametazonun trakeal yaralanma sonrası trakeayı iyileştirici özelliği ile trakeal stenoz önleyici özelliği incelenmiştir. Birinci grup kontrol grubu, grup 2 intratrakeal 5 mg 5-FU/TA uygulanan grup, grup 3' e intraperitoneal karnitin 100 mg/kg/gün 20 gün uygulanmış, grup 4' e intramusküler deksametazon 0,1 mg/kg/gün 20 gün uygulanmıştır. Birinci ay sonunda hayvanlar sakrifiye edilmişlerdir. Çalışmada süperoksitdizmutaz aktivitesi, melondialdehit düzeyi, nitrit oksit değerleri serumda incelenmiş ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Çalışmanın sonunda 5-FU/TA ve karnitin trakeal travmalarda trakeal stenozu azalttığı sonucuna varıldı. Dekzametazonun stenoza etkisinin olmadığı görüldü.

Pıhtılaşmayı önleyici ve vazodilatör özelliği olan trapidil ve antineoplastik bir ajan olan bevacizumabın trakeal anastamozdaki yara iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili bir araştırma yapılmıştır. Kolon anastamozu üzerine yapılan çalışmalarda anastamoz bölgesine bevacizumabın olumsuz, trapilin olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 35 adet sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar 7 adet sıçan bulunan 5 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e tek doz 5 mg/kg intraperitoneal bevacizumab, grup 2'ye 1 hafta boyunca 12 mg/kg intraoral trapidil, grup 3'e 1 hafta boyunca intraoral 12 mg/kg trapidil ve intraperitoneal tek doz 5 mg/kg bevacizumab, kontrol grubu olan grup 4'e 1 hafta boyunca serum fizyolojik intraoral uygulanmıştır. Beşinci grup sham grubu olarak sınıflandırılmıştır. Yedinci günde sakrifiye edilen sıçanlarda trakea patlama basıncı, fibrozis, enflamasyon ve epitel rejenerasyonu incelenmiştir. Patlama basıncı 2,3,5. gruplarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Patlama basıncı trapidil uygulanan grupta bevacizumab uygulanan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Fibrozis istatistiksel olarak sham grubunda diğer bütün gruplardan yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonunda trapidilin trakeal anastamozdaki iyileşme üzerine olumlu etkisi, bevacizumabın ise olumsuz etkisi tespit edilmiştir (79). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sham grubu oluşturulmuştur. Sham grubu sadece trakeotomi açılıp hiçbir müdahalede bulunulmadan takip edilen gruptur. Çalışmada

karşılaştırılan 2 maddeden bevacizumabın olumsuz etkisi bilindiği için trapidil ile karşılaştırılmış ve trapidilin trakea iyileşmesinde olumlu etkisi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da uyguladığımız glutaminin trakea iyileşmesine olumlu katkısı olduğu saptandı.

6. SONUÇ

Trakeotomi sonrası yara iyileşmesinin gecikmesi, özellikle yoğun bakımda bağışıklık sisteminin baskılandığı hastalarda ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Operasyondan 5 gün önce başlanan glutamin ile trakeotomi sonrası başlanan glutamin uygulaması arasında trakea iyileşmesi açısından histopatolojik olarak anlamlı fark görülmemiştir. Denek hayvanlarının sayısı artırılarak yapılacak çalışmalarda operasyon öncesi ve sonrası uygulanan glutaminin trakea iyileşmesine katkısında farklı sonuçlar bulunabilir. Bizim çalışmamızda perioperatif dönemde glutamin uygulamalarının trakea iyileşmesinde glutamin uygulanmayanlara göre olumlu katkısı olduğu sonucuna varılmıştır.

Yoğun bakımda yatan hastaların bağışıklık sisteminde düşüklükler, enfeksiyona yatkınlık ve beraberinde yara iyileşmesinin gecikmesiyle morbidite artmaktadır. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ile Kulak Burun Boğaz hekimleri tarafından sık uygulanan bir işlem olan trakeotomi sonrasında glutaminin trakea iyileşmesine olan katkısı nedeniyle hastalara uygulanması düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Düger C, İsbir AC, Uysal İÖ, Kol İÖ, Kaygusuz K, Gürsoy S, Mimaroglu C. Yoğun Bakım Ünitesinde Yapılan Cerrahi ve Perkütan Trakeostomilerin Komplikasyonlar Yönünden Değerlendirilmesi. Turk J Anaesth Reanim 2013; 41: 84-7.
2. Shah RK, Lander L, Berry JG, Nussenbaum B, Merati A, Roberson DW. Tracheotomy outcomes and complications: a national perspective. Laryngoscope. 2012; 122(1): 25-9.
3. Eyibilen A, Güven M, Aladağ İ ve ark. Does mitomycin-C increase collagen turnover as a modulator of wound healing in tracheostomyzed rats? Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2011;21(3):154-158
4. Gezer S, Karapolat BS, Yıldırım Ü, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory agents prevent stenotic complications of tracheal surgery? The effects of tenoxicam on tracheal healing. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg. 2011;19(3):425-428.
5. Polat G, Talas DU, Polat A, Nayci A, Atis S, Bagdatoglu O, Comelekoglu U, Atik U. Effects of triazolopyrimidine on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the corticosteroid-impaired healing of rat tracheal anastomoses. Cell Biochem Funct 2005; 23(1): 39–45.
6. Talas DU, Nayci A, Atis S, Comelekoglu U, Polat A, Bagdatoglu C, Renda N. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67(2):109-16.
7. Ohtani M, Kawada S, Seki T, Okamoto Y. Amino acid and vitamin supplementation improved health conditions in elderly participants. J Clin Biochem Nutr. 2012 Mar; 50(2): 162-8.
8. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, et al. Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. Ann Surg. 1998; 227(5):772-8.
9. Novak F, Heyland DK, Avenel A, et al. Glutamin supplementation in serious illness: A systemic of the evidence. Crit Care Med 2002; 30(9): 2022-2029
10. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? Current Opinion in Critical Care. 2006;12(2):142–8

11. da Costa M, Campos AC, Coelho JA, de Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamin and the healing of colonic anastomoses in rats. *J. Par. Ent. Nutr.* 2003;27(3): 182-186
12. Savaş AS. Sıçanlarda sistemik glutamin uygulamasının akciğerde postoperatif dönemde oluşan alveoler hava kaçağı ve parankim iyileşmesi üzerine olan uzun dönem etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Uzmanlık Tezi, İzmir 2012.
13. Yoshida S, Yunoki T, Aoyagi K et al. Effect of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in the remnant liver. *J Surg Res.* 1995;59(4):475-81
14. Sadler TW . Medikal Embriyoloji. Çeviri ed. Başaklar AC. syf. 62-85. Langman's, Palme yayın, 1996.
15. Sadler TW . Medikal Embriyoloji. Çeviri ed. Başaklar AC. syf. 222-225. Langman's, Palme yayın, 1996.
16. Shields T.W, Cicero LJ , Ponn R. , Rusch V. General Thoracic Surgery, pp:1036–1037, Sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA 1054;
17. Grillo HC, editors. Surgery of the trachea and bronchi. USA:2004
18. Arjmand EM, Spector JG. Airway control and laryngotracheal stenosis. *Otorhinolaryngology.* (Eds) Ballenger JJ Snow JB. 1996; 27: 478-9
19. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth BH. The laboratory rat, Volume 1, Biology and Diseases.
20. Akıncı SB, Kanbak M, Aypar Ü. Perkütan Trakeostomi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(3):149-159.
21. Dulguerov P, Gysin C, Perneger TV, Chevrolet JC. Percutaneous or surgical tracheostomy: A metaanalysis. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1617-25.
22. Anon JM, Gomez V, Escuela MP, et al. Percutaneous tracheostomy: comparison of Ciaglia and Griggs techniques. *Crit Care.* 2000; 4(2): 124-128
23. Totoz T, Türk HŞ, Sayın P, Ünsal O, Çınar S, Oba S. Yoğun bakım ünitemizdeki (YBÜ) perkütan trakeotomi pratiğimiz. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2013;47(1):11-15.
24. Kansu L, Aydın A, Avcı S. Perkütan Trakeotomi Komplikasyonu: Trakea Stenozu. *Turkiye Klinikleri.* 2008;28(5): 773-7.

25. Erden V, Delatioğlu H, Başaranoğlu G. Griggs yöntemi ile 85 olguda perkütan trakeostomi. *Anest Derg.* 2002;10: 53-6.
26. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al. Cummings Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi. Çeviri Ed: Koç C. Sayfa 2443, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2007.
27. Bailey BJ, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolaringoloji. Çeviri Ed: Korkut N. syf 785-788, Güneş Tıp kitap Evleri, Ankara 2011.
28. Düger C, İsbir AC, Uysal İÖ, Kol İÖ, Kaygusuz K, Gürsoy S, Mimaroglu C. Yoğun Bakım Ünitesinde Yapılan Cerrahi ve Perkütan Trakeostomilerin Komplikasyonlar Yönünden Değerlendirilmesi. *Turk J Anaesth Reanim.* 2013; 41: 84-7.
29. Pappas S, Maragoudakis P, Vlastarakos P, et al. Surgical versus percutaneous tracheostomy: an evidence-based approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (3): 323-30.
30. Yıldırım F, Güllü YT, Demirel CB. Yoğun Bakımda Perkütan Trakeostomi. *Eurasian J Pulmonol* 2015
31. Edipoğlu İS, Özcan PE, Akıncı İÖ, ve ark. Yoğun Bakım Hastalarında Erken ve Geç Trakeostomi Uygulamalarının Değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi.* (2013)11: 60-3.
32. Tezcan B, Savcı Y, Aydınli B, Demir A, Koçulu R, Tokat S, Karadeniz Ü. Anksiyete Bozukluğu Olan Yoğun Bakım Hastasında Gecikmiş Trakeal Stenoz Tanısı. *GKDA Derg.* 2014; 20(1): 41-44.
33. Apaydın F, Günhan Ö, Karcı B, Kirazlı T, Bereketoğlu M. Laringotrakeal Rekonstrüksiyon Uygulamalarımız. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1999; 7(1): 42-46
34. Şanlı M, Işık A.F, Tunçözgür B, Sarımehtemoğlu A, Elbeyli L. Cerrahi Uyguladığımız Postentübasyon Trakea stenozlu İki Olgu. *Solunum Hastalıkları.* 2006;17: 141-144
35. Karamustafaoğlu YA, Reyhan G, Kocal S, Yörük Y. Entübasyon Sonrası Erken ve Geç Trakea Patolojileri. *Tur Toraks Der.* 2011; 12: 131-133.
36. Türkyılmaz A, Aydın Y, Ermacık M, Erdem AF, Eroğlu A. Postentübasyon Trakeal Stenozun Cerrahi Tedavisi. *EAJM.* 2007;39: 189-193

37. Bailey BJ, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolaringoloji. Çeviri Ed: Korkut N. syf 780-788, Güneş Tıp kitap Evleri, Ankara 2011.
38. Cho YJ. Percutaneous dilatational tracheostomy. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2012; 72 (3): 261-74.
39. De Leyn P, Bedert L, Delcroix M, et al. Tracheotomy: clinical review and guidelines. Eur J Cardiothorac Surg. 2007; 32 (3): 412-21.
40. Álvarez-Maldonado P, Pérez-Rosales A, Núñez-Pérez Redondo C, Cueto-Robledo G, Navarro-Reyno, Cicero-Sabido R. Bronchoscopy-guided percutaneous tracheostomy. A safe technique in intensive care. Cir Cir 2013; 81(2): 93-7.
41. Yhahn C, Lischke V, Halbig S, Scheifler G, Westphal K. Ciaglia blue rhino: a modified technique for percutaneous dilatation tracheostomy. Technique and early clinical results. Anaesthesist 2000; 49: 202-6.
42. Demirel İ. Griggs Yontemi ile Açılan 52 Olguda Perkutan Trakeostomi Sonuçlarımız. Fırat Tıp Dergisi 2010;15(3): 140-142
43. Çiçek M, Gedik E, Yücel A, ve ark. Griggs Tekniği İle Açılan Perkutan Trakeostomi Sonuçlarımız. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;14(1): 17-20
44. Fantoni A, Ripamonti D. Tracheostomy in pediatrics patients. Minerva Anesthesiol. 2002; 68: 433-42.
45. Yurtseven N, Aydemir B, Karaca P, Aksoy T, Komurcu G, Kurt M, et al. PercuTwist: a new alternative to Griggs and Ciaglia's techniques. Eur J Anaesthesiol 2007; 24: 492-7.
46. Zagli G, Linden M, Spina R, Bonizzoli M, Cianchi G, Anichini V, et al. Early tracheostomy in intensive care unit: a retrospective study of 506 cases of video-guided Ciaglia Blue Rhino tracheostomies. J Trauma. 2010; 68: 367-72.
47. De Leyn P, Bedert L, Delcroix M, Depuydt P, Lauwers G, Sokolov Y, et al. Tracheotomy: clinical review and guidelines. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 412-21.
48. Akcan AB, Dursun O. Pediatrik trakeotomi ve ev bakımı. KBB-Forum 2010;9(3): 70-77
49. Ünal F. Tracheotomy in children. Pediatrik kulak burun boğaz hastalıkları II, Katkı Pediatri Dergisi 2004; 26(2): 48-54.

50. Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Syf: 1088, Güneş Tıp Kitabevi, 2004.
51. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al. Cummings Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi. Çeviri Ed: Koç C. Sayfa 2443, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2007.
52. Bailey BJ, Johnson JT. Baş ve Boyun Cerrahisi-Otolaringoloji. Çeviri Ed: Korkut N. syf 790, Güneş Tıp kitap Evleri, Ankara 2011.
53. Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Syf: 2446-7, Güneş Tıp Kitabevi, 2004
54. Özler M, Şimşek K, Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2010; 52: 181-184.
55. Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Syf: 2448, Güneş Tıp Kitabevi, 2004.
56. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. Altern Med Rev. 2003; 8(4): 359-77.
57. Karadayi Ş, Şahin E, Nadir A, et al. Investigation of wound healing in rat lung tissues in the postpartum period. Exp Ther Med. 2012;3(5):807-810
58. Gökpınar İ, Gürleyik E, Pehlivan M, et al. Early enteral and glutamine enriched enteral feeding ameliorates healing of colonic anastomosis: experimental study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2006; 12(1): 17-21
59. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine. J Nutr. 2008; 138(10): 2025-2031
60. Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. Surg Clin North Am. 2003; 83: 571-596
61. Wischmeyer PE. The glutamine story: where are we now? Current Opinion in Critical Care. 2006;12(2):142-8.
62. Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2000;55(3):87-92.
63. Gündoğdu H. Yoğun bakım ünitesinde Yeni beslenme ürünleri. Yoğun bakım dergisi. 2003; 3: 215-24
64. Mok E, Hankard R. Glutamine supplementation in sick children: is it beneficial? J Nutr Metab. 2011: doi. 10.1155/2011/617597

65. Peng ZY, Hamiel CR, Banerjee A, Wischmeyer PE, Friese RS, Wischmeyer P. Glutamine attenuation of cell death and inducible nitric oxide synthase expression following inflammatory cytokine-induced injury is dependent on heat shock factor-1 expression. *J Parenteral Enteral Nutr.* 2006; 30(5):400–406
66. Kim H. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J.* 2011;52(6):892-7.
67. Wernerman J. Glutamine supplementation. *Ann Intensive Care.* 2011;18;1(1):25.
68. Van Straaten HW, van Duist MM, Labrueyere WT, Vermeulen JL, Dijk PJ, Ruijter JM, Lamers WH, Hakvoort TB. Cellular concentrations of glutamine synthetase in murine organs. *Biochem Cell Biol.* 2006;84: 215–231
69. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg.* 2004;187(5):65–70.
70. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007; 25(1): 9-18
71. Özler M, Özkan C, Erdoğan E, Topal T, Sadır S, Uysal B, Şükrü Ö, Korkmaz A. Kronik Yara İyileşmesi Modelinde Topikal Nikotinamid ve asetil Sisteinin Etkileri. *Ulusal Cerrahi Dergisi.* 2009; 25(4): 165-169
72. Novak F., Heyland DK. et al: Glutamin supplementation in serious illness: A systemic of the evidence. *Crit Care Med.* 2002; 30(9): 2022-2029
73. Şimdivar N. Sıçanlarda oluşturulan deneysel yanık modelinde l-glutamin ve hidrosimetilbütirikasit nutrisyonel desteğinin yara iyileşmesi üzerine etkisi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanlık Tezi, Mersin 2013.*
74. Küçükalp A. İmmünutrisyonun (glutamin-alanin) kırık iyileşmesi üzerine etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık tezi, Bursa 2012.*
75. Yoshida S, Yunoki T, Aoyagi K et al. Effect of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in the remnant liver. *J Surg Res.* 1995;59(4):475-81.
76. Passos de Jesus Mazza R, Bertevello PL, Matos de Miranda Torrinhas R et al. Effect of glutamine dipeptide on hepatic regeneration in partially hepatectomized malnourished rats. *Nutrition.* 2003;19(11-12):930-5

77. Karapolat S, Gezer S, Yildirim Ü, Dumlu T, Karapolat B, Özaydın İ, Iskender A, Kandis H. The Effects of Erdosteine on Tracheal Healing in Rats. *Adv Clin Exp Med.* 2011; 20(1):31–37
78. Guven M, Turan F, Eyibilen A, Akbas A, Erkorkmaz Ü. A comparison of the efficacy of 5-fluorouracil/triamcinolone carnitine and dexamethasone therapy on wound healing in tracheal injury: potential for preventing tracheal stenosis?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269:201–206.
79. Ertan E, Göçer P, Naycı A, et al. The Effect of Trapidil and Bevacizumab on Tracheal Anastomotic Wound Healing. *Current Therapeutic Research.* 2013; 75:5–7

8. EKLER



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.05.05-050.01.0454

10.09.2014

Konu: Kararlar.

Sayın; Prof. Dr. Onur ÖZLÜ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2014/27 no.lu' "Trakeotomi Sonrası Glutaminin Trakea İyileşmesi Üzerine Etkisi" isimli çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Aysel KÜKNER
(Başkan)

Prof. Dr. Erol AYAZ
(Üye)

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
(Üye)

Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL
(Üye)
(Yıllık İzinde)

Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK
(Üye)
(Yıllık İzinde)

Prof. Dr. Hamit COŞKUN
(Üye)
(Yıllık İzinde)

Doç. Dr. Serkan ÇAKIR
(Üye)

Doç. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Fatih ULAŞ
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ
(Üye)

Av. Erol ALTINTAŞ
(Üye)

Orhan BULUT
(Üye)

Adres : Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu 14280 Gölköy / BOLU
Telefon : 0374 253 45 68 Fax : 0374 253 45 59