

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON UYGULAMASININ
VASKÜLER ENDOTEL ÜZERİNDE HASAR YAPICI
ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kubilay GÜRÜNLÜOĞLU
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mehmet DEMİRCAN**

MALATYA 2007

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON UYGULAMASININ
VASKÜLER ENDOTEL ÜZERİNDE HASAR YAPICI
ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kubilay GÜRÜNLÜOĞLU
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Mehmet DEMİRCAN**

MALATYA 2007

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2006/65 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
1.TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ	4
2.RESİMLER DİZİNİ	5
3.SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	6
4.GİRİŞ	7
5.GENEL BİLGİLER	8
6.GEREÇ ve YÖNTEM	41
7.BULGULAR	44
8.TARTIŞMA	51
9.SONUÇ ve ÖNERİLER	57
10.ÖZET	58
11. SUMMARY	60
12. KAYNAKLAR	62

1. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Pediatrik yaş grubunda TPN indikasyonları

Tablo 2: TPN komplikasyonları

Tablo 3: Total parenteral nütrisyonunda hepatobiliyer disfonksiyon patofizyolojisine ait hasta faktörleri ve TPN ile ilgili etkiler

Tablo 4: Tavşanlara verilen Lipidli TPN'nun özellikleri

Tablo 5: Tavşanlara verilen Lipidsiz TPN'nun özellikleri

1. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Mikrodamar ağındaki küçük damarlar (arteriyoller ve venüller) ve çevresindeki bağ dokusu bileşenleri

Şekil 2: Duvarında pencere bulunan bir kapillerin üç boyutlu resmi

Şekil 3: Kan damarının katmanlarını gösteren üç boyutlu resim

Şekil 4: Müsküler bir arterin enine kesitinde damarın bir bölümü görülmektedir

Şekil 5: Grupların karaciğer dokularındaki küçük çaplı venlerin endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri

Şekil 6: Grupların böbrek dokularındaki küçük çaplı venlerin endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri

Şekil 7: Grupların vena kava inferior dokuları endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri

2. RESİMLER DİZİNİ

Resim 1A: Lipidli TPN grubu karaciğer doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 1B: Lipidsiz TPN grubu karaciğer doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 1C: Kontrol grubu karaciğer doku kesitinde VCAM–1 aktivitesi izlenmeyen küçük çaplı venlerin endotel tabakası

Resim 2A: Lipidli TPN grubu böbrek doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 2B: Lipidsiz TPN grubu böbrek doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 2C: Serum fizyolojik grubu böbrek doku kesitinde VCAM–1 aktivitesi izlenmeyen küçük çaplı venlerin endotel tabakası

Resim 3A: Lipidli TPN grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 3B: Lipidsiz TPN grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında artmış VCAM–1 ekspresyonu

Resim 3C: Kateter grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında azalmış VCAM–1 ekspresyonu

3. SİMGELER ve KISALTMALAR

ATP:	Adenozin trifosfat
ALP:	Alkalen fosfataz
ARDS:	Akut solunum yetersizliği sendromu
C ₃ :	Kompleman 3
ECMO:	Ekstrakorporeal membranöz oksijenasyon
GIS:	Gastro intestinal sistem
IL-1:	İnterlökin 1
IL-6:	İnterlökin 6
IL-8:	İnterlökin 8
IFN γ :	İnterferon gama
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü-1
Kcal:	Kilo kalori
LCT:	Long-chain triglyserides
MCT:	Medium-chain triglyserides
PAF:	Platelet activating factor
PECAM-1:	Platelet hücre sel adezyon molekülü
PUFA:	Polyunsaturated fatty acids
NCAM-1:	Nöral hücre sel adezyon molekülü
SGOT:	Serum glutamat oksaloasetat transaminaz
SGPT:	Serum glutamat pirüvat transaminaz
SIRS:	Systemic inflammatory response syndrome
TNF α :	Tümör nekroz faktör-alfa
TPN:	Total parenteral nütrisyon
VCAM-1:	Vasküler selüler adezyon molekülü
°C:	Santigrat derece
α :	Alfa
β :	Beta
γ :	Gama

4. GİRİŞ

Total Parenteral Nütrisyon (TPN) birçok cerrahi veya tıbbi patolojide çok sık ihtiyaç duyduğumuz bir tedavi ve beslenme şeklidir. TPN uygulamaları sırasında bazı komplikasyonlar gelişebilir.

Periferik intravenöz yolla beslenmede en sık görülen komplikasyon tromboflebit iken, sepsis santral venöz beslenmenin en sık ve TPN'un en ciddi komplikasyonudur.(1) Literatürde TPN uygulaması sırasında uzun süre takılı kalan santral venöz kateterin bakteriyemi ve sepsisemi kaynağı olabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur.(2,3) Ancak TPN uygulamasının damar endotelinde oluşturduğu hasara ve bu hasarın sepsis gelişiminde tetikleyici bir rol oynadığına dair bir çalışma mevcut değildir.

Bu deneysel çalışmada amaç, TPN sırasında damar endotelinde oluşan hasarı ve TPN'de kullanılan lipidin bu hasar üzerine olan etkilerini immünohistokimyasal incelemelerden yararlanarak araştırmaktır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON

Total parenteral n trisiyon, gastrointestinal sistemin, susama ve acıkma ile ilgili santral regülatuar mekanizmaların devre dışı bırakılarak, hayati fonksiyonların ve anabolik ortamın devamı için hastanın gereksinimi olan su, protein, karbohidrat, lipid, elektrolit, vitamin ve eser element gibi substratların uygun preparatlar halinde periferik veya santral venöz kompartmana verilmesi ile yapılan bir besleme tekniğidir.(4)

Parenteral beslenmenin tarihçesi 1665’de aslında bir mimar olan Sir Christopher Wren’in köpeklerle intravenöz yoldan şarap vermesiyle başladığı kabul edilir.(5) 1940’lı yılların başında Helfrick ve Abelson tarafından bugünkü şekliyle olmasa da tanımlanmış olan parenteral beslenme, klinik uygulama alanına ancak 1970’li yıllarda girebilmiştir.(1) Başlangıçta aminoasitlerin anabolize olması ve yeterli kalorisinin sağlanması amacıyla, enteral yoldan yeterince beslenemeyen hastalara yüksek konsantrasyonda dekstrozu içeren sıvılar verilmiştir. Fakat bir süre sonra, bu tür sıvıların periferik venlerin endotelini zedeleyerek, tromboflebite neden olduğu görülmüştür. Bunun  zerine sıvı hacmi artırılarak, aynı miktardaki şekerin daha dil e bir sıvı içinde verilmesine çalışılmıştır. Bu yaklaşım da, hastalarda akciğer ödemi, kalp yetmezliği veya periferik ödem gibi aşırı sıvı yüklenmesiyle sonuçlanmıştır.(1) Daha sonra, sıvı miktarı sabit tutularak kalori miktarının artırılmasına çalışılmış ve parenteral sıvılara 1 gramı 5-6 kcal içeren etanol eklenmiştir. Ancak etanolün de, hepatotoksik olduğu saptanmıştır. Yağ emülsiyonları deneysel olarak ilk kez Menzel ve Perco tarafından 1869 yılında kullanılmıştır.(6) Yağ emülsiyonlarının insanlarda kullanılabilmesi için neredeyse yüz yıl geçmesi gerekmiş, ilk kez 1950’lerde ABD’de Lipomul adlı ilk yağ emülsiyonu insanlarda kullanılmış; ancak toksik etkileri nedeniyle kısa süre içinde piyasadan toplatılmıştır. 1962’de Wretling tarafından soya fas lyesinden elde edilen Intralipid adlı intravenöz yağ emülsiyonlarının yeniden kullanım alanına girmesi, bu sayede hastalara arzu

edilen miktarda kaloringin verilebilmesini sağlamıştır. Parenteral beslenme bugünkü popülaritesini, enteral yoldan yeterince beslenemeyen bebeklerin intravenöz aminoasit ve hipertonic glukoz sıvıları ile kilo alabileceğini ve büyüyebileceğini gösteren Dudrick ve arkadaşlarına (1969) borçludur.(6)

Parenteral beslenme konusundaki bir başka önemli gelişme de, parenteral beslenme sıvılarının süperior vena kava gibi büyük santral venler içine verilebilmesini sağlayan kateterlerin üretilmesidir. Konsantre dekstroze ve aminoasit içeren sıvıların yüksek debili santral venler içine verilmesi, parenteral beslenmenin önemli bir komplikasyonu olan tromboflebit insidansını azaltmıştır.(6)

Total parenteral nütrisyön uygulaması ile pediatrik yaş grubu ve özellikle yenidoğanlarda mortalite ve morbidite önemli derecede azalmıştır.(7) Diğer bir ifade ile; TPN'un yaygın kullanımı ile gastrointestinal sistemin konjenital ve akkiz lezyonlarının düzeltilmesinde uygulanan cerrahi işlemler sonucundaki mortalite önemli ölçüde azaltılmıştır.(8) Bununla beraber bu yöntem pahalı, invazif, fizyolojik olmayan ve bir çok yan etkisi olan bir yöntemdir.(7)

5.1.1. TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON İNDİKASYONLARI

Pediyatrik hastalarda TPN indikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.(9,10) TPN bazı hastalıklar için primer tedavi, bazıları için ise destek tedavisi niteliğindedir.(11) Örneğin multipl gastrointestinal fistüller, kısa barsak sendromu, ağır Crohn hastalığı ve renal yetmezlikte TPN primer tedavi yöntemi iken(12), inatçı diare ve malnütrisyonda, kaşektik kanser hastalarında, sepsisli, yanıklı ve konjenital gastrointestinal anomalili hastalarda destek tedavisidir.(13-15)

5.1.2. TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON VERİLİŞ YOLU

Parenteral beslenme uygulanan hastalar da sıvılar çeşitli yollarla verilebilir. Periferik venler bunlardan biridir. Periferik venler 10-14 günden daha kısa süre için parenteral beslenme uygulanacak hastalarda kullanılır. Periferik venlere takılan kateterler 2-3 günde bir değiştirilmelidir, değiştirilmediği durumlarda solüsyonun ven dışına sızmasına bağlı inflamasyon ve cilt nekrozu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.(1)

Santral venöz parenteral nütrisyön uygulaması 14 gün'den daha uzun süre parenteral beslenme uygulanacak hastalarda kullanılır. Bunun için iki tip kateter kullanılır.(1)

"Broviac" tip kateterler silastik yapıdadır, eksternal juguler ven, internal juguler ven veya safen ven gibi bir ekstremitte venine "cut-down" uygulaması şeklinde cilt altı tünel hazırlanarak takılır ve süperior vena kava ile sağ atriumun birleşim yerine kadar ilerletilir.(1)

Parenteral nütrisyön uygulamasın da kullanılan diğ r bir santral kateter de perkütan intravenöz kateterlerdir. Bu kateterler  ocuk ve erişkinler tarafından son derece iyi tolere edilirler ve üst veya alt ekstermite venlerinden birine perkütan yolla kateter takılıp santral venöz sisteme yerleştirilir. *Broviac*-tip kateterlerde lokal veya genel anestezi gerekliyken perkütan kateterlerde bu gerekli değıldir, sadece minimal sedasyon yeterlidir. Ekstremiteler kullanarak yerleştirilirse pnömotoraks gelişme olasılığında azalır. Bu şekilde takılan perkütan kateterlerin infeksiyon geliştirme ihtimali de daha düşüktür.(14)

Kateter giriş bölgesine her gün pansuman yapılmalıdır. İnfüzyon setleri, mikroorganizmalarla kontamine olmaması ve kalsiyum partiküllerinin birikmemesi için 72 saatte bir değıştirilmeli ve setlerin ucuna millipore filtresi takılmalıdır. Lipid verilen set 24 saatte bir değıştirilmelidir.(1)

Kateterlerin bakımı ve kullanımı titizlikle yapılmalı ve temizliğ  son derece önem verilmelidir. Bu şekilde infeksiyon ve sepsis gelişimi  nlenebilir.(14)

Tablo 1. Pediatrik yaş grubunda TPN indikasyonları.(9)

Cerrahi Gastrointestinal Hastalıklar
-Gastroşizis, omfalosel
-Trakeoözefageal fistül
-Multipl intestinal atreziler
-Mekonyum ileus ve peritonitler
-Malrotasyon ve volvulus
-Enterokolitli Hirschsprung Hastalığı
-Diafragma hernisi, ekstrakorporeal membranöz oksijenasyon (ECMO),
düşük doğum ağırlıklı bebekler
-Asfiksik bebekler, respiratuvar distres sendromu
-Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler,
inflamatuvar barsak hastalıkları
-Crohn hastalığı, ülseratif Kolit
Bebeklerin inatçı diareleri
Kronik idiopatik intestinal psödoobstrüksiyon sendromları
Kısa barsak sendromu
Ağır akut alimenter hastalık
-Pankreatit
-Psödomembranöz kolit
-Nekrotizan enterokolit
Ağır malabsorbsiyon
-İdiopatik villöz atrofi
Gastrointestinal fistüller
Hipermetabolik durumlar
-Ağır yanık ve travma
Renal yetmezlik
Malignansiler
-Özellikle abdominal irradiasyon alanlar (radyasyon enteriti)
-Ağır bulantı ve intestinal disfonksiyona neden olan kemoterapi
Kemik iliği ve organ transplantasyonları
Spesifik durumlar ve nadir hastalıklar
-Anoreksia nervoza, kistik fibrozis, kardiyak kaşeksi, sepsis, şilotoraks yetmezlik

5.1.3. TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON SIVILARININ KOMPOZİSYONU

Parenteral beslenmede kullanılan sıvılar glukoz, aminoasit, yağ emülsiyonu, elektrolit, mineral, vitamin ve eser elementleri içerir.

Parenteral beslenmeyle verilecek kalori miktarı: 10 kg'a kadar 100-120 kcal/kg/gün, 10-20 arası, ilk 10kg için 1000+50 kcal/kg/gün, 20kg üstünde ise, 1500-1700 kcal/gündür.(16)

İdeal bir parenteral beslenme sıvısının 1 mililitresinde 1 kcal olmalıdır. %20'lik glukoz solüsyonlarının 1 mililitresinde ancak 0,68 kcal vardır. Parenteral sıvılardaki monohidrat glukozun 1 gramı 3,4 kcal sağlar. Bu nedenle, tek başına şekerli sıvılarla hastaya ihtiyacı olan kalorinin verilebilmesi ancak, verilecek sıvı hacminin yüksek tutulmasıyla mümkün olur. Bu sorun, beslenme sıvıları içine yağ emülsiyonları eklendiğinde daha etkili bir şekilde çözümlenebilir. %10'luk yağ emülsiyonlarının 1 mililitresinde 1.1 kcal, %20'lik yağ emülsiyonlarının ise 1 mililitresinde 2.2 kcal enerji vardır. Büyümenin hızlı olduğu yaşlardaki veya yeni doku üretmek zorunda olan çocuklarda parenteral yoldan verilecek kalori miktarı hastanın bazal ihtiyaçlarının daha üstünde olmalıdır. Ancak, kalori defisitinin hızlı bir tempoyla karşılanmasının ciddi elektrolit bozukluklarına, iskelet ve kalp kasları ve karaciğerde glikojen depolanmasına ve hatta ölüme yol açabilir.(1)

SIVI

Parenteral beslenme sıvıları her 100 kcal'e karşılık 100 ml veya 1500-1700 ml/m² /gün su içermelidir. Bebek ve çocukların bir günde aldıkları sıvıların %50'si böbrekler, %3-10'u sindirim kanalı yoluyla ve %40-50'si de hissedilmeyen kayıp şeklinde vücuttan atılır. Vücutta kalan su alınanndan sadece %0.5-3'ü kadardır.(14)

37 derecenin üzerindeki, her bir derecelik ısı yükselmesi için su miktarını %12, yanıklı hastalarda yanığın genişliği ve derinliğine göre, idame su gereksiniminin %100'üne kadar, sepsiste %40-50, büyük ameliyatlar geçirmiş hastalarda %20-30 artırılması gerekir.(1)

GLUKOZ

Hem enteral hem de parenteral beslenmenin önemli öğelerinden biri olan karbonhidratlar üç şekilde bulunurlar: monosakkaritler, disakkaritler ve kompleks form. İnsan metabolizması, yeterince karbonhidrat alamadığı durumlarda yağ depolarını ve aminoasitleri şekere çevirebilme yeteneğine sahiptir. Katabolik durumlarda bu yöndeki metabolik faaliyetler arzu edilen bir durum olmadığından, protein depolarının korunması amacıyla parenteral beslenme sıvıları içinde yeterince karbonhidrat bulunması şarttır. Parenteral

beslenme sıvıları içinde yer alan karbonhidrat ve yağlar, aminoasitlerin glukozla dönüşmesi yerine protein sentezine katılmasını sağlayarak, kas yıkımını ve üre yapımını azaltırlar. Glukoz, santral sinirsistemi, eritrositler, retina, renal parankim ve intestinal mukoza için doğrudan kullanılabilir bir enerji kaynağıdır. 4 saat açlık sonrası, 8-12 saat boyunca vücudun enerji gereksinimi karaciğerde depolanmış olan glikojenden sağlanır. Yenidoğanların karaciğer glikojen depoları daha sınırlı olduğundan, daha kısa süreli açlıklarda bile kolayca hipoglisemiye girebilirler.(17)

Sağlıklı bir çocuğun toplam kalori gereksiniminin %40-45'i karbonhidratlar tarafından karşılanmalıdır.(17)

Glukoz konsantrasyonu %5'in üstünde olan parenteral sıvılar hipertoniktir. Prematüre bebeklerde, hipertonik glukoz solüsyonlarına karşı insülin cevabı yeterli değildir. Böyle bebeklerde parenteral beslenmeye, önce %10 glukoz içeren sıvılarla başlanır daha sonra artırılır. Daha büyük çocuklarda glukozlu sıvıların konsantrasyonu %20-25'e kadar artırılabilir. Hipertonik glukoz infüzyonunun en önemli komplikasyonu, hastanın şoka dahi girmesine neden olabilen hiperosmolar diürezdir. Ayrıca aşırı karbonhidrat alınması kompleman sistemi inaktive ederek immün sistemin çökmesine neden olabilir.(14)

Sıvı haldeki glukoz 3.4 kcal/gr enerji verir. Normalde 6.25 gr proteinden 1 gr nitrojen açığa çıkar. Proteinlerin enerji olarak tüketilmesini engellemek için verilen her 1 gram nitrojene karşılık 135-150 kalorilik glukoz ve yağ verilmelidir.(18)

PROTEİN

Günlük enerji gereksiniminin %15'ini proteinli besinlerin karşılaması istenir. Nitrojen bir bebeğin vücut ağırlığının %2'sini, erişkinin ise vücut ağırlığının %3'ünü meydana getirir. Vücut nitrojenindeki artış büyük oranda ilk bir yaş içinde olur. Bu nedenle, yenidoğan ve süt çocuklarının protein ihtiyacı yetişkinlerden daha yüksektir. Büyüme, hücre onarım, yaraların iyileşmesi, vitamin ve enzimlerin sentezi için pozitif nitrojen dengesi içinde olmak zorundadır.(19)

Erişkinlerin günlük alması gereken protein miktarı stabil hastalarda 1.5 gr/kg/gün, kritik hastalara 2.5 gr/kg/gün'dür.(19) Sağlıklı bir yenidoğanın alması gereken protein miktarı 2-2.8 gr/kg/gün'dür.(20) Amerikan Pediatri Akademisinin önerisine göre 1800 gr'dan daha düşük ağırlıklı bebeklere verilmesi gereken günlük protein miktarı enteral yoldan 3.5-4 gr/kg, parenteral yoldan da 3 gr/kg'dır.(21)

Aminoasitlerin 8 tanesi esansiyel aminoasit olarak bilinirler. Bunlar: Treonin, Lösin, İzölösin, Valin, Lizin, Metionin, Fenilalanin, Triptofan, Histidin, Trozin, Sistin, Prolin,

Glutamin, Arginin, Taurin,'dir. Fenilalanin hidroksilaz ve sistasyonaz enzim aktiviteleri yenidoğanlarda düşük olduğu için Histidin, Fenilalanin Prolin, yenidoğanlarda esansiyeldir.(1) Arginin, Tirozin, Sistin, Prolin, Taurin ise prematür bebeklerde esansiyel olabilir.(14) Glutamin ve Arginin stres ve enerji gereksiniminin arttığı durumlarda esansiyel olabilir.(14)

Parenteral beslenme sıvılarına protein kaynağı olarak veya plazma kolloidal basıncını idame ettirmek amacıyla albümin de eklenebilir.(1)

LİPİDLER

Enteral beslenmenin gerçekleştirilemediği hastalarda yaşamı kurtaran bir strateji olmasına rağmen total parenteral beslenme, yüksek enfeksiyöz komplikasyonu nedeniyle ciddi problemleri olan bir uygulamadır.(22) Çoğunlukla bu enfeksiyonun giriş yeri verilmiş yolundaki kateterdir.(23) Buna ek olarak klinik ve deneysel pek çok çalışmada TPN içeriğindeki lipidlerin immün sistemde oluşturduğu bozukluğunda bu komplikasyonun gelişmesinde temel rol oynadığı ileri sürülmüştür.(24)

Lipid emülsiyonları 200-500nm çapında şilomikronlardan oluşur. Şilomikronlar ise trigliseridden bir çekirdeğin etrafını tek tabakalı fosfolipid kılıfın sarmasıyla oluşur. Yağ asitleri ve lipidler oluşturdukları ürünler ile hücre içi sinyal iletimini etkileyerek, hücre membranında değişiklikler oluşturarak immün hücrelerin seviyesini ve fonksiyonunu ciddi şekilde etkilerler. Parenteral lipid emülsiyonları yağda eriyen vitaminler ve peroksidasyon oluşumunu sağlayan fitosteroller de içerirler.(25)

İlk lipid emülsiyonu klinik olarak 1960 da soya yağından elde edilen uzun zincirli yağ asitlerinin (long-chain triglycerides (LCT) (Intralipid)) kullanımı ile başlamıştır. Bu LCT solüsyonu başlıca çoklu doymamış yağ asidi (Polyunsaturated fatty acids (PUFA)), büyük miktarda α -linoleik asit ve arakidonik asit prekürsörlerinden oluşmaktaydı.(26) 1980 yılından itibaren uzun zincirli ve orta zincirli yağ asitleri (medium-chain triglycerides (MCT)) karışımı kullanılmaya başlamıştır. Yüksek oranda doymamış yağ asiti içeren LCT'nin kullanımı sırasında inflamasyon öncesi oluşan eikozanoid ürünleri arakidonik asit ve ondan üretilen prostonoidlerin ve lökotrienlerin yapımının bozulduğunun farkedilmesi lipid kullanımı sırasında immün sistemde bir bozukluk olduğundan şüphelenilmesine neden olmuştur. Ayrıca LCT ve MCT'nin esansiyel yağ asitleri ile birlikte verilmediği durumlarda tamamen metabolize olmayıp metabolik artıklarının biriktiği gösterilmiştir.(25) Bu artıklarında metabolize edilerek ortadan kaldırılabilmesi için sentetik yapılı lipidlerin LCT ve MCT ile

birlikte verilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Bunun üzerine sentetik yapılı lipidler LCT ve MCT'nin esterifiye edilmesiyle elde edilmiş ve gliserol adıyla kullanılmaya başlanmıştır.(27)

Günümüzde bu emülsiyonların içine PUFA, zeytinyağı, tekli doymamış oleik asid veya balık yağı da katılmaktadır. Bu solüsyonlardaki PUFA proinflamatuvar sitokinlerin yapımını sağlamakta ve oksidatif strese reaktif oksijen radikallerinin yapımını azaltmakta ve peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptörlerin down-regülasyonunu sağlamaktadır.(26)

Günümüzde lipid emülsiyonlarında LCT, MCT, zeytinyağı ve balık yağı birlikte verilmektedir.(26)

Uzun zincirli trigliseridler

Uzun zincirli trigliseridler çok sayıda n-6, n-3 bağları içerirler ve sepsis travma gibi klinik durumlarda proinflamatuvar eikozanoidlerin fazladan yapımına neden olurlar.(28) Ayrıca lökosit fonksiyonlarını hücre membranındaki sıvı içeriğini veya hücre içi sinyalin iletimini değiştirerek kontrolsüz bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu da iddia edilmiştir.(29) Ancak LCT'nin çok önemli lökosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemediğine dair pekçok yayın da literatürde bulunmaktadır.(30)

LCT kanda nötrofillerin membran yüzeyindeki aktivasyonu sağlayan molekülleri azaltır. LCT infüzyonu kanın akışkanlığını bozmaz ve plazma vizkozitesi ile hücre deformabilitesine etkisi yoktur.(30)

Uzun zincirli ve orta zincirli trigliseridlerin karışımı

MCT biyolojik olarak inerttir. Yapılan deneysel çalışmalarda MCT, LCT ile karşılaştırıldığında aktive lökositlerin kalsiyum modülasyonunu ve protein kinaz-C bağımlı hücre içi sinyal iletimini daha çok etkilediği iddia edilmiştir. MCT'nin lökosit fonksiyonunu değiştirmesi inflamatuvar cevabı artırır. Bu etki MCT'nin LCT ve yapısal tabanlı lipidler ile birlikte verilmesiyle yok olur. Bu değişiklik LCT / MCT oranının ve n-6/n-3 bağlarındaki oranın değişmesiyle gerçekleşir.(25,31)

Ayrıca trombosit aktive edici faktör (platelet-activating faktor (PAF))'ün inhibe edilmesi, hücre içi sinyal iletimini sağlayan Ca^{+2} salınımı gibi MCT' nin etkilerine bir etkisi olmaz.(31)

Teorik olarak lipid verilmesini takiben lökositlerin aktive olup ven duvarındaki endotele yapışması beklenirken in vitro ve ex vivo farklı sonuçlar açıklanmıştır.(32)

Plasebo ile kontrollü yapılan çalışmada ARDS'li (acute respiratory distress syndrome) hastalara LCT / MCT infüzyonunu takiben akciğer dokusundaki proinflamatuvar

mediatörler olan fosfolipaz A₂ ve PAF salınımı artmış ve doku inflamasyonu şiddetlenmiştir.(33) ARDS olmayan hastalara LCT / MCT verildiğinde bu etki görülmemiştir. ARDS'li hastalara LCT düşük infüzyon hızında verildiğinde bile benzer etkileri oluşturmuştur.(32)

Yapısal lipidler

Yapısal lipidler LCT ve MCT'nin hidroliziyle uzun zincirin ve orta zincirin gliserol ile yeniden esterifikasyonu ile oluşur. Yapısal lipidler insanlarda iyi tolere edilir. MCT ve LCT ile karşılaştırıldığında insan metabolizması üzerine daha faydalı etkileri vardır. Ayrıca yapısal lipidler LCT ve MCT'den daha iyi metabolize olurlar.(34) Deneysel çalışmalar göstermiştir ki yapısal lipidler kısa süreli verilirse bile LCT veya LCT / MCT verilmesinin tersine nötrofil fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilemez.(35) Yapısal lipidler hücre içi sinyal iletimini ve membran akışkanlığını etkilemez.(34)

Zeytinyağı tabanlı lipidler

Zeytinyağı tabanlı lipidler tekli doymamış yağ asidi olan oleik asitten oluşurlar. TPN için kullanılan lipid emülsiyonunda LCT'nin %80'nin zeytinyağı ile değiştirilmesi, n-6/n-3 oranının değişip 9:1 olmasına neden olur.(25) Zeytinyağı tabanlı lipidler immün fonksiyonu direkt etkilemez ama etkisini PUFA ile membran fosfolipidlerine katılmakta yarışarak gösterir.(24)

Yapılan çalışmalarda TPN alan 13 hastaya LCT/ MCT yerine zeytinyağı tabanlı lipidlerin verilmesiyle inflamatuvar yanıt ürünlerinde bir değişim gözlenmemiştir.(36) Başka bir çalışmada TPN deki LCT'nin oluşturduğu karaciğer hasarı zeytinyağı kullanılarak azaltılmıştır.(37)

İmmün fonksiyona bakıldığında LCT veya LCT / MCT ile karşılaştırıldığında zeytinyağı insan lenfositleri ve fagositler üzerine zararlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Zeytinyağı tabanlı lipidlerin proinflamatuvar sitokin üretimini azalttığı düşünülmüştür.(38)

Balık yağı tabanlı emülsiyonlar

Artmış proinflamatuvar yanıtla karakterize otoimmün hastalıklar üzerinde dietle alınan balıkyağının olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak n-3 PUFA, arginin gibi otoimmüniteyi artırıcı maddelerin metabolizmasını değiştirir.(39) Enteral yoldan verilen balıkyağının immüniteyi bozduğu iddia edilse de, parenteral verilen balıkyağı bazlı lipidler hakkında böyle bir iddia bulunmamaktadır.(40) Parenteral verilen balık yağının, cerrahi girişim uygulanan hastalarda lökositlerden lökotrien üretimini azaltıp anti inflamatuvar etki gösterdiği bulunmuştur. Benzer etkiler organ nakli sırasında da görülmüştür. Balık yağı

tabanlı lipidler nakil öncesi vericiye verildiğinde, organ nakli yapıldıktan sonra bu organın alıcıda azalmış inflamatuvar yanıtı neden olduğu bulunmuştur.(41) Perioperatif verilen balıkyağı parenteral verildiğinde bu etkiler tamamen değişir.(40) LCT ile karşılaştırıldığında inflamasyonda azalma, enfeksiyon gelişmesi durumunda düzelme gözlenmekle birlikte bağırsak cerrahisinden sonra verildiğinde inflamatuvar yanıtı artırdığı iddia edilmiştir.(42)

Balıkyağı tabanlı lipidlerin, lökosit membranının yapısındaki n-6/n-3 oranını azaltarak proinflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı tesbit edilmiştir.(43) Ek olarak adezyon molekül ekspresyonunu değiştirmediği saptanmıştır ancak lökositlerin endotele adezyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir.(44)

Septik şok gelişmiş hastalara verilen balıkyağının nötrofillerin signalizasyonunu iyileştirdiği gözlenmiş ve LCT'nin sepsiste nötrofil fonksiyonlarını bozarak hastanın durumunu daha da kötüleştirdiği gözlenmiştir.(44) Balık yağının 2-4 günlük uygulamada sepsiste proinflamatuvar sitokin üretimini LCT'ye göre baskıladığı ancak 14 günlük uygulamada bir fark olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada hem balık yağının hemde LCT'nin IL-10 salınımını baskıladığı gözlenmiştir.(45)

Retrospektif yapılan bir çalışmada cerrahi uygulanacak hastalarda balıkyağı, LCT ve MCT ile karşılaştırılmış ve postoperatif ventilatör ihtiyacını ve mortaliteyi olumlu etkilediği bulunmuştur.(46)

Parenteral lipidler ratlara ciddi pankreatit oluşturulup verildiğinde balık yağının inflamasyonu azalttığı LCT ve zeytinyağının böyle bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.(37)

Ayrıca n-3, n-9 PUFA'nın ilginç bir yönünde hücre apoptozu ve hücre diferansiasyonu üzerine olan katkısıdır. LCT / MCT lenfosit apoptozunu düzenlerken balık yağının herhangi bir etkisi yoktur.(42) Bu konu üzerindeki araştırmalar halen devam etmektedir.

Karışık emülsiyonlar

Karışık emülsiyonlar LCT'nin MCT ve balıkyağı tabanlı lipidler ile karıştırılmasıyla veya %30 MCT, %25 zeytinyağı + %15 balıkyağı şeklinde birleştirilmesiyle oluşturulur. Tek başına MCT verildiğinde metabolize olamayan artıkları birikirken, karışık emülsiyonlarla verildiğinde dolaşımda artık ürün birikmez. Karışık emülsiyonlarda n-6/n-3 oranı 2.5:1 dir. Bu da insan gelişimini olumlu etkiler.(25)

Transplantasyon modellerinde n-6/n-3 oranı 2:1 olduğunda immün sistemin nötralize olduğu gösterilmiştir.(47)

Karışık emülsiyonların akciğer ve karaciğer makrofaj fonksiyonunu olumlu etkilediği de gözlenmiştir.(37)

Karışık emülsiyonların oksidatif strese karaciğer enzim anomalilerini azalttığı, antioksidanların seviyesini minimal artırdığı gözlenmiştir.(48)

Karışık emülsiyonların immünolojik özellikleri araştırılmaktadır.

Sonuç olarak; TPN uygulaması sırasında TPN içeriğindeki lipidler tarafından oluşturulan immünmodülasyon dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Bu konudaki çalışmalar küçük boyutlu çalışmalar olup bu çalışmalar ile çok geniş bir yelpazedeki hastalığı ve durumu değerlendirmek oldukça güçtür. Parenteral uygulamada kullanılan lipidler immün cevabı kendi kimyasal yapısına bağlı olarak değiştirir.(37,27) Özellikle balıkyağı tabanlı emülsiyonlar bozulmuş inflamatuvar yanıtın rol aldığı otoimmün hastalıklarda yeni bir tedavi seçeneği olabilir.(25)

Parenteral beslenme alan yetişkinlere 2 gr/kg/gün dozunda yağ emülsiyonları verilmesi gerekirken(17), çocuklara 0,5-4 gr/kg/gün dozunda yağ emülsiyonları verilmelidir.(49) Trigliserid klirensini dengede tutabilmek amacıyla 2 gr/kg/gün dozunun üzerine çıkıldığında infüzyon 16-24 saat gibi uzun zamana yayılmalıdır.(49)

Günlük lipid dozunun kilogram başına 4 gr'ın üzerine çıkması lipid toksisitesine neden olur. Parenteral beslenme sırasında, fazla yağ verilmesine bağlı hipertrigliseridemi ortaya çıktığı takdirde, her 100ml yağ emülsiyonu için 100 ünite heparin sıvılara eklenir. Heparin lipaz aktivitesini ve yağın klirensini artırır.(50) Yağ asidi emülsiyonu alan hastaların çoğunda serum trigliserid ve kolesterol düzeyleri normal seyreder. Esansiyel yağ asidi yetmezliğinin kimyasal bulguları, yağ içermeyen parenteral beslenmeden 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda tipik olarak bacak, göğüs ve yüzde pul pul eritematöz, papüller döküntüler gelişir. Hastanın günlük kalori ihtiyacının en az %4'ü linoleik asit olarak verilirse klinik belirtiler düzelir.(1)

Elektrolit ve Mineraller

Vücutta alıkoyulan her 1 gr protein için 0.3 gr mineral depo edilir. Vücudun ihtiyaç duyduğu en önemli elektropozitif mineraller Kalsiyum, Magnezyum, Potasyum ve Sodyumdur. Elektronegatif mineraller ise, Fosfor, Sülfür ve Klor'dur.(51)

Parenteral beslenme sıvıları içinde 2-4 mEq/kg Sodyum, 3-6 mEq/kg Klor, 2-4 mEq/kg Potasyum, 0.5-1 mMol/kg Fosfor, 0.5-3 mEq/kg Kalsiyum ve 0.5-1 mEq/kg Magnezyum bulunması gereklidir.(51)

Vitaminler

A,D,E ve K gibi yağda eriyen ve tiamin, riboflavin, folik asit, vitamin B₁₂, nikotinik asit, biotin, pantotenik asit ve vitamin C gibi suda eriyen vitaminler de hücre

metabolizmasının düzenli bir şekilde işleyebilmesi için gerekli olan maddelerdir. Bu vitaminlerin uygun dozları; Askorbik asit 80 mg, Vitamin A 2300 IU, Vitamin D 400 IU, Tiamin 1.2 mg, Riboflavin 1.4 mg, Piridoksin 1 mg, Niasinamid 17 mg, Pantotenik asit 5 mg, Vitamin E 7 mg, Biotin 20 µgr, Folik asit 140 µgr, Vitamin B₁₂ 1 µgr, Vitamin K 200 µgr'dır.(1)

Eser Elementler

Flor, çinko, bakır, manganez ve krom gibi eser elementler enzim sistemleri, hücre bölünmesi, hücre zarının stabilitesi ve kollagen sentezi için gerekli olduğu bilinen maddelerdir. Bunların dışında metabolik işlevler tam olarak anlaşılmamış selenyum, silikon, boron, nikel, alüminyum, arsenik, molibden ve strotinyum gibi başka eser elementler de vardır.(1)

Eser elementlerin günlük miktarları; çinko 100-300 µg/gün, bakır 20 µg/gün, manganez 10 µg/gün, krom 0.05-0.2µcg/gün, selenyum 1.2-2 µg/gün'dür.(1)

Hazırlanan sıvıya flebitin önlenmesi amacıyla her 1ml için 0.5-1 ünite heparinin eklenmesi gereklidir.(52)

Total Parenteral Nutrisyonda İzleme Protokolü

Parenteral beslenme başlamadan önce hastadan Tam kan tetkiki, serum elektrolitleri, serum demir bağlama kapasitesi, SGOT, SGPT, ALP, bilirubin, protrombin zamanı, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, ürik asit, protein fraksiyonları, kolesterol, trigliserid, serum osmolaritesi, idrar tetkiki, PA akciğer grafisi, EKG çekilmelidir.(53)

İlk gün 6-8 saat arayla idrarda şeker / keton tayini ve kan şekeri tayini yapılmalıdır.(52) 5-7 günlere kadar: 6 saatte bir kan şekeri, serum elektrolitleri, alınan çıkarılan sıvıların tesbiti ve vücut ağırlığı tayini yapılmalıdır.(53)

Hasta stabilize olduktan sonra her gün ağırlık kontrolü, alınan ve çıkarılan sıvılar, elektrolitler tesbit edilmeli, haftada bir trombosit, protrombin zamanı, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, bilirubin, ALP, kalsiyum, fosfor bakılmalıdır. Ayda bir, başlamadan önceki tüm tetkiklerin tekrarı yapılmalıdır.(53)

Periferik ven kateterizasyonunun en önemli komplikasyonu tromboflebittir bu nedenle periferik ven kateterlerinin 48-72 saatte bir değiştirilmesi gereklidir.(52)

5.1.4. Total Parenteral Nutrisyon Komplikasyonları

Total parenteral beslenme uygulamasıyla gastrointestinal sistem devre dışı bırakılıp besin maddeleri doğrudan dolaşıma verilirken, aşırı alınan maddelerin kontrolü, diğer

maddelerin üretilmesi, aktif şekillerine döndürülmeleri gibi birçok doğal mekanizmalar da ortadan kaldırılmış olur .(54)

Prematüre ve hasta yenidoğanların besin ihtiyaçları hakkında yeterli bilgi olmaması, kaynak olarak başvuru standart değerlerin normal yenidoğanlardan sağlanmış olması ve bu normların prematür ve hasta yenidoğanlara uygunluk göstermemesi, hesaplanarak verilen miktarın bebek tarafından yeterince kullanılamaması, TPN'un organ sistemleri üzerine olan toksisite nedenlerinin aydınlatılamamış olması ve TPN'nun reçetelendirilme, hazırlanma ve hastaya verilmesi sırasındaki uygulamalar; bebeklerde TPN'a bağlı komplikasyonlara neden olan genel etkenler olarak sıralanabilir.(54)

Total parenteral nütrisyon uygulaması sırasında ortaya çıkabilen komplikasyonlar Tablo II'de gösterilmiştir.(10)

Tablo II. TPN komplikasyonları.(10)

Kateter komplikasyonları
-Sepsis
-Mekanik komplikasyonlar
-Pnömotoraks
-Malpozisyon
-Hemotoraks
-Trombozis / Tromboflebit
Sıvı dengesi ile ilgili komplikasyonlar
-Sıvı yüklenmesi / Dehidratasyon
Metabolik komplikasyonlar
-Hipo/Hiperglisemi
-Metabolik asidoz
-Hiperamonyemi
-Azotemi
-Akciğer komplikasyonları
-Hepatobiliyer komplikasyonlar
-Elektrolit bozuklukları
-Vitamin ve eser element eksikliği
-Esansiyel yağ asitleri eksikliği

Metabolik komplikasyonlar

İzlemin yetersiz yapıldığı durumlarda oldukça sık rastlanan bu tür komplikasyonlar, parenteral beslenme'nin doğru ayarlanması ve dikkatli bir biçimde izlenmesiyle genellikle çözümlenir niteliktedir.(1)

Kan şekeriyle ilgili komplikasyonlar:

Hiperglisemi: Başlangıçta sık meydana gelir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar risk altındadır. Bu hastalarda insülin salınımı yetersizdir ve insüline karşı artmış

direnç vardır.(55) Glikozüri 4 pozitif olmadıkça ya da ciddi osmotik diürez gelişmedikçe müdahaleye gerek yoktur.(56) Ciddi ozmotik diürez, hiperozmolar-hiperglisemik- nonketotik dehidratasyon nedenidir. Parenteral beslenmede hasta stabil haldeyken kan şekeri düzeyinin 200mg/dl olması ya da artmış dozlarda insülin ihtiyacı ortaya çıkması durumunda öncelikle sepsis düşünülmelidir.(1) Çünkü sepsiste glukoz intoleransı gelişir.(14)

Hipoglisemi: Total parenteral beslenmenin aniden sonlandırılması durumunda reaktif hipoglisemi sonucu terleme, konfüzyon, çift görme, ajitasyon ya da konvülsiyon ortaya çıkabilir. Yüksek oranda glukoz içeren TPN sonlandırılmak istendiğinde, solüsyonun dekstroza içeriği öncelikle %10'a indirilmeli ve infüzyon kademeli olarak azaltılmalıdır.(1-14)

Elektrolit bozuklukları:

Hiperkalemi: Total parenteral beslenme uygulanan hastada anabolizma yetersizse, verilen potasyum tam olarak kullanılamıyorsa, böbrek fonksiyonları azalmışsa, metabolik asidoz ile birlikte düşük kardiyak output varsa, doku nekrozu ve sistemik sepsis mevcutsa potasyum yükselir.(1)

Hipokalemi: Anabolik fazda TPN alan hastalarda yeni protein sentezi başlar. Bu aşamada intraselüler potasyum gereklidir. Potasyum günlük solüsyona uygun miktarda eklenir. Aksi takdirde hipokalemi gelişir.(6)

Diğer nadir görülebilen elektrolit bozuklukları: hipo-hiperkalsemi, hipo-hiperfosfatemi, hipomagnezemi, hiperamonyemi, eser element eksikliğidir.(14)

Metabolik asidoz:

Genellikle klor tuzları içeren protein hidrolizadlarını metabolize olması nedeniyle ortaya çıkar.(14)

Hepatobiliyer disfonksiyonu:

Total parenteral nütrisyona uygulaması sırasında gelişebilen hepatobiliyer disfonksiyon; şiddeti hastanın yaşıyla ilişkili olan, klinik gidişi ve oluşan patolojik değişiklikleri iyi bilinen, ancak etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış majör bir problemdir.(15) Bu sendromun hasta ve / veya TPN'ye bağlı faktörler nedeniyle oluştuğu, dolayısıyla patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir (Tablo III).(15-57) Hepatobiliyer disfonksiyon TPN uygulanmasından hemen sonra başlayabilir ve erken dönemde klinik ve rutin biyokimyasal bulgu olmayabilir.(58) Yapılan çalışmalar immatür organizmada total safra tuzu havuzunun hacminin, safra tuzlarının karaciğere alımının ve intestinal lümeninden safra asitlerinin emiliminin az olduğunu göstermiştir.(59) Majör gastrointestinal sistem hastalığı olmayan, enteral beslenmeye eğilimli prematürelde bile

TPN'a bağlı kolestaz gelişimi klinik olarak önemli bir problemdir. Bu probleme sahip bebeklerde TPN kesilip oral beslenme başlayınca hepatik disfonksiyon geriye döner.(15)

Ancak pediatrik cerrahlar için, gastrointestinal sistem cerrahisi gerektiren yenidoğanlarda uzamış TPN zorunlu olduğundan, TPN'a bağlı kolestaz gelişimi major klinik problem olarak kalır.(58) Uzun süreli TPN (3 ay ve üzeri) uygulanan çocukların %43'ünde, erişkinlerin ise %45'inde kolelithiyazis geliştiği bildirilmiştir.(60) Total parenteral nütrisyon uygulanan bebeklerde daha yaygın olarak kolestazis ortaya çıkar, diğer hepatobiliyer bozukluklar fibrozis, mikronodüler siroz, abdominal psödotümör (şişmiş safra kesesi), safra çamuru, hepatosellüler Ca ve kolelithiyazistir. Erişkinlerde ise hepatosellüler hasar (steatozis ve steatonekrozis) dominanttır, daha az olarak sırasıyla kolestazis, fibrozis, mikronodüler siroz, safra çamuru, kolelithiyazis, akalküloz kolesistitler gelişir.(61)

Kolestazın hücresel mekanizmaları hakkında öne sürülen çeşitli ihtimaller aşağıda sıralanmıştır:(15)

1. Yapısal, fiziksel özellikler ve karaciğer enzim aktivitesinde değişiklikler.
2. Mikrofilament ve mikrotübüllerin disfonksiyonu.
3. Kanaliküler geçirgenliğin değişmesi.
4. Kimyasal ajanlar ve safra solütlerinin arasında fizikokimyasal etkileşim.
5. Safra asitlerinin etkileri:

a-Primer: Konjenital olarak anormal safra asit transportu veya monohidroksi safra asitlerin aşırı üretimi yoluyla başlayan kolestaz

b-Sekonder: Kolestazdan dolayı biriken safra asitlerine bağlı hepatosellüler disfonksiyon.(4,58)

Tablo III. Total parenteral n trisyonda hepatobiliyer disfonksiyon patofizyolojisine ait hasta faktörleri ve TPN ile ilgili etkiler.(4)

Komplikasyon	Hasta Faktörleri	TPN ile ilgili etkiler	
		Majör	Minör / Tartışılabilir
Steatozis	-Açlık -Protein-kalori malnütrisyonu -Glukoz intoleransı	-Kalori fazlalığı -Karbonhidrat fazlalığı -KH-Nitrojen imbalansı	-EYA eksikliği -Karnitin eksikliği -İlaç oksidasyonunda azalma -Diyetsel koruyucu faktörlerin yokluğu -L-Glutamin eksikliği -Lipid fazlalığı
Çocuklarda Kolestazis	-İmmatür biliyer sekr. sistem -Oral alımın yokluğu (enterik stimulus eksikliği) -Sepsis -Majör cerrahi (�z. GIS) -Bozulmuş enterohepatik sirkülasyon -İnce barsakta bakteriyel aşırartım -Hipoksi	-Amino asit fazlalığı -Uzun süreli TPN	-Serin eksikliği -Methionin eksikliği -Taurin eksikliği -Selenyum eksikliği -Vit E eksikliği -TPN Kontaminantları -Alüminyum -Na bisülfit -Bakteriyel translokasyon -L-glutamin eksikliği -Litokolat toksisitesi
Erişkinlerde Kolestazis	-Oral alımın yokluğu (enterik stimulus eksikliği) -Sepsis -İleal hastalık / rezeksiyon -Kısa barsak sendromu -İnflamatuvar barsak hast. -Malign hastalık -Bakteriyel aşırartım -Litokolat toksisitesi	-TPN süresi	-Enerji/nitrojen oranının düşük olması -Devamlı uygulama -Bakteriyel translokasyon -L-glutamin yokluğu / eksikliği -TPN sol.'da Bakır -Lipid kontenti -Litokolat toksisitesi
Safra Kesesi Hastalığı ve Safra Taşı	-Açlık -Enterik stimulus yokluğu -Safra kesesi stazı ve safra akışının bozulması	-Azalmış safra akımı	-Safra kompozisyonu değişikliği

Sepsis komplikasyonu

Sepsis organizmanın enfeksiyona verdiği şiddetli sistemik yanıttır. Bunun ilerlemiş şekline “sistemik inflamatuvar cevap sendromu” da denir. Eğer erken tanınıp tedavi edilmezse sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Sepsise karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıtın gram negatif bakterilerin endotoksinlerine ya da gram pozitif bakterilerin lipoteikoik asit-peptidoglikan kompleksine karşı organizmanın verdiği yanıtın sebep olduğu doku hasarının yol aŗtığı düşünülmektedir. Bakteri  r nleri kana karıştığında daha sonra pek çok fizyolojik bozukluğa yol aŗacak olan sitokinler aktive olmaktadır. Bu sitokinler; tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1, interlökin 6, interlökin 8, PAF,

interferon γ dır. TNF, IL 1 ve 6'nın yüksekliğinin sepsisli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bakteri ürünleri ve oluşan sitokinler mikroorganizmaları durdurmak için çeşitli fizyolojik mekanizmalar aktive olmakta, kompleman ve koagülasyon sistemi aktive olmakta polimorfonükleer lökositler ve kallikrein-kinin sistemi aktifte olmaktadır.(62)

TNF ve diğer inflamatuvar mediatörler vasküler geçirgenliği artırıp, vasküler tonusu azaltırlar. Bunun sonucunda kapiller kaçak artar, doku perfüzyonu azalır yani şok ortaya çıkar. Olay ilerledikçe doku oksijen kullanımı doku oksijen sunumundan fazla olduğu için, doku hipoksisi, asidoz, myokard yetmezliği, periferik vazokonstriksiyon, solunum yetmezliği gelişir. Diğer sistemlerinde etkilenmesiyle yaygın intravasküler koagülasyon, akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği ve santral sinir sistemi fonksiyonlarının bozulmasının ardından ölüm gelişir.(14)

Uzun süre total parenteral beslenme uygulaması yapılan hastaların bazılarında sepsis gelişebilir. Sepsis parenteral beslenme uygulamasının en ciddi komplikasyonudur.(63)

Parenteral beslenme uygulanan hastalarda sepsis gelişme riski %0.5-4 arasındadır.(64) İmmünoşüpresif hastalarda bu rakam daha da yüksektir.(65)

Parenteral beslenme esnasında gelişen sepsisin patogenezi açıklayan çalışmalarda uygulama için kullanılan kateter sepsis gelişiminde önemli bir neden olarak suçlanmıştır.(63)

Bu çalışmalarda uzun süre takılı kalan santral venöz kateterin önce bakteriyemiye daha sonrada sepsise yol açtığı savunulmuştur. Kateterlerin buna mikroorganizmaların kan akımına ciltten başlayarak kateter yolu boyunca, solüsyonların kontaminasyonu, kateter temizlenirken steriliteye dikkat edilmemesi sonucu girmesiyle neden olduğu savunulmuştur.(63)

Parenteral beslenme sırasında gelişen sepsisten sorumlu tutulan bir diğer nedende solüsyonların içerdiği lipiddir.(1) Lipid solüsyonlarının lökosit fonksiyonlarını hücre membranındaki sıvı içeriğini veya hücre içi sinyalin iletimini değiştirerek bozduğu ve kontrolsüz bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu iddia edilmiştir. Lipidlerin kanda nötrofillerin membran yüzeyindeki aktivasyonu sağlayan molekülleri azalttıkları iddia edilmiştir.(37)

Yapılan çalışmalarda uygulanan parenteral beslenme solüsyonlarının vasküler endotelde inflamasyona yol açtığı ve bunun tromboflebite neden olduğu öne sürülmüştür. Tromboflebitin ise septik şok patogenezinde rol oynadığı savunulmuştur.(66)

Sepsisli hastaların kliniği; ateş, lökositoz, açıklanamayan glukozüri ya da bunların kombinasyonu şeklindedir. Yenidoğanlarda ise letarji, ani gelişen glukoz intoleransı, apne ve bradikardi ataklarının sıklaşması gibi belirtiler gözlenir.(14)

Parenteral beslenme uygulamasına başlamadan önce ateş kaynağı iyice araştırılmalıdır. Kontrolsüz bir enfeksiyonun erken dönemlerinde parenteral beslenmeye geçilmemelidir. Sepsisin karaciğeri kolestatik hasara daha duyarlı hale getirdiği gözönünde bulundurulursa, total parenteral beslenme uygulanan hastanın geçirdiği her sepsis atağı karaciğer harabiyeti olasılığını artırmaktadır.(1)

Tedavide öncelikle önerilen antibiotikler vankomisin ve gentamisin'dir. Sepsis devam ettiği sürece total parenteral beslenmeye ara verilmesi önerilmektedir. Hastaların %80-90'ın da 7-10 günlük tedaviyle sepsisin düzeldiği bildirilmiştir.(63)

Parenteral beslenme sırasında gelişen sepsisin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Parenteral beslenme uygulanan her hastada sepsis gelişmemekte, sepsis gelişen hastalarda da parenteral beslenme kesilip uygun antibiotik tedavisi verildiğinde hastalar iyileşmektedir. Bu nedenlerle total parenteral nütrisyon uygulamasında sepsise neden olan etkenlerden kateterin mi sepsisi başlattığı yoksa verilen solüsyonların içeriğinden dolayı oluşan vasküler endoteldeki hasarın mı sepsise neden olduğu araştırılması gereken önemli bir konudur.

Diğer komplikasyonlar:

Kolelithiyazis: Uzun süreli TPN alan hastalarda %6-10 oranında safra çamuru, %43 oranında kolelitiazis görüldüğü bildirilmiştir. Bu oran kısıbarsak sendromunda %100'e yakın olduğundan, geniş barsak rezeksiyonu yapılan hastalara ameliyat sırasında kolesistektomi uygulanması da önerilmektedir.(67)

Sonuç olarak, TPN solüsyonlarının steril şartlarda hazırlanması ve hastaya uygulanırken gereken özenin gösterilmesi oluşabilecek komplikasyonları en aza indirir.(1)

5.2. VASKÜLER SİSTEM

5.2.1. Embriyoloji

Üçüncü haftanın ortasına dek beslenme gereksinimini yalnızca difüzyonla sağlayan embriyo, bu haftadan sonra yeni bir sisteme ihtiyaç duyar ve bu dönemde insan embriyosunun damar sistemi belirir. Bu evrede, geç presomit embriyonun splanknik mezodermal tabakası altındaki endoderm tarafından anjioblastları oluşturmak üzere aktive edilir. Bu hücreler, çoğalarak anjiokist olarak adlandırılan izole endotelial hücre topluluklarını oluştururlar.(68,69)

Başlangıçta embriyonun her iki yanında yer alan endotelial hücre kümeleri hızla sefalik yönde dağılırlar. Zamanla, bu hücre toplulukları birleşerek, küçük kan damarlarından oluşmuş at nalı şeklinde bir pleksusu meydana getirirler. Bu pleksusun ön-orta kısmına kardiyojenik alan denir. Bu bölgenin üzerinde yeralan intraembriyonik kölomik boşluk, daha sonra perikardiyal boşluğun içine doğru gelişir.(70)

Atnalı şeklindeki bu pleksusa ek olarak, diğer anjiogenik hücre kümeleri de embriyonun orta hattına yakın ve paralel şekilde her iki tarafta belirir. Bu hücre kümesi içinde de bir lümen meydana gelir ve her biri dorsal aorta olarak bilinen bir çift longitudinal damar oluşur. Daha sonraki bir evrede bu damarlar, kalp tüpünü oluşturacak olan atnalı şeklindeki pleksus ile aortik arkuslar aracılığıyla bağlantılar yapar.(68)

Başlangıçta bir çift olmalarına rağmen, gelişimin 22. gününde bu iki tüp, hafifçe kıvrılmış, içte bir endokardiyal tüp ve çevresinde de myokardial bir örtüden meydana gelen tek bir kalp tüpü oluştururlar. Kalp, 4. ile 7. haftalar süresince alışlagelmiş dört boşluklu yapısına kavuşur.(68)

Kalpteki septum oluşumu, kısmen atrioventriküler kanalda, kısmen de konotrunkal bölgedeki endokardiyal yastık dokusunun gelişimine bağlıdır. Yastık dokusunun anahtar konumundaki yerleşimi nedeniyle, birçok kardiyak malformasyon, anormal yastık dokusu morfogeneze bağlıdır.(69)

Atrium tavanından aşağıya doğru uzanan orak şekilli septum primum atriumu hiçbir zaman tam olarak ikiye bölmez; iki atrium arasında ilişkiyi sağlamak için ostium primum denilen bir açıklık bırakır. Ostium primum, septum primumun endokardiyal yastıklarla birleşmesi sonucunda kapanınca, septum primumda hücre ölümüyle ostium sekondum adı verilen bir açıklık oluşur.(71)

Dört adet endokardiyal yastık, atrioventriküler kanalı çevreler. Karşılıklı duran süperior ve inferior yastıkların kaynaşması, açıklığı sağ ve sol atrioventriküler kanallara böler.

Yastık dokusu bundan sonra fibröz hale gelir ve sol tarafta mitral (biküspid) kapağı, sağ tarafta da triküspid kapağı oluşturur. Ortak atrioventriküler kanalın sebat etmesi ve kanalın anormal bölünmesi iyi bilinen defektlerdendir.(68)

İnterventriküler septum, kalın bir müsküler kısımdan ve alt endokardiyal atrioventriküler yastık, sağ konus şişkinliği ve sol konus şişkinliğinden oluşmuş ince bir membranöz kısımdan ibarettir. Birçok olguda, bu üç komponentin birbiriyle kaynaşmaması açık bir interventriküler foramenle sonuçlanır.(68,69)

Trunkus bölgesi, spiral şekilli aortikopulmoner septumla iki ana artere bölünmüştür. Konus şişkinlikleri, aortik ve pulmoner kanalların akım çıkış yollarını ayırır ve inferior endokardiyal yastıktan gelen dokuyla birlikte interventriküler forameni kapatırlar.(69)

Her ne kadar 5 brankial arkusun her birinin kendi aortik arteri varsa da bunlarda çok sayıda değişiklikler ortaya çıkar. Orjinal sistemin en önemli üç yapısı: arkus aorta, pulmoner arter, sağ subklavian arterdir.(71)

Başlangıçta yolk kesesini besleyen vitellin arterler, daha sonra sırasıyla ön-orta ve sonbarsağı besleyen çöliak, süperior ve inferior mezenterik arterleri oluşturur.

Umblikal arterler bir çift halinde, ortak iliak arterlerden köken alırlar. Doğumdan sonra, bu arterlerin distal kısımları kapanarak, lateral umblikal ligamentleri oluştururken, proksimal kısımları ise internal iliak ve veziküler arterler olarak kalır.(69)

Venöz sistem üç sistem olarak tanımlanabilir: portal sistemi oluşturan vitellin sistemi, kaval sistemi oluşturan kardinal sistem ve doğumdan sonra kaybolan umblikal sistemdir. Kaval sistemin oluşumu oldukça karmaşık olduğundan, çift inferior ve süperior vena kava, sol süperior vena kava gibi çeşitli anomalilerle karakterizedir.(71)

Prenatal yaşam boyunca fetusun oksijen gereksinimi plesantal dolaşım tarafından sağlanırken, gaz alışverişi doğumdan sonra akciğerler tarafından üstlenilir. Doğumun hemen ardından ve daha sonraki postnatal aylar boyunca dolaşım sisteminde, aşağıdaki değişiklikler meydana gelir: duktus arteriozus kapanır, foramen ovale kapanır ve ligamentum teres hepatis ve ligamentum venozum olarak kalır ve umblikal arterler kapanır ve lateral umblikal ligamentleri oluşturur.(69)

Lenfatik sistem, kardiyovasküler sistemden sonra 5 kese halinde oluşur: 2 juguler, 2 iliak, 1 retroperitoneal ve sisternaşili. Keseleri birbirine birleştirmek ve diğer yapıları drene etmek amacıyla sayısız kanallar oluşur. Sonunda, sağ ve sol torasik duktuslar arasındaki anastomozlardan, sağ torasik duktusun distal kısmından ve sol duktusun kranial kısmından torasik duktus oluşur. Sağ lenfatik duktus, sağ torasik duktusun kranial kısmından gelişir.(68)

5.2.2. Histoloji

Dolaşım sistemi kan ve lenf damar sistemini kapsamaktadır. Kan damar sistemi aşağıdaki yapılardan oluşur:(69)

Kalp, işlevi kanı pompalamak olan bir organdır.(70)

Arterler, dallandıkça çapı küçülen götürücü damarlardır ve işlevi dokulara kan, oksijen ve besin sağlamaktır.(72)

Kapillerler (kılcal kan damarları), dokularla kan damarları arasındaki alışverişin gerçekleştiği yerdir ve birbiriyle çok sayıda anastomoz yapan yaygın ince tübüllerden oluşan karmaşık bir ağ oluşturur.(69)

Venler, kapillerlerin daha büyük kanallardan oluşan bir sisteme dönüşmesiyle ortaya çıkar. Bu kanallar kanı tekrar pompalanmak üzere getirdikleri organ olan kalbe yaklaştıkça genişlerler.(73)

Lenf damar sistemi lenfatik kapillerlerde kör uçlu tübüller şeklinde başlar, çapları giderek genişleyen anastomozlaşan damarlar oluştururlar: bunlar kalbe açılan büyük venlere dökülerek kan damar sisteminde sonlanırlar. Lenfatik sistemin görevlerinden biri dokular arası sıvıları kan dolaşımına tekrar döndürmektir. Kan ve lenf damar sistemlerini oluşturan bileşenlerin tümünün iç yüzeyi endotel adı verilen, tek katlı yassı epitel ile döşelidir.(74)

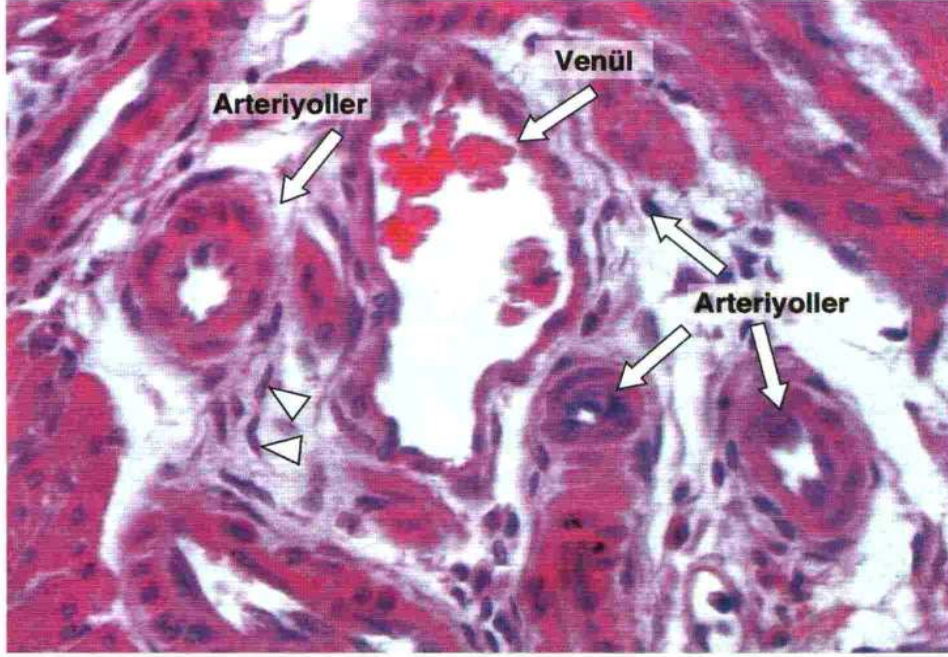
Dolaşım sistemi tipik olarak, çapı 0.1 mm'den daha geniş olan büyük damar ağı (büyük arteriyoller, müküler ve elastik arterler ve müküler venler) ve yalnız mikroskopla görülebilen damarlar olan küçük damar ağı (arteriyoller, kapillerler ve post kapiller venüller) biçiminde bölümlere ayrılır (Şekil 1). Küçük damar ağı, normal koşullarda ve yangısal süreçlerde kan ile çevre dokular arasındaki değiş tokuşun gerçekleştiği bölge olması açısından özellikle önemlidir.(71)

Kılcal kan damarları, kan ile çevre dokular arasındaki metabolik değiş tokuşun farklı düzeylerde gerçekleşmesini olası kılacak yapısal değişiklikler sergilerler. Kapillerler bir tüp biçiminde kıvrılmış endotel hücrelerinin oluşturduğu tek bir tabakadan ibarettir. Kapillerlerin ortalama çapı 7 ile 9 mm arasında değişmekte olup, uzunlukları genelde 50 mm'yi geçmez. İnsan vücudundaki kapillerlerin toplam uzunluğu 96.000 km (60.000 mil) olarak hesaplanmıştır.(69)

Enine kesildiğinde, duvarlarında 1-3 hücreye ait kısımlar görülür. Çoğunlukla bu hücrelerin dış yüzeyleri endotel tarafından yapılan bir bazal lamina üzerine oturur.(73)

Genelde endotel hücreleri çok köşelidir ve kanın akış yönünde uzunlamasına yerleşmiştir. Çekirdek yüzünden hücre-kapiller lümenine doğru bombeleşmiş durumdadır.

Sitoplazmasında küçük bir golgi kompleksi, mitokondriler, serbest ribozomlar ve birkaç kaba endoplazma retikulumu olmak üzere az sayıda organel bulunur. Endotel hücrelerinin büyük bir bölümünde zonula okludens tipi bağlantılar bulunur ve bu bağlantılar fizyolojik açıdan büyük öneme sahiptir. Bu tip bağlantıların makromoleküllere karşı değişken düzeylerde geçirgenlik sağlaması hem normal, hem de patolojik koşullarda önemli rol oynamaktadır.(70)



Şekil 1. Mikrodamar ağındaki küçük damarlar (arteriyoller ve venüller) ve çevresindeki bağ dokusu bileşenleri. Ok başları fibroblastları göstermektedir. H&E. Küçük büyütmede.

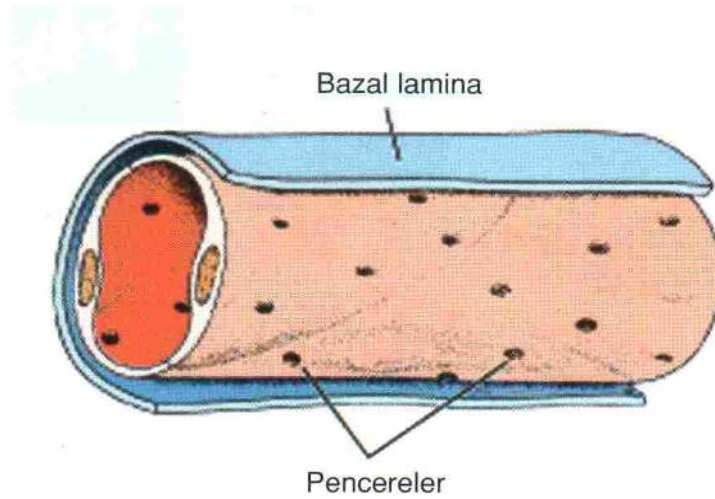
Kan damarlarının endotel hücreleri arasındaki bağlantıların en gevşek olduğu bölüm venüllere ait endotel hücreleri arasında bulunan bağlantılardır. Burada, yangı yanıtı sırasında tipik olarak dolaşım sisteminden sıvı kaybı ödeme yol açar.(71)

Kapillerler ile postkapiller venüller boyunca değişik yerlerde endotel hücrelerinin etrafını kısmen saran uzun sitoplazmik uzantılara sahip mezenkim kökenli hücreler bulunur. Bu hücelere perisit adı verilir. Perisitler kendi bazal laminaları ile kuşatılmıştır ve bu bazal lamina endotelin bazal laminası ile birleşebilir. Perisitlerde myozin, aktin ve tropomyozin bulunması büyük ölçüde, söz konusu hücrelerin kasılma işlevi bulunduğunu düşündürmektedir. Doku yaralanmalarından sonra, perisitler yeni kan damarları ve bağ dokusu hücreleri oluşturmak üzere sayıca çoğalıp, farklılaşarak onarım sürecine katılır.(69)

Kan kapillerleri endotel tabakasının ve bazal laminanın sürekliliğine göre dört tip olarak gruplandırılabilir.(74)

Sürekli ya da somatik kapillerler; duvarlarında pencere bulunmaması ile özellik kazanır. Bu tip kılcal kan damarları, her çeşit kas dokusunda, bağ dokusunda, ekzokrin bezlerde ve sinir dokusunda bulunur. Sinir sistemi dışındaki yapıların bazı bölgelerinde endotel hücrelerinin her iki yüzeyinde de çok sayıda pinositoz vezikülü bulunur. Pinositoz vezikülleri söz konusu hücrelerin sitoplazmasında yalıtık veziküller biçiminde de görülür ve makromoleküllerin endotel sitoplazması içinde her iki yönde taşınmasından sorumludur.(71)

Pencereli ya da viseral kapillerler: Endotel hücrelerinin duvarlarında, hücre zarından daha ince bir perde (diyafram) ile örtülü büyük pencerelerin bulunması ile özellik kazanırlar. (Şekil 2).



Şekil 2. Duvarında pencere bulunan bir kapillerin üç boyutlu resmi.

Bu diyaframda birim membranın üç tabakalı yapısı bulunmaz. Pencereli kapillerlerin bazal laminası sürekli dir. Pencereli kapillerler, böbrek, bağırsak, endokrin bezler gibi kan ile doku arasında madde değişiminin hızlı gerçekleştiği dokularda bulunur.(71)

Kapillerlerin üçüncü tipi böbrek glomerülü için tipiktir. Bu kapiller, diyaframsız pencerelidir. Bu tip kapillerlerde kan ile doku arasında kapiller penceresinin hemen altında bulunan kesintisiz ve çok kalın bir bazal lamina bulunur.(73)

Dördüncü tip kapiller; dolaşımı yavaşlatacak şekilde dolambaçlı ve büyük çaplıdır, endotel hücreleri kesintili bir tabaka oluşturacak şekilde birbirlerinden geniş boşluklarla ayrılmış durumdadır, endotel hücrelerinin sitoplazmasında çok sayıda, diyaframsız pencere bulunur, endotel hücrelerinin arasında ya da dışında makrofajlar bulunur ve bazal lamina kesintilidir.(74)

Sinüzoidal kapillerler ağırlıklı olarak karaciğerde ve kemik iliği ve dalak gibi hemopoetik organlarda bulunur. Kapiller duvarının yapısı kan ile dokular arasındaki değiş tokuşu büyük ölçüde kolaylaştırır.(71)

Kapillerler arter ve venler arasında bağlantı kuran anastomozlar yaparlar. Arteriyoller devamlılık göstermeyen düz kas tabakası ile sarılı küçük dallar olan metarteriyollere ayrılırlar. Metarteriyoller de kapillerleri oluşturacak şekilde dallanır. Metarteriyollerin büzüşmesi dokunun tüm kapiller ağdan kan alması gerekli olmadığında dolaşımın düzenlenmesine yardım eder. Bazı dokularda arteriyollerin doğrudan venüllere boşalmasını sağlayan arteriyovenöz ağzlaşmalar bulunur. Kapiller dolaşımın düzenlenmesine katkıda bulunan bir başka mekanizmayı da bu özellik oluşturur. Söz konusu bağlantılar iskelet kasında, el ve ayak derisinde yoğun olarak bulunur. Arteriyovenöz anastomoz damarları büzüştüğünde tüm kan kapiller ağdan geçmek durumunda kalır. Genleştğinde ise kanın bir bölümü kapiller dolaşıma uğramadan, doğrudan vene akar. Kapiller dolaşım sinir ve hormon uyarısı ile kontrol edilir. Kapiller ağın yoğunluğu, dokunun metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Böbrek, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi metabolizma hızı yüksek olan dokularda kapiller ağ yoğun olarak bulunur, düz kas ve bağ dokusu gibi metabolizma hızı düşük olan dokularda ise bunun aksi geçerlidir.(70)

Kapillerlerin toplam çapı, aort çapından yaklaşık 800 kat daha büyüktür. Aort içindeki kanın hızı ortalama 320 mm/sn iken, kapillerlerdeki kanın hızı yaklaşık 0.3 mm/sn' dir. Duvarlarının ince olması ve içindeki kanın yavaş hareket etmesi yüzünden kapillerler dokularla kan arasında su, çözüntü ve makromoleküllerin değiş tokuşu açısından en uygun bir yer oluşturmaktadır.(69)

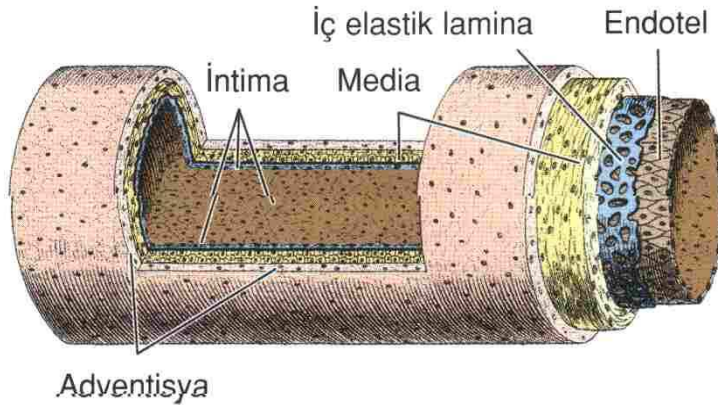
Endotel hücreleri işlev olarak döşedikleri damara göre farklılıklar gösterir. Kapillerler, oksijen, karbondioksit, substratlar ve metabolitlerin kandan dokuya ve dokudan kana aktarıldığı bölgeler olduğundan, yaygın olarak değiş tokuş damarları şeklinde adlandırılır. Kan ile doku arasındaki madde değişiminden sorumlu olan düzenekler tam olarak bilinmemektedir. Bu değişimler, molekülün tipine ve endotel hücrelerinin yapısal özellikleri ve düzenine bağlıdır.(70)

İster hidrofilik, ister hidrofobik olsun, küçük moleküller kapiller endotel hücrelerinin plazma zarından difüzyonla ya da aktif olarak geçer. Daha sonra bu maddeler endotel sitoplazması içinde diffüzyonla karşı taraftaki hücre yüzeyine aktarılırlar ve buradan hücre dışı aralığa boşaltılırlar.(73–74)

Endotel hücreleri, kan ile dokular arasındaki değiş tokuş işleminde üstlendikleri rolün yanında, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüştürölmesini, bradikinin, serotonin, prostoglandinler, norepinefrin, trombin'in biyolojik olarak tepki vermeyen bileşiklere dönüştürölmesini, lipoproteinlerin endotel hücrelerinin yüzeyindeki enzimler tarafından trigliseridlere ve kolesterole parçalanmasını gerçekteştirirler. Endotel hücreleri; endotelinler, damar büzücü maddeler ve gevşetici bir faktör olan nitrik oksit gibi damar gerginliği üzerine etkili bazı faktörleri üretirler.(72)

Çapı belli bir ölçünün üzerinde olan tüm kan damarları ortak bazı özelliklere ve genel bir yapıya sahiptir. Bununla birlikte, aynı tip bir kan damarı belirgin yapısal farklılaşmalar sergileyebilir. Öte yandan farklı tipler arasındaki sınır, bir tipten diğerine geçiğ kademeli olarak gerçekteştiğinden, çok keskin değildir.(74)

Kan damarları genel olarak aşağıda sıralanan katmanlardan oluşmaktadır. (şekil 3).



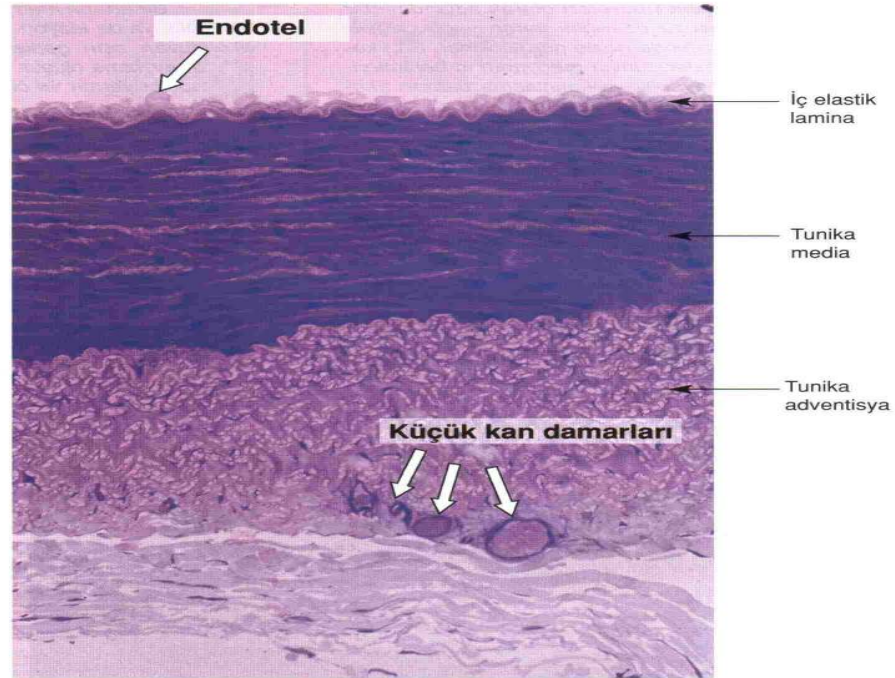
şekil 3 Kan damarının katmanlarını gösteren üç boyutlu resim.

Tunika intima; altında tek tük düz kas hücresi barındıran gevşek bağ dokusu üzerinde tek kat endotel endotel hücrelerinin oluşturduğu tabakadır. En dıştaki intima bileşeni olan iç elastik lamina ile medyadan ayrılır. Elastinden oluşan bu laminada damar duvarının derin kısımlarında yer alan hücreleri besleyecek olan maddelerin diffüzyonunu olası kılacak şekilde aralıklar bulunur.(73)

Tunika medya; başlıca sarmal biçiminde dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu üst üste gelmiş tabakalardan oluşur. Bu kas hücreleri arasında değişken çoklukta elastik lifler ve lameller, retiküler lifler (tip III kollajen) proteoglikanlar ve glikoproteinler vardır. Arterlerde medya katmanını adventisya tabakasından ayıran ince bir dış elastik lamina mevcuttur.(69)

Tunika adventisya uzunlamasına dizilim gösteren kollajen ve elastik liflerden oluşur. Adventisya, tip-1 kollajen bulunur ve genellikle içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile giderek kaynaşır.

Vasa vasorumlar büyük damarlarda, adventisya ve medyanın dış kısmında çok sayıda dal yapan arteriyol, kapiller ve venüller şeklinde bulunmaktadır. Büyük arterlerde beslenme damarın lümeninden yalnızca diffüzyonla zor olacağından adventisya ve medyanın beslenmesi için gerekli metabolitleri vasa vasorumlar sağlar.(70) Bu damar damarları venlerde arterlerdekinden daha fazla sayıda görülür(şekil 4).



Şekil 4. Müsküler bir arterin enine kesitinde damarın bir bölümü görülmektedir.

Orta ve büyük arterlerde intima ve medya tabakasının en iç bölümünde vasa vasorum bulunmaz. Bu tabakalar oksijen ve besinleri damar lümeninden diffüzyonla alırlar.(73)

Duvarlarında düz kas taşıyan bir çok kan damarının sinir ağını, transmitter olarak norepinefrin kullanan myelinsiz sempatik sinir lifleri (vasomotor sinirler) oluşturur. Norepinefrinin bu sinirlerden boşalması vazokonstriksiyonla sonuçlanır.(69) Bu efferent sinirler arterlerin media tabakasına ulaşamadığından, nörotransmitterin medianın düz kas hücrelerine etki etmesi için birkaç mikrometre boyunca diffüzyonu gerekmektedir. Mediadaki düz kas hücreleri arasında yer alan “gap junction”lar gelen uyarıyı iç bölümlerdeki kas

hücrelerine ileterek yanıt verilmesini sağlar. Venlerde sinirler hem adventisya hemde medyada sonlanır ancak sinir ağı dağılımının yoğunluğu arterlere oranla daha düşüktür. İskelet kasındaki arterlerin sinir ağında aynı zamanda damar genişleten kolinerjik sinirler de bulunmaktadır.(74) Bu damar genişleten sinirler tarafından salıverilen asetilkolin endotel hücreleri üzerinde etki göstererek, düz kas hücrelerine dağılarak hücre içi ulakların döngüsel GMP sistemini harekete geçiren nitrikoksit yapımına yol açar. Kas hücreleri daha sonra gevşer damar lümeni genişler.(73)

Kan damarları çaplarına göre arteriyoller, orta çaplı arterler (müsküler arterler) ve daha büyük (elastik) arterler olarak sınıflandırılır.

Arteriyoller

Arteriyollerin çapı, genellikle 0.5mm'den daha küçüktür ve lümenleri göreceli olarak dardır. Endotel altı tabakası çok incedir. Çok küçük arteriyollerde iç elastik lamina bulunmaz ve medya genellikle sarmal şeklinde düzenlenmiş bir ya da iki kat düz kas hücresinden ibarettir: dış elastik lamina bulunmaz. Arteriyollerin berisinde yer alan küçük arterlerin lümeni arteriyollerin lümeninden daha geniştir. Hem arteriyollerde hemde küçük arterlerde tunika adventisya çok incedir.(69,73)

Orta boy (Müsküler) Arterler

Müsküler arterler tunika medyadaki düz kas hücrelerinin kasılması ya da gevşemesiyle organlara giden kan akımını kontrol edebilir. İntimanın endotel altı tabakası, arteriyollerdekinden biraz daha kalındır. İntimanın en dış bölümü olan iç elastik lamina belirgindir ve tunika medyada 40 katmana dek varabilen düz kas hücreleri bulunabilir. Bu hücreler, kendileri tarafından sentezlenen elastik lamellerle, retiküler liflerle ve proteoglikanlarla desteklenmiştir. Medyanın son bileşeni olan dış elastik lamina, sadece daha büyük müsküler arterlerde bulunur ve bu yapılar medyanın dış kısmına doğru sokulabilir.(74)

Büyük Elastik Arterler

Büyük elastik arterler kan akışının kararlı olmasına yardımcı olur. Elastik arterler aort ve büyük dallarını kapsar. Medyada elastin yoğun olduğundan sarı renkte görülür. İntima, müsküler arterdekine göre daha kalındır. İç elastik lamina bulunmasına karşın, diğer tabakadaki elastik laminalara benzediğinden ayırtılamaz. Medyada yaşla beraber sayısı artan, üst üste yerleşmiş ve delikli bir dizi elastik lamina katmanı mevcuttur (yenidoğanda 40, erişkinde 70 adet bulunur). Elastik laminalar arasında düz kas hücreleri, retiküler lifler, proteoglikanlar ve glikoproteinler bulunur. Tunika adventisya, göreceli olarak az gelişmiştir.(69)

Elastik laminalar kan akımının daha düzenli olması gibi bir işlevin yerine getirilmesine katkıda bulunur. Ventrikül kasılması (sistol) sırasında büyük arterlerin elastik laminaları gerilir ve basınç değişim miktarını azaltır. Ventrikül gevşemesi (diastol) sırasında ventrikül basıncı düşük bir düzeye iner, ancak büyük arterlerin elastik yapısı arter içi kan basıncının sürekliliğinin sağlanmasına yardım eder. Sonuçta, arter içi kan basıncı ve hızı kalbe olan uzaklık arttıkça düşer ve daha az değişim gösterir.(73)

Karotid Cisimler

Ortak karotis arterlerinin çatallanma yeri yakınında görülen karotid cisimler, kandaki oksijen ve karbondioksit değişimlerine duyarlı kemoreseptörlerdir. Bu yapılara, tip I ve tip II hücrelerini saran pencereci kapillerler tarafından bolca kan getirilir. Tip II hücreler destekleyici özellik taşır, tip I hücrelerde ise dopamin, serotonin ve adrenalin içeren çok sayıda ortası koyu görünen vezikül bulunur. Karotid cisimdeki sinirlerin çoğu getirici liflerden oluşur. Karotid cisimler düşük oksijen basıncına, yüksek karbondioksit değişimine ve düşük arteriyel kan pH'sına duyarlıdır. Esas kemoreseptör öğelerin afferent sinir sonlanmaları mı yoksa glomus hücreleri mi olduğu halen tartışmalıdır. Aort kavsinde yer alan aortik cisimler yapı olarak karotid cisimlere benzer ve işlevlerinin aynı olduğu düşünülür.(75)

Karotid Sinüsler

Karotid sinüsler arterya karotis internadaki hafif genişlemelerdir. Bu sinüsler kan basıncındaki değişiklikleri saptayan ve merkezi sinir sistemine bilgi gönderen basınca duyarlı reseptörler (baroreseptörler) içerir. Sinüs bölümündeki arterin media tabakası sinüs duvarının kan basıncındaki değişikliklere yanıt vermesine olanak tanıyacak biçimde daha incedir. İntima ve adventisyada çok fazla sinir ucu bulunur. Afferent sinir uyarıları damar daralmalarını kontrol etmek ve normal kan basıncını korumak üzere beyinde işlenir.(72)

Arteriyovenöz Anastomozlar

Arteriyovenöz anastomozlar, arteriyollerle venüller arasında doğrudan iletişim sağlayarak vücudun belli bölgelerinde kan akımının düzenlenmesinde rol üstlenirler. Anostomoz damarlarının lümen çapı organın fizyolojik durumuna göre değişir. Bu damarların çapında oluşan değişiklikler kan basıncını, kan akışını ve sıcaklığını düzenler ve ısının belli bölgelerde tutulmasını sağlar. Bu doğrudan bağlantılara ek olarak, esas olarak parmak uçlarında, tırnak yataklarında ve kulaklarda daha karmaşık yapılar olan glomera (tekil glomus) bulunur. Glomusun bağ dokusu kapsülü içine sokulan arteriyolün iç elastik laminası ortadan kalkar ve kalın bir kas duvarı ile dar bir lümen oluşur. Arteriyovenöz anastomozların

tümünde, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerine ait sinir lifleri yoğun biçimde bulunur.(69)

Postkapiller Venüller

Kapiller sonrası venüller ve kapillerler, kan ile dokular arasındaki değiş tokuşta rol üstlenir. Venüllerin çapı 0.2-1.1 mm dir. Tunika intima endotel ve çok ince bir endotel altı tabakadan ibarettir. Küçük venüllerdeki medya yalnızca, kasılabilen perisitleri içerebilir. Bu damarlara postkapiller venüller ya da perisitli venüller denir. Lümenlerinin çapı en fazla 50mm. dir bununla birlikte, venüllerin büyük bölümünü duvarlarında en az birkaç düz kas hücresi bulunan müsküler venüller oluşturmaktadır. Postkapiller venüllerin kapillerlerle, yangılanma süreçleri ve kan ile dokular arasında hücrelerin ve moleküllerin değiş tokuşu gibi ortak bazı özellikleri bulunur. Venüller geçişme ile dağılabilen maddeler üretilip salgılayarak arteriyollerdeki kan akımını da etkileyebilir.(71,73)

Venler

Venlerin büyük bir bölümünü çapı 1-9 mm arasında olan küçük yada orta boy venler oluşturur. İntimada genellikle ince bir endotel altı tabaka bulunur, hatta bazen bu tabaka bulunmayabilir. Medyayı retiküler liflerle karışık halde düz kas hücrelerinin oluşturduğu küçük demetler ve ince elastik liflerden oluşan bir ağ meydana getirir. Kollajen içeren adventisya tabakası iyi gelişmiştir.(69)

Kalbe yakın olan büyük ven yapılarını geniş venler oluşturur. Geniş venlerde tunika intima belirgindir, ancak birkaç tabaka kas hücresi ve yoğun bağ dokusundan oluşan medya çok daha incedir. Venlerde en kalın ve en belirgin tabaka genellikle uzunlamasına yerleşim gösteren düz kas demetleri içeren adventisya'dır. Başta geniş venler olmak üzere bu damarların iç yüzeyinde kapakçıklar bulunur. Bu kapakçıkları, lümene doğru yarım ay şeklinde uzanan 2 adet tunika intima kıvrımı oluşturur. İçeriğinde elastik liflerden yana zengin bağ dokusu ve her iki taraftan üzerini örten endotel bulunur. Özellikle kol ve bacak venlerinde sayıca fazla olan kapakçıklar, venöz kanı kalbe doğru yönlendirir. Kalbin pompalama gücü bu venlerin çevresindeki iskelet kaslarının kasılmasıyla pekiştirilir.(73)

Lenfatik Damar Sistemi

Lenf damar sistemi hücre dışı sıvıyı kan akımına geri getirir. İnsan vücudunda kan damarlarına ek olarak endotelyumun döşediği, doku aralıklarından gelen sıvıyı toplayarak kan dolaşımına ileten ince duvarlı kanallardan oluşan bir sistem vardır. Bu sıvıya lenf sıvısı denir, kanın aksine dolaşımı tek yönlü olarak kalbe doğrudur.(74)

Lenf damarları, daha ince duvarlı ve üç tabaka (intima, media, adventisya) arasında belirgin sınır bulunmaması dışında venlere benzer. Hatta venlerdekinden daha fazla sayıda kapakçık arasında genişleyerek nodül veya dizili boncuk görünümü verir.(70)

Büyük lenf kanallarının yapıları venlere benzer, orta tabakasında bulunan düz kaslar yapıyı güçlendirir. Bu tabakada kas dizilimi, ağırlıklı olarak uzunlamasına daha az olmak üzere dairesel biçimde izlenir. Adventisya nispeten az gelişmiştir. Büyük lenf kanalları arter ve venlerde olduğu gibi zengin bir sinir ağı ve vasa vasorumlara sahiptir.(71)

Lenf sisteminin işlevi, doku boşluklarındaki sıvının kan dolaşımına geri getirilmesidir. Lenf kapillerlerine giren bu sıvı lenfin sıvı bölümünü oluşturur; lenfoid organlardan geçiş sırasında lenfositlerin ve başka bağışıklık etmenlerin dolaşımını sağlar.(74)

5.2.3. Vasküler Endotel Fonksiyonlarının Fizyolojisi

Endotel damar ve organ fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığı gibi dolaşan hücrelerin ve mediatörlerin aktivitesinde düzenler. Anatomik olarak keşfedildiği 19. yüzyıldan Furchgott ve arkadaşlarının 1980'li yıllarda endotele bağımlı vazoreaktiviteyi tanımladığı zamana kadar endotel su ve küçük moleküllerin değişimini sağlayan ve damar duvarının iç yüzeyini döşeyen basit bir bariyer olarak düşünülürdü.(76) Oysa tek katlı basit yapısına rağmen dolaşan kan ve dokular arasında metabolik ve düzenleyici rol alan, sentez fonksiyonu olan, sentezlediği moleküllerle vücut homeostazının sürdürülmesine katkıda bulunan önemli bir organdır.(77) Yetişkin bir insanda 5500 m² alandan daha fazla yer kaplar ve yaklaşık 1 kg ağırlığındadır.(77) Dolaşan kan ve dokular arasında doğrudan ilişki sağlayacak şekilde stratejik bir yerleşimi olan endotel tabakasının görevleri arasında vasküler tonusun, hücre adezyonunun, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü sayılabilir.(77) Endotel lokalizasyonu itibarı ile sinyal oluşumu için önemli bir özelliğe sahip olup çevre dokulara ve hücrelere uyarı iletimi de sağlar. Endotel bir taraftan koruyucu rol üstlenirken diğer taraftan damar duvarının normal fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesini de sağlar. Endotel hücre tabakası bir taraftan kontraktiletiyi inhibe ederken diğer taraftan vasküler düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını önler. Endotel hem koagülasyonu inhibe eder hemde lümeninde oluşan pıhtının çözülmesini (fibrinolizis) sağlar. Aynı zamanda önemli bir antiinflamatuvar role sahip olup damarların iç yüzeyine ve damar dışına inflamatuvar hücrelerin adezyonunu ve migrasyonunu düzenler.(75,78)

Pasif bir şekilde endotel, enzimlerin ve dönüştürücü enzimlerin ekstrasellüler metabolizmalarını eksprese ederek endotelin, angiotensin, bradikinin, serotonin, katekolamin, adenosin ve ATP gibi dolaşan ve lokal olarak oluşan mediatörlerin etkilerinde de önemli rol

oyun. Ayrıca, myokard kasılması, renal fonksiyonları gibi endotelle ilişkili mediatörlerin direkt olarak etkileşimlerinde de aktif bir rol üstlenir. Endotel hücreleri proinflamatuvar prokoagulan ve fibrinolitik mediatörleri de eksprese eder. Bu hücreler düz kasların tonusunu, göçünü ve çoğalmasını uyarır ve lipoproteinlerin modifikasyon sonucu proaterojen moleküllere girişine katkıda bulunur. Modifiye olmuş endotel hücreleri artık koruyucu rol üstlenemezler ve aterosklerozun gelişimine yol açarlar.(79,80)

Endotel kanda dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez.(81)

Endotel hücresinin başka bir hücrenin yapışmasını membran bağımlı proteinler olan hücre adezyon molekülleri sağlar. Bu proteinler, hücrede transmembranöz olarak yer alırlar. Adezyon sırasında moleküllerin sayısı veya afiniteleri artar. Adezyon molekülleri ya hücre içinde granüller halinde depo edilip gerektiği zaman hızlıca hücre membranında yerini alır veya hücreler tarafından yeni baştan sentezlenirler.(75)

Hücre adezyon molekülleri dört grupta toplanmaktadır.

1-İntegrinler

2-Selektinler

3-İmmunoglobulin süper gen ailesi

4-Kaderinler

İntegrinler

İlk defa Hynes tarafından bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküller olarak tanımlanmıştır.(82) Hemen her hücrede bulunan integrinlerin α ünitesinin 12 ve β ünitesinin ise 8 alt grubu vardır. Bunlardan önemli olanlarından aşağıda kısaca bahsedilmiştir.(79)

β_1 İntegrinler: Bunlara çok geç aktivasyon molekülleri denilmektedir. Hücrelerin ekstrasellüler matrikse bağlanmasıyla ilişkilidirler.(82)

β_2 İntegrinler: Lökosit adezyonundan sorumlu olup lökositlerin, endotel veya diğer immün hücrelere bağlanmasından sorumludurlar.(75)

β_3 İntegrinler: İnflamatuvar alanlarda ve vasküler hasarın olduğu bölgelerde trombosit ve nötrofillerin etkileşimi ile ilgilidir.(79)

Selektinler

E-selektin, P-selektin, L-selektin olmak üzere üç tipi mevcuttur. E-selektin endotel, P-selektin endotel ve trombosit ve L-selektin de lökositler üzerinde bulunur.(82)

E-Selektin; endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur, lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlar.(81)

P-Selektin; trombosit ve endotel hücrelerinde bulunur. E-selektinle birlikte lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlar.(82)

L-Selektin; lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil ve natural killer hücreleri üzerinde bulunur. Nötrofillerin enflamasyon bölgesine toplanması için gerekli yuvarlanma safhasından sorumludur.(75)

İmmünoglobulin süper gen ailesi

Bu ailenin tüm üyeleri vasküler endotelde bulunur. ICAM-1'in beş ekstrasellüler, VCAM-1'in altı ekstrasellüler alt grubu vardır. Bu grubun diğer üyeleri PECAM-1 ve NCAM-1 olarak bilinir.(79)

Kaderinler

Bunlar glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı, transmembranöz hücre adezyon molekülleridir. Embriyogenez ve morfogenezde rol oynarlar. Kaderinler, E-kaderin, P-kaderin ve N-kaderin olmak üzere üç alt gruba ayrılır.(75)

Hücre adezyon molekülleri inflamasyon, lenfosit homing, immün yanıt, allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez ve yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı ve şok, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları gibi birçok olayda rol oynarlar.(79)

Nötrofillerin inflamasyon bölgesine toplanmaları için gerekli olan nötrofil-endotel adezyonunun erken safhasına rolling (yuvarlanma) dönemi denir. İnflamasyonun başlangıcında endotoksinler, aktif makrofajların salgıladıkları $TNF\alpha$, C_{3a} , C_{5a} , histamin ve trombin endoteli aktive eder. Aktive olmuş endotelde E ve P selektin ortaya çıkar ve nötrofil yüzeyi buraya bağlanır. Endotelden IL-8 ve PAF salınır ve endotelde ICAM-1 ortaya çıkar. Bunlar sıkı bir şekilde bağlanırken nötrofil dokuya girer ve nötrofillerden VLA-4 açığa çıkarken endotelde ise VCAM-1 açığa çıkar. Böylece enflamasyon başlar.(81)

5.2.4. Vasküler endotelyal hasarın patofizyolojisi

Vasküler endotel hücreleri kan damarlarının iç yüzeyini tek tabaka halinde düzenler ve fizyolojisinde önemli rol oynarlar. Endotel hücrelerinin fizyolojik fonksiyonları kan ile endotel etrafındaki dokular arasında geçirgenliği düzenlemek, kanın pıhtılaşmasını sağlamak, lökosit migrasyonunu sağlamaktır.(82)

Endotel fonksiyonlarını değerlendirmede adezyon molekülleri oldukça yardımcıdır. Khare ve arkadaşları myokard infarktüsünde endotelial tahribin göstergesi olarak kanda adezyon moleküllerinin seviyesini çalışmışlardır.(83)

De Caterina ve arkadaşları da VCAM-1 artışının aterosklerozla korelasyon gösterdiğini, bunun endotel aktivasyonunda *in vivo* olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.(80)

Endotel hücreleri anatomik lokalizasyonları nedeniyle kan akımının stresine ve mekanik gücüne, duvar deformasyonunun gerilme kuvvetine ve kan hidrostatik basıncına maruz kalırlar.(73,84)

Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda Ringer Laktat infüzyonunun başlangıcından 15 dk sonra endotel hücrelerinde değişiklik olduğu gözlenmiş ve 2 saat sonra da nekroz gelişmiştir.(85)

Sınırlı sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen total parenteral beslenme uygulamasının da vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olduğu tesbit edilmiştir.(66,86,87)

Yapılan   alışmalarda TPN uygulamasında endotel hasarını etkileyen faktörler olarak: damarın durumu, takılan kateterin büyüklük ve yapısı, infüzyon sıvısının ph'sı, osmolaritesi ve infüzyon süresi suçlanmıştır.(88)

TPN uygulamasında bunlara ek olarak yüksek osmolarite ve düşük ph ya da maruz kalınmaktadır.(89)

Everitt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada periferal verilen nütrisyon sıvılarında verilen sıvının asiditesi ve osmolaritesi artırıldığında tromboflebit sıklığının da arttığını göstermişlerdir.(90)

Kuwahara ve arkadaşları tavşanlara değişik osmolaritede TPN infüzyonu yapmışlar ve periferal venlerde oluşan hasarı incelemişlerdir.(89)

Literatürde TPN uygulaması sırasında gelişen sepsisle ilişkili pekçok çalışma mevcuttur.(63) Ancak TPN ile vasküler endotel hasarı arasındaki ilişki, sınırlı sayıdaki çalışmalarla değerlendirilmiştir.(66)   zellikle, TPN içindeki lipid solüsyonlarının, vasküler endotel hasarı üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar ise oldukça sınırlıdır.(87)

Bu çalışmada lipidli veya lipidsiz TPN formüllerinin vasküler endotel hasarı ile olan ilişkilerinin *in vivo* olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada her biri ortalama 2600 ± 500 gr ağırlığında toplam 50 adet albino dişi ve erkek Angora tavşanı kullanıldı. Tavşanlar, İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı. 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde 23°C de deney ortamı hazırlandı. Tavşanlar deneyden önce ve sonra tartıldı.

6.1. Yöntem

6.1.1 Deney Grupları

Çalışmada kullanılan toplam 50 adet tavşan beş gruba ayrıldı.

Grup 1: Lipidli TPN grubu: Bu gruptaki 10 adet tavşana santral venöz kateter yerleştirilip 10 gün lipidli TPN verildi. (Tablo VI)

Grup 2: Lipidsiz TPN grubu: Bu grupta ki 10 adet tavşana santral venöz kateter yerleştirilip 10 gün lipid içermeyen TPN verildi. (Tablo V)

Grup 3: Serum fizyolojik grubu: Bu gruptaki 10 adet tavşana santral venöz kateter yerleştirilip 10 gün 50 cc/kg/gün serum fizyolojik verildi.

Grup 4: Kateter grubu: Bu gruptaki 10 adet tavşana santral venöz kateter takılıp 10 gün bir tedavi verilmeksizin takip edildi.

Grup 5: Kontrol grubu: Bu grupta bulunan 10 adet tavşana herhangi bir işlem uygulanmadı.

6.1.2 TPN Modeli

Çalışma sırasında gruplarda yer alan tavşanların hepsinin ağızdan beslenmesine devam edildi ve su içmelerine izin verildi. Grup 1, Grup 2, Grup 3, ve Grup 4 teki tavşanların internal juguler venlerine cut-down yoluyla kateter (venenkatheter 0.5×0.9 mm, 45 cm polyethylen kateter Braun Melsungen AG) yerleştirildi. İşlem ketamin (35 mg/kg İM)

(ketalar, Parke-Davis, Ann Arbor, MI, USA) + ksilazin (5 mg/kg İM) (Rompun, Bayer AG, Leverkusen, Germany) anestezisi altında gerçekleştirildi.(91)

TPN içeriğindeki ürünler; %10 Intralipid® (Fresenius Kabi Uppsala İsviçre), %6 Trophamin® (Eczacıbaşı/BAXTER İstanbul Türkiye), %20 Dekstroz® (Eczacıbaşı/BAXTER İstanbul Türkiye), Addamel™ N (Fresenius Kabi Uppsala İsviçre)' den oluşmaktaydı.

Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlara kateter takıldıktan 1 gün sonra başlayarak 10 gün boyunca günde 8 saat sürekli infüzyon şeklinde TPN uygulandı.(91)

Üçüncü gruptaki tavşanlara kateter takıldıktan 1gün sonra 50cc/kg/gün serum fizyolojik 10 gün süresince günde 8 saat infüzyon şeklinde verildi.

Tablo VI: Tavşanlara uygulanan lipidli TPN'nun özellikleri.

Solüsyonlar	Doz (g/kg/g)	Volüm (ml)	Enerji (kcal/g)	Ozmolalite (mOsm/L)
%6 TrophAmine®	4	160	40	525
%20 Dekstroz®	18	250	170	1250
%10 Intralipid	2	50	55	280
%0.9 NaCl	(3 mEq/kg)	50	-	310
KCl	(3 mEq/kg)	3	-	-
Mg	(1 mEq/kg)	1	-	-
Eser elementler	-	1	-	-
Ca	(1 mEq/kg)	1		
Total TPN Karışımı		516	365	825

Tablo V: Tavşanlara uygulanan lipidsiz TPN'nun özellikleri.

Solüsyonlar	Doz (g/kg/g)	Volüm (ml)	Enerji (kcal/g)	Ozmolalite (mOsm/L)
%6 TrophAmine®	4	160	40	525
%20 Dekstroz®	18	250	170	1250
%0.9 NaCl	(3 mEq/kg)	50	-	310
KCl	(3 mEq/kg)	3	-	-
Mg	(1 mEq/kg)	1	-	-
Eser elementler	-	1	-	-
Ca	(1 mEq/kg)	1		
Total TPN Karışımı		466	210	883

6.1.3 Doku örneklerinin alınması

Deney peryodu sonunda böbrek, karaciğer ve vena kava inferior doku örnekleri alındı ve tavşanlar sakrifiye edildi. Alınan dokular enine ikiye bölündü. Doku materyalleri %10'luk formolün içerisinde 24 saat fikse edilip parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler immünohistokimyasal yöntemlerle VCAM-1 ekspresyonu açısından değerlendirildi. İmmünohistopatolojik inceleme İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında iki patolog tarafından ve materyallerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin yapıldı.

6.2. İmmünohistokimyasal yöntem ve değerlendirme

Büyük çaplı damarları değerlendirmek için vena kava inferior, orta ve küçük çaplı venler değerlendirmek için böbrek ve karaciğer dokularına bakılması amaçlandı. Formol ile fikse kesitlerde VCAM-1 ekspresyonunu göstermek için immünohistokimyasal boyama yapıldı. Poli-L-lisin kaplı lamalar kullanılarak hazırlanan kesitler 60°C'de bir saat bekletildi. Sırasıyla 10'ar dakika ksilen, etanol ile muamele edildi. 1-2 dakika distile su ile yıkandı. Antijen geri kazanımı için pH'ı 8 olan EDTA tamponunda 20 dakika kaynatıldı. Daha sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Fosfat tamponlu salinle (PBS) ile yıkandıktan sonra %3'lük hidrojen peroksit ile 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra fosfat tamponlu salinle (PBS) ile tekrar yıkandıktan sonra U-V block ile muamele edildi. Daha sonra kesitler VCAM-1 antikorları (Rabbit Mouse monoclonal antiserum VCAM-1, Labvision, Fremont CA 94539, USA) ile 60 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra 3 kere PBS ile yıkanan kesitler biotinylated goat antijen ile 20 dakika muamele edildi. Ardından 3 kere PBS ile yıkanan kesitler daha sonra streptavidin peroksidaz ile 20 dakika muamele edildi. 3 kere PBS ile yıkanan kesitlere AEC kromogen, damlatılıp 20 dakika bekletildikten sonra hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. Daha sonra gliserin jel ile sulu kapatma yapıldı. Kesitler rastgele seçilen 20 bölgenin $\times 200$ büyütmede incelenmesiyle değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyanma dört evrede değerlendirildi; 0= boyanma olmaması, I= az boyanma olması, II= belirgin boyanma olması, III= yaygın boyanma olması şeklinde evrelendi.(86)

6.3. İstatiksel analiz

Tüm verilerin ortalama ve standart hataları hesaplandı. Ortalamalar arasında anlamlı farklılıklar ANOVA analizi ile gruplar arası anlamlılık LSD (Least Significant Difference) analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. (SPSS for windows; Chicago, IL, USA). P değerinin 0,05 ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

Total parenteral beslenme uygulaması sonrası gelişen vasküler endotelial hasarı araştırdığımız bu çalışmada, elde ettiğimiz bulgular aşağıda sunulmuştur.

Tüm gruplardaki tavşanların deney başlangıcındaki ağırlıkları (2600 ± 500 gr) ile ve bitimindeki (2550 ± 475) gr ağırlıkları arasında istatistiksel fark anlamlı değildi. ($p>0.05$)

Karaciğer doku kesitlerindeki küçük çaplı venlerde lipidli TPN grubu ve lipidsiz TPN grubunda kontrol grubuna göre VCAM-1 aktivitesinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (sırasıyla 1.5 ± 0.2 vs 0.1 ± 0.1 , 1.7 ± 0.2 vs 0.1 ± 0.1) (Resim 1) (şekil 5). Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı zamanda iki TPN grubunda elde edilen VCAM-1 aktiviteleri (sırasıyla 1.5 ± 0.2 , 1.7 ± 0.2), kateter ve serum fizyolojik gruplarında elde edilen VCAM-1 aktivitelerine (sırasıyla 0.7 ± 0.1 , 0.0 ± 0.0) göre yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Serum fizyolojik grubunda hiç VCAM-1 aktivitesi saptanmazken, kateter grubunda (0.7 ± 0.1) gibi düşük bir aktivite bulunmuştur.

Karaciğer doku kesitlerindeki küçük çaplı venlerde lipidli TPN grubundaki (Resim 1A) VCAM-1 aktivitesinin lipidsiz TPN grubu (Resim 1B) ile kıyaslandığında (sırasıyla 1.5 ± 0.2 vs 1.7 ± 0.2) azalmış olduğu gözlemlendi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) (Şekil 5)

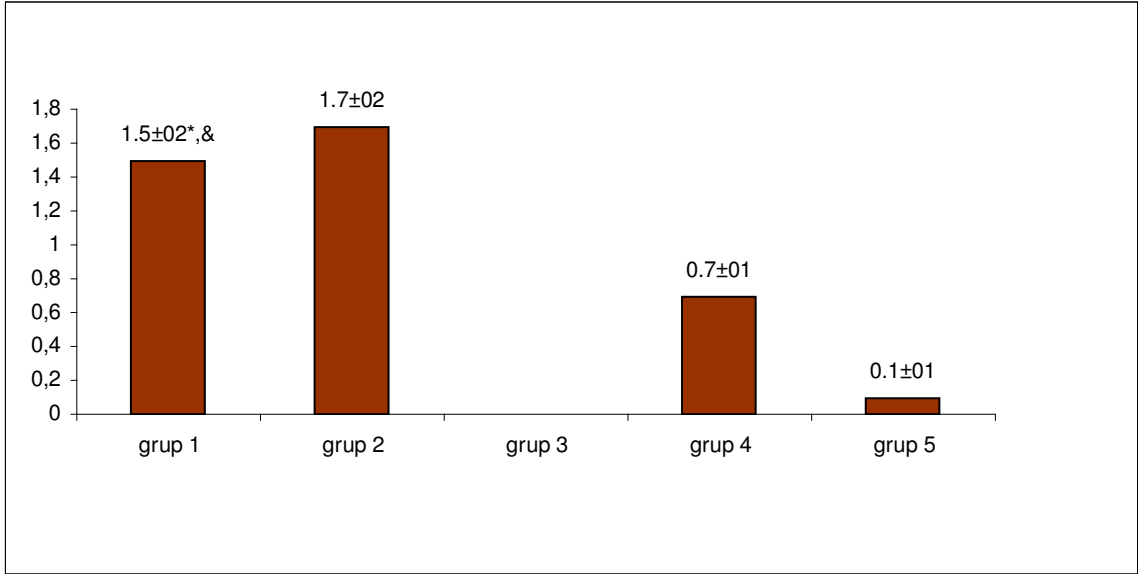
Böbrek doku kesitlerindeki küçük çaplı venlerde lipidli TPN grubu ve lipidsiz TPN grubunda kontrol grubuna göre VCAM-1 aktivitesinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (sırasıyla 1.3 ± 0.2 vs 0.1 ± 0.1 , 1.4 ± 0.2 vs 0.2 ± 0.1) (Resim 2) (şekil 6). Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Aynı zamanda iki TPN grubunda elde edilen VCAM-1 aktiviteleri (sırasıyla 1.3 ± 0.2 , 1.4 ± 0.2), kateter ve serum fizyolojik gruplarında elde edilen VCAM-1 aktivitelerine (sırasıyla 0.7 ± 0.1 , 0.0 ± 0.0) göre yüksek bulunmuştur. ($p<0.05$) Serum fizyolojik grubunda hiç VCAM-1 aktivitesi saptanmazken, kateter grubunda (0.7 ± 0.1) gibi düşük bir aktivite bulunmuştur.

Böbrek doku kesitlerindeki küçük çaplı venlerde lipidli TPN grubundaki (Resim 2A) VCAM-1 aktivitesinin lipidsiz TPN grubu (Resim 2B) ile kıyaslandığında (sırasıyla 1.3 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.2) azalmış olduğu gözlemlendi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$) (Şekil 6)

Vena kava inferior doku kesitlerinde lipidli TPN grubu ve lipidsiz TPN grubunda kontrol grubuna göre VCAM-1 aktivitesinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (sırasıyla 1.5 ± 0.2 vs 0.0 ± 0.0 , 2.0 ± 0.2 vs 0.0 ± 0.0) (Resim 3) (Şekil 7). Bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı zamanda iki TPN grubunda elde edilen VCAM-1 aktiviteleri (sırasıyla 1.5 ± 0.2 , 2.0 ± 0.2), kateter ve serum fizyolojik gruplarında elde edilen VCAM-1 aktivitelerine (sırasıyla 0.7 ± 0.1 , 0.3 ± 0.1) göre yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$) Kontrol grubunda hiç VCAM-1 aktivitesi saptanmazken, kateter grubunda (0.7 ± 0.1) ve serum fizyolojik grubunda (0.3 ± 0.1) gibi düşük aktivite bulunmuştur.

Bu kesitlerde lipidli TPN grubundaki VCAM-1 aktivitesinin lipidsiz TPN grubuna göre azalmış olduğu tesbit edildi (sırasıyla 1.5 ± 0.2 vs 2.0 ± 0.2) ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Resim 3A-3B) (Şekil 7). ($p > 0.05$)

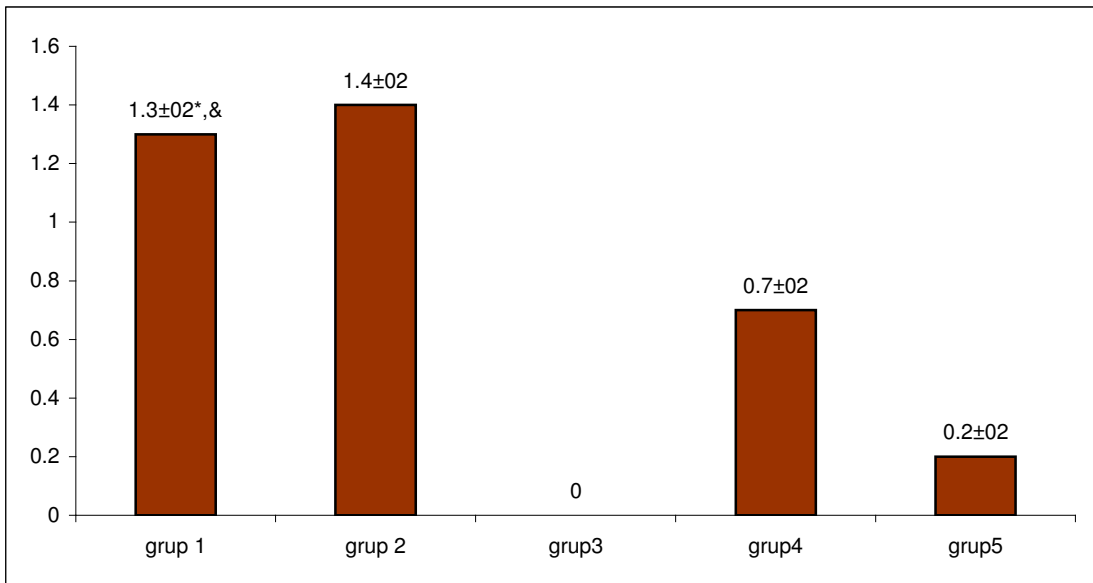
Total parenteral beslenme üzerine yaptığımız bu çalışmada saptanan bulgular, TPN'nin küçük, orta ve büyük çaplı venlerde belirgin endotel hasarına yol açtığını göstermektedir. TPN içeriğindeki lipidin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu hasarı kısmen azalttığı görülmüştür.



Şekil 5. Grupların karaciğer dokularındaki küçük çaplı venlerin endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri.

* $p>0.05$ Grup 2 ile karşılaştırıldığında

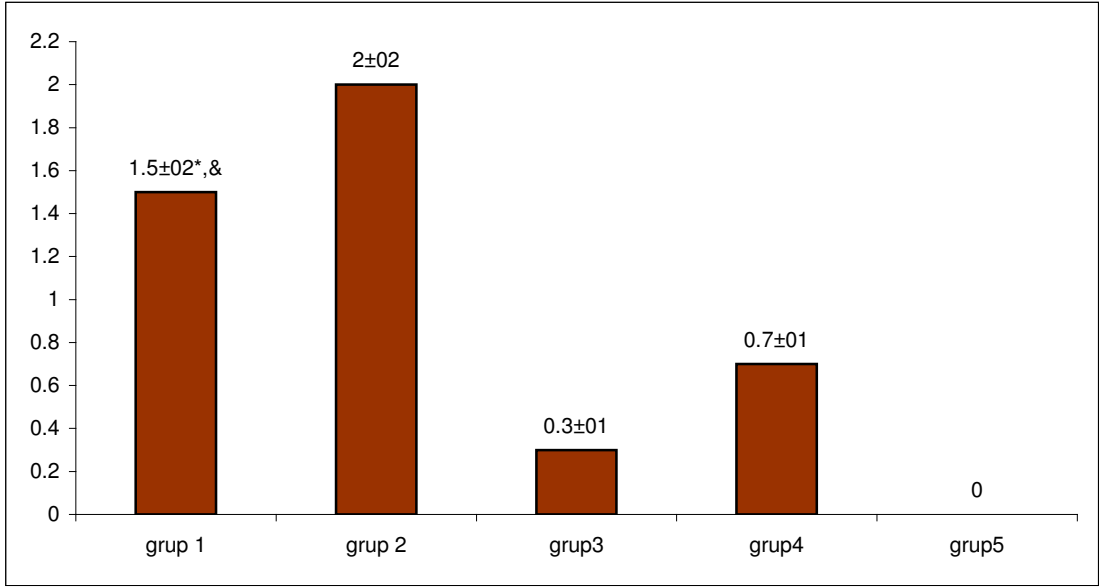
& $p>0.05$ Grup 5 ile karşılaştırıldığında



Şekil 6. Grupların böbrek dokularındaki küçük çaplı venlerin endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri.

* $p>0.05$ grup 2 ile karşılaştırıldığında

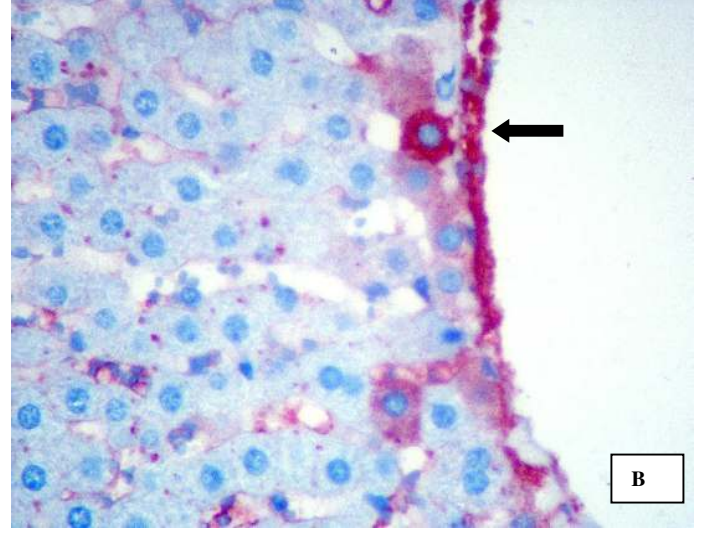
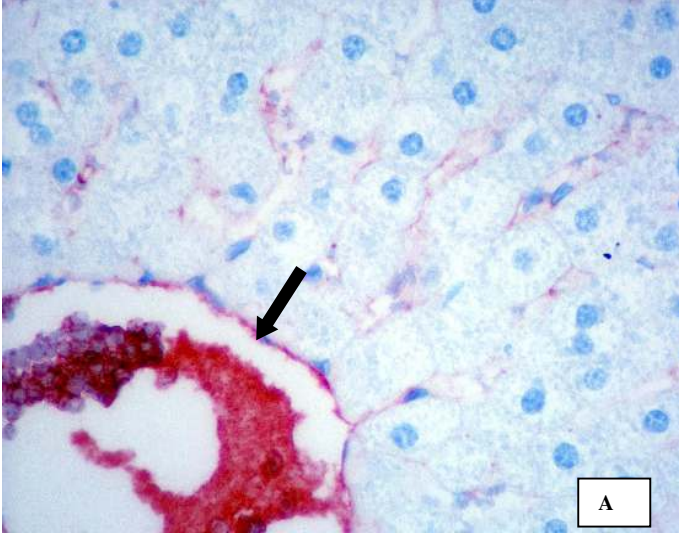
& $p<0.05$ grup 5 ile karşılaştırıldığında



Şekil 7. Grupların vena kava inferior dokuları endotelindeki ortalama VCAM-1 aktivite düzeyleri.

* $p > 0.05$ grup 2 ile karşılaştırıldığında

& $p < 0.05$ grup 3 ile karşılaştırıldığında

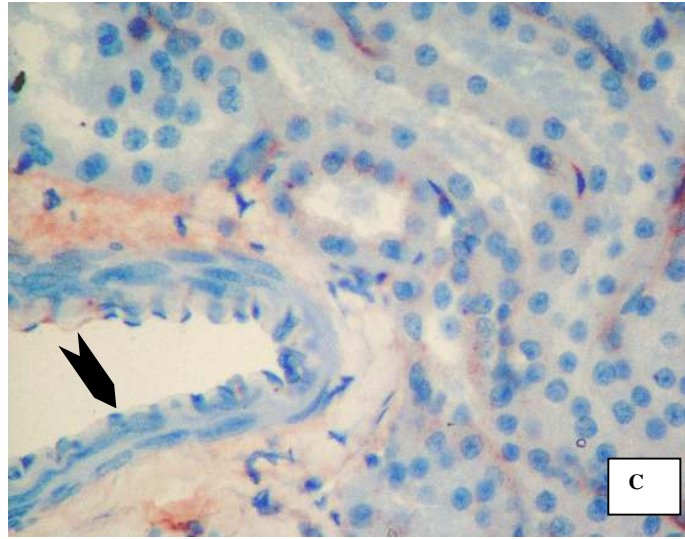
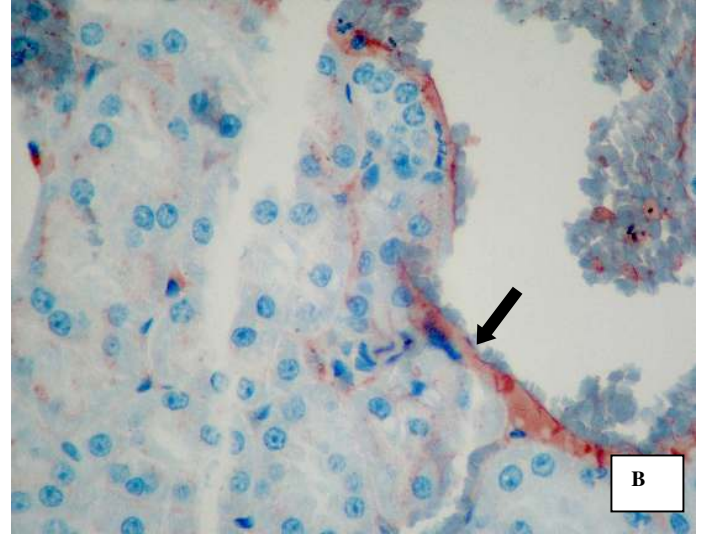
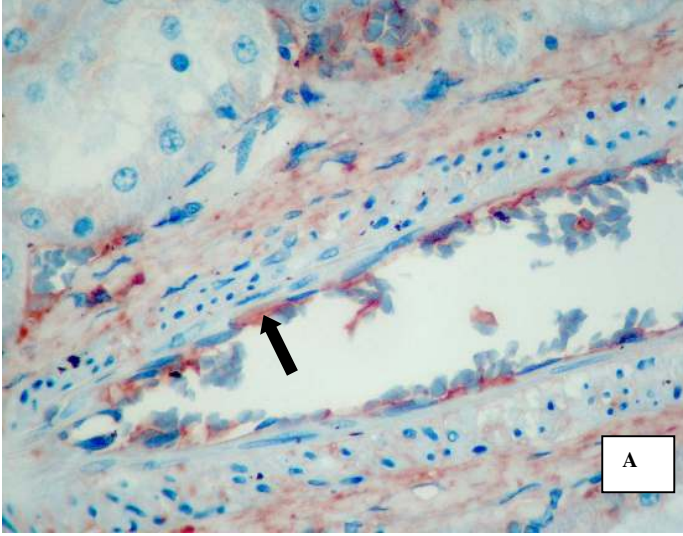


Resim 1A: Lipidli TPN grubu karaciğer doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 1B: Lipidsiz TPN grubu karaciğer doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 1C: Kontrol grubu karaciğer doku kesitinde VCAM-1 aktivitesi izlenmeyen küçük çaplı venlerin endotel tabakası (ok başı)

VCAM 1 İmmünohistokimyasal boyama X 40

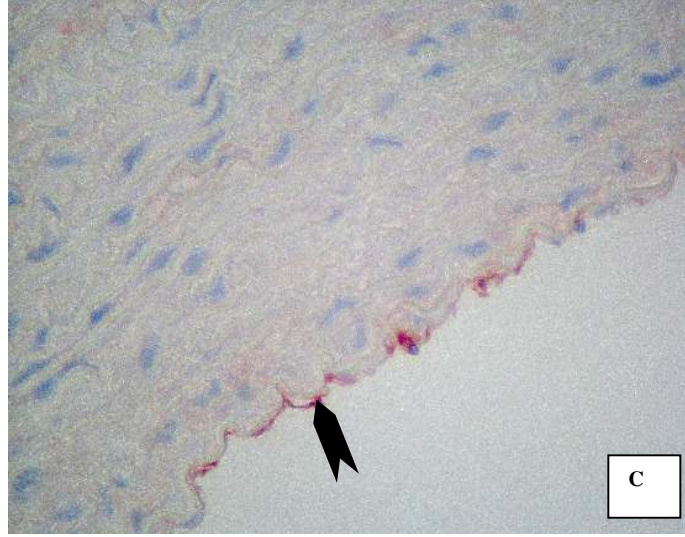
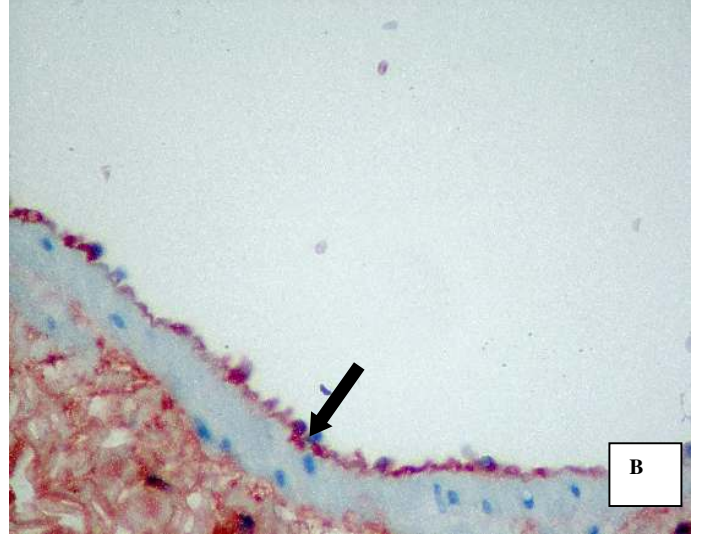
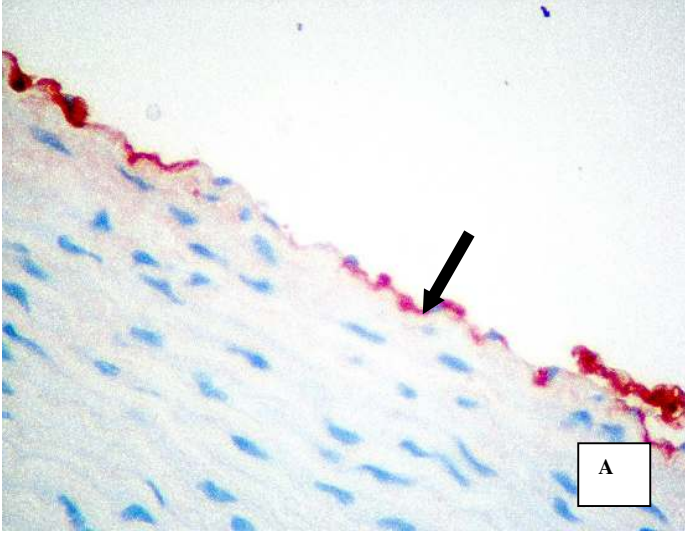


Resim 2A: Lipidli TPN grubu böbrek doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 2B: Lipidsiz TPN grubu böbrek doku kesitinde küçük çaplı venlerin endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 2C: Serum fizyolojik grubu böbrek doku kesitinde VCAM-1 aktivitesi izlenmeyen küçük çaplı venlerin endotel tabakası (ok başı)

VCAM 1 İmmünohistokimyasal boyama X 40



Resim 3A: Lipidli TPN grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 3B: Lipidsiz TPN grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında artmış VCAM-1 ekspresyonu (ok)

Resim 3C: Kateter grubu vena kava inferior doku kesitinde endotel tabakasında azalmış VCAM-1 ekspresyonu (ok başı)

VCAM 1 İmmünohistokimyasal boyama X 40

8. TARTIŞMA

Total parenteral beslenme uygulamasının yaygın bir şekilde kullanılmaya başladığı 1969'dan bu yana enteral yoldan beslenemeyen hastaların mortalitesinde önemli bir düşüş gözlenmiştir.(14) Bu düşüş TPN'nun popülaritesini artırmakla birlikte uygulama esnasında gelişen komplikasyonlar önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır.

Komplikasyonların en önemlilerinden hepatobiliar disfonksiyon üzerinde çok durulmuş, TPN içeriğindeki solüsyonlardan kaynaklanabileceği düşünülerek pek çok araştırma yapılmıştır. Solüsyonların içeriğindeki çeşitli maddelerle birlikte, uzun süre TPN kullanımı, aminoasit miktarındaki yükseklik ve hastanın enteral beslenememesinin bu patolojiye neden olduğu öne sürülmüştür.(15)

TPN uygulanan hastalarda hepatobiliar disfonksiyonun yanında hastaların %0.2-4'ünde gelişen sepsis, bu hastalardaki mortalite ve morbidite oranlarının artmasında çok önemli katkısı olan bir komplikasyondur.(14)

Sepsis organizmanın enfeksiyona verdiği sistemik inflamatuvar yanıttır. Bunun ilerlemiş şekline “sistemik inflamatuvar cevap sendromu”da denmektedir. Sepsis ilerlerse septik şok, multiorgan yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir.

Sepsise neden olan bakterilerin ürettiği ürünler bir yandan kompleman sistemini aktive ederler diğer yandan TNF, IL-1, IFN kallikrein-kinin sistemini aktive ederek oluşan endotel hasarını artırır. Endotel hasarı şok tablosuna ve multiorgan yetmezliğine neden olur.(14)

TPN uygulamasında gelişen sepsisin patogenezi açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda parenteral beslenme uygulamasında kullanılan kateterler suçlanmıştır. Kateterin sepsise neden olan mikroorganizmaların vücuda girişi ve barınmaları için olanak sağladığı öne sürülmüştür. Kateter bakımında steriliteye dikkat edilmemesi, kateterin yapıldığı madde ve kateterin takılı kaldığı sürenin sepsis gelişiminde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır.(63)

Ayrıca total parenteral beslenme esnasında TPN içeriğindeki lipidlerin de immünsistemde oluşturdıkları değişiklikle sepsis gelişimine neden oldukları iddia edilmektedir.(37)

Yapılan deneysel bir çalışmada Furakawa ve arkadaşları TPN içeriğindeki lipidlerden uzun zincirli trigliseridlerin lökositlerin hücre membranında yapısal değişiklikler oluşturarak lökosit fonksiyonlarını bozduklarını öne sürmüşlerdir. Bu değişikliğin lökositlerde hücre içi sinyal iletimini bozduğunu, bunun sonucu dengesiz bir inflamatuvar yanıtın oluştuğunu savunmuşlardır.(28) Başka bir deneysel çalışmada Simiriotis ve arkadaşları orta zincirli trigliseridlerin, lökositlerde, kalsiyum ve proteinkinaz-C bağımlı hücre sinyalini etkileyip lökosit aktivitesini ve inflamatuvar cevabı artırdığını öne sürmüşlerdir.(32) Ancak lipid emülsiyonlarının içeriğinin değiştirilmesi ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Scheinichen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada parenteral verilen lipidlerden PUFA'nın immünsistem üzerine olumlu etkilerinin olduğunu akciğer ve karaciğer makrofajlarının fonksiyonunu düzelttiğini savunmuşlardır.(42) Benzer bir çalışmada Wanten ve arkadaşları balıkyağı tabanlı lipidlerin parenteral verildiğinde adezyon molekül ekspresyonunu değiştirmedığını ancak lökositlerin endotele adezyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir.(34)

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla total parenteral beslenme uygulamasında, TPN içeriğindeki lipidlerin immün sistem cevabını kendi kimyasal yapısına bağlı olarak değiştirdiği kanıtlanmıştır. Ancak immün sistemdeki bu değişikliğin tam etkisi ve sepsis gelişimindeki rolü ile ilgili çalışmalar az sayıdadır ve yeterli veriye sahip değildir.(37)

Total parenteral beslenme uygulaması sırasında gelişen sepsisin nedeni olarak üzerinde durulması gereken diğer bir faktör de uygulama sırasında oluşan vasküler endotel hücrelerindeki hasardır.

Vasküler endotel tek katlı basit yapısına rağmen vücut homeostazının sağlanmasında ve pıhtılaşma, trombosit aktivasyonu, vasküler geçirgenlik, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve migrasyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalarda vasküler endotelde oluşan hasarın sepsis gelişiminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır.(92)

Vasküler endotel; dolaşan hücreler ve çevreleyen dokular arasında bir sınır teşkil eder. Aynı zamanda lokal aktif moleküller sentez ederek veya dolaşan hücrelere uygun reseptörleri üreterek dolaşan hücrelerin fonksiyonlarını da kontrol eder. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal fonksiyonel bir endotel, doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler.

Fakat bu mekanizmanın bozulduğu endotel hasarında sepsis, ateroskleroz, vaskülit, tromboflebit gelişebileceği öne sürülmektedir.(80-92)

Vasküler endotel dolaşan hücre fonksiyonunun regülasyonunu dolaşıma saldıgı hücre adezyonunu düzenleyen hücre adezyon molekül ailesi ile sağlar. Hücre adezyon molekülü ailesi 3 ana gruba ayrılır. Bu moleküller (a) Selektinler (P selektin, L selektin, E selektin), (b) β_2 integrinler (CD₁₁/CD₁₈), (c) İmmünglobulin süper ailesi (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1) den oluşur.(77)

Vasküler endotel hasarının araştırılmasında sıklıkla adezyon moleküllerinin seviyelerine bakılmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız VCAM-1 bu moleküller arasında en sık kullanılanlardandır. Adezyon molekülleri endotel hasarına neden olan mekanik, lokal travmalara bağlı olarak aktive olurlar.(84)

Mekanik hasara ilişkin yapılan bir çalışmada De-Souza esansiyel hipertansiyonda vasküler adezyon moleküllerinden VCAM-1'in, endotelin maruz kaldığı mekanik hasara bağlı arttığını tesbit etmiş ve bu durumun antihipertansif tedavi ile düzelebileceğini savunmuştur.(84)

Farklı bir çalışmada Guzman ve Lafont tavşanların aortasına balon anjioplasti travması uygulamışlar, 2 gün sonra ve 7 gün sonra dokuları incelemişlerdir. 2 gün sonra incelediklerinde dokuda VCAM-1 aktivitesinde artış, 7 gün sonra ise intima tabakasında hiperplazi, ekstraselüler matriks depozisyonu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tesbit etmişlerdir.(93)

Yine deneysel bir çalışmada De Caterina ve arkadaşları hiperkolesterolemi oluşturulan tavşanların vasküler endotelinde önce hasar daha sonra inflamasyon oluşup ateroskleroz geliştiğini savunmuşlar, endotel hasarını da VCAM-1 aktivitesindeki artışla tesbit etmişlerdir.(80)

VCAM-1, Ig süper ailesinin önemli bir elemanı olup insan vücudunda iki formda bulunur. Bu iki formda yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. VCAM-1 sağlam endotelde yapısal olarak bulunmaz. Endotel hasarı oluştuktan sonra IL-1, IL-4 ve TNF α gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine neden olur.(77)

VCAM-1 'in immün yanıt ve sepsiste hayati rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu çalışmalarda VCAM-1'in bağlandığı karşı ligandının VLA-4 olduğu ve VLA-4'ün nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunduğu sonucuna varılmıştır. VCAM-1/VLA-4 yolunun sepsisteki sistemik cevapta anahtar rolü oynadığı öne sürülmüştür.(92)

VCAM-1 ile sepsisin daha ilerlemiş şekli olan SIRS (Systemic İnflammatory Response Syndrome) ve non-enfeksiyöz SIRS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar daha çok deneysel niteliktedir. Megarbane, yaptığı çalışmada non-enfeksiyöz SIRS ve multipl organ yetmezliğinde hastalığın şiddeti ile korele olarak VCAM-1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir.(94)

Yapılan deneysel bir çalışma sonucu Van Oosten ve arkadaşları, sepsis gelişimi için VCAM-1 ekspresyonunun şart olduğunu öne sürmüş ve yaptıkları çalışmada genetik delesyon ile VCAM-1 ekspresyonu engellenmiş ratlara bakteri lipopolisakkariti vermişler ve sepsis gelişmediğini görmüşlerdir.(95)

Bu çalışmalar vasküler endotelde bir hasar oluştuğunda ilk olarak adezyon molekülü VCAM-1'in aktive olduğunu, hasar devam ederse sepsisi başlatan olaylar zincirinin geliştiğini göstermektedir.

Total parenteral beslenme uygulamasında ise vasküler endotelde hasar oluşumuna ilişkin çalışmalar sınırlı sayıdadır.(66) Yaptığımız invivo, deneysel çalışmada TPN uygulamasının gerek santral gerek küçük çaplı venlerin endotel hücrelerinde hasar yaptığı saptanmıştır. Literatür incelendiğinde benzer çalışmaların bu bulgumuzu desteklediği görülmektedir.(66,89,96)

Yapılan deneysel bir çalışmada Kuwahara ve arkadaşları tavşanlara farklı osmolaritede TPN solüsyonları vererek verilen vende histopatolojik inceleme yapmışlar ven duvarında inflamatuvar hücre artışı ve perivasküler ödem tesbit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak da kullanılan kateter, solüsyonların ph'sı, osmolaritesi, infüzyon süresi gibi faktörlerin etkili olduğunu öne sürmüşlerdir.(66,89)

Benzer bir deneysel çalışmada Terada ve arkadaşları total parenteral beslenme uygulamasında vasküler endotel hücrelerinde oluşan hasarın solüsyonların içeriğinde yer alan selenyum ve sülfidril gruplarından kaynaklandığını iddia etmişlerdir. İnsan umbilikal venini doku kültüründe üretilen TPN içeriğindeki selenyum ve sülfidril grupları ile muamele etmişler ve histopatolojik incelemede endotel hücrelerinde hasar oluştuğunu saptamışlardır.(96)

TPN içeriğindeki lipidlerin immünsistem üzerine olumsuz etkileri olduğu iddia edilmekteyse de vasküler endotel üzerine olumlu etkilerinin olduğu da savunulmaktadır. Ancak literatürde VCAM-1 adezyon molekülünü kullanarak vasküler endotel hasarı ve lipid arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma yoktur. Çalışmamızda TPN uygulaması ile gerek santral gerekse sistemik küçük çaplı venlerde ortaya çıkan endotel hasarının lipid uygulaması ile kısmende olsa engellenebildiği gösterilmiştir. Literatürde farklı lipid emülsiyonları ve bu

emülsiyonların verildiği lokal venler kullanılarak yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.(87)

Yaptıkları deneysel çalışmada Bayer- Berger ve arkadaşları tavşanlara iki farklı TPN uygulaması yapmışlar ve %10 Intralipid kullandıkları grupta vasküler hasarın oluşmadığını, %20 lipid verilen grupta ise ven endotelinde hasar oluştuğunu bulmuşlar ve %10 Intralipidin damar koruyucu etkiye sahip olduğunu savunmuşlardır. Bu etkiyi ise %10 Intralipidin dilüsyonu artırarak gösterdiğini öne sürmüşlerdir.(87)

Total parenteral beslenme uygulamasında oluşan vasküler endotel hasarın, uygulama yapılan venin dışında diğer sistemik venlerde de araştırıldığı çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu amaçla yapılan çalışmada da vasküler endotel hasarı ile sepsis arasındaki ilişki değil karaciğer hasarı arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu deneysel çalışmada Tsuchioka ve arkadaşları total parenteral nütrisyon uygulamasının karaciğer üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Ratlara 5 gün parenteral beslenme uygulaması yapıp karaciğerdeki küçük ve orta çaplı venleri immünohistokimyasal olarak VCAM-1 ekspresyonu ile değerlendirmiş ve bu venlerde artmış VCAM –1 ekspresyonu ile endotel hasarı oluştuğunu göstermiştir. Oluşan bu endotel hasarının karaciğer sinüzoidlerinde inflamasyona neden olduğunu bunun ise hepatositlerin hasarlanmasına neden olduğunu ileri sürmüştür.(86) Tsuchioka, TPN uygulaması sırasında oluşan karaciğer hasarının karaciğer venlerindeki endotel hasarı ile ilişkili olduğunu savunmuş ve aktive olan VCAM-1'in karaciğer Kupffer hücrelerinin immünomodülasyonunu bozarak sinüzoidlerde inflamasyona neden olduğunu ileri sürmüştür.(86)

Yaptığımız deneysel çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler incelendiğinde total parenteral beslenme uygulamasının küçük, orta ve büyük çaplı venlerin endotelinde hasara neden olduğu görülmektedir. Oluşan bu hasarın sepsis gelişiminde anahtar rol oynadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde TPN içeriğindeki lipidlerin oluşan endotel hasarını kısmen de olsa azalttığını bulduk. Bu sonuçla lipid emülsiyonlarının immün cevabı olumsuz etkilediği iddia edilsede vasküler endotel üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı TPN uygulamasında gelişen sepsise karşı koruyucu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, vasküler endotelial hücreler üzerine toksik etkileri tesbit edilen çeşitli maddeler görülebilir.(97-99) Wataha yaptığı çalışmada ortodontik protezlerin ve vasküler stentlerin içeriğinde bulunan Nikel iyonlarının takıldıkları hastalarda dolaşıma geçip bulundukları bölgede pH'ı düşürmek suretiyle endotel hücre ölümüne neden

olduklarını tesbit etmiştir.(97) Başka bir deneysel çalışmada Togna ve arkadaşları endüstride yaygın olarak kullanılan Berilyum maddesinin vasküler endotel hücrelerinde ADPaz aktivitesini azaltıp hücre ölümüne neden olduğunu tesbit etmişlerdir.(98) Yao ve arkadaşları yaptıkları invitro bir çalışmada demir iyonlarının normalde vasküler endotel üzerine toksik etkisi bulunmazken yağasitleri ile birleştiğinde endotel hücrelerinde DNA mutasyonu oluşturup hücre ölümüne neden olduğunu saptamışlardır.(99) Benzer bir çalışmada Grobe ve arkadaşları yine tıbbi malzemelerin içeriğinde bulunan Arsenik maddesinin vasküler endotelial hücreler için toksik olduğunu saptamışlardır.(100)

Literatürdeki çalışmalarda total parenteral beslenme solüsyonlarının içeriğinde de hücreler için toksik etkileri olan maddeler tanımlanmıştır.(96) Bu maddeler hepatotoksik etkisi tesbit edilen Alüminyum ile vasküler endotelial hücreler için toksik etkileri saptanan Selenyum ve sülfidril gruplarıdır.(4,96) Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla; TPN uygulamasının, uygulamada kullanılan solüsyonların içeriğindeki bu bilinen ve henüz bilinmeyen toksik maddelerin etkileri nedeniyle vasküler endotelial hücrelerde hasar oluşturduğunu düşünmekteyiz. Bu hasarın sepsis oluşturabileceği gibi varolan sepsisi daha da derinleştirebileceği aydınlatılması gereken önemli bir konudur. Çünkü günümüzde sepsisli hastalarda TPN uygulamasına karar verilmesi önemli bir sorundur.

Bunun için bir sonraki çalışmada; endotelial hasar oluşmuş sepsis modelinde TPN uygulaması ve endotoksemik sepsis yapılmış grupta TPN'un bu sepsisin ilerlemesine ve oluşmuş endotelial hasara olan etkilerini araştırmayı planlıyoruz.

9. SONUÇLAR

1-TPN uygulaması vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olmaktadır.

2-Oluşan bu hasar sadece TPN uygulanan vende değil tüm vasküler sistemde gerçekleşmektedir.

3-TPN içeriğindeki lipid istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen immünohistokimyasal incelemede vasküler endotel hücrelerindeki bu hasarı azaltmaktadır.

4-TPN uygulaması sırasında oluşan vasküler endotel hücrelerindeki hasarın solüsyonların verildiği kateterle bir ilişkisi yoktur. Bu hasar TPN solüsyonlarının içeriğinden kaynaklanmaktadır.

5-TPN uygulaması esnasında gelişen sepsiste vasküler endotelyal hücre hasarı anahtar rol oynayabilir.

6- Lipid emülsiyonlarının vasküler endotel üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı TPN uygulamasında gelişen sepsise karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz.

10. ÖZET

Total parenteral nütrisyon (TPN) gastrointestinal sistemin kullanılmadığı durumlarda hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan su, protein, karbonhidrat, lipid, elektrolit, vitamin ve eser element gibi substratların periferik veya santral venöz kompartmana verildiği bir tekniktir. TPN'un yaygın kullanımı ile konjenital ve akkiz hastalıklarda uygulanan cerrahi işlemler sonucunda mortalite önemli ölçüde azalmıştır.

Diğer taraftan TPN uygulaması sırasında gelişen komplikasyonlar önemli bir mortalite nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Hepatobilier disfonksiyon ve sepsis, üzerinde en fazla durulan ve pek çok araştırma yapılan en önemli komplikasyonlardır.

TPN uygulaması sırasında gelişen sepsisin etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yapılan araştırmalarda solüsyonların verildiği kateterler ve verilen solüsyon veya emülsiyonların sepsis gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Sorumlu tutulan diğer bir neden de TPN uygulaması sırasında gelişen vasküler endotel hücrelerindeki hasardır.

Biz yaptığımız bu deneysel çalışmada TPN uygulaması sırasında gelişen sepsiste anahtar rolü oynadığı için vasküler endotel hücre hasarını araştırmayı planladık.

Çalışmada toplam 50 adet tavşan 5 gruba ayrıldı. Her grupta 10 tavşan vardı. İlk 4 gruba internal juguler ven yoluyla “cut-down” yöntemiyle santral venöz kateter takıldı. Birinci gruptaki 10 tavşana 10 gün süresince lipidli TPN verilirken, ikinci gruba 10 gün süresince lipidsiz TPN verildi. Üçüncü gruba sadece serum fizyolojik verildi. Dördüncü gruba ise herhangi bir tedavi verilmeksizin, santral kateter ile 10 gün takip edildi. Beşinci grup ise kontrol grubunu oluşturdu.

On günlük deney süresinin sonunda tüm tavşanlardan karaciğer, böbrek ve vena kava inferior doku örnekleri alındı ve tavşanlar sakrifiye edildi.

Alınan doku örneklerinde vasküler endotelial hücre hasarının göstergesi olan VCAM-1 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemlerle incelenerek histopatolojik değerlendirme yapıldı. İstatistiksel olarak karşılaştırma ANOVA testi ve LSD testi ile yapıldı.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde TPN uygulamasının, karaciğer ve böbrekteki küçük çaplı venlerin ve vena kava inferiorun endotel hücrelerinde hasara neden olduğu ve bu hasarın TPN'nin içeriğinden kaynaklandığını ve solüsyonlardaki lipidin bu hasarı istatistiksel olarak anlamlı olmasada azalttığını saptadık.

Sonuç olarak, TPN uygulaması sırasında gelişen sepsis komplikasyonunda anahtar rol oynayan vasküler endotelial hücre hasarının TPN içeriğindeki solüsyonlardan kaynaklandığını ve bu hasarın parenteral lipidler ile azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

11. SUMMARY

Total parenteral nutrition (TPN) technique is used to give the vitally mandatory substrates, such as water, proteins, carbohydrates, lipids, electrolytes, vitamins and the trace elements, into the peripheral or the central compartments, whenever the gastrointestinal system can not be used by the patient. The mortality of surgical procedures has decreased at a significant extent by the widespread use of TPN.

On the other hand complications resulting from the TPN technique have appeared as an important cause of mortality. Among these complications hepatobiliary dysfunctions and the sepsis are the most emphasized ones and there are a lot of investigations made about them.

Etiopathogenesis of sepsis due to TPN has not been totally clarified yet. The researches made in this matter, accused catheters and solutions or emulsions are given. Other possible reason is the endothelial damage caused by the TPN practice.

In this experimental study we have planned to investigate vascular endothelial cell damage, due to its key role in the evolution of TPN technique related sepsis.

In this study we used a number of 50 rabbits, divided into 5 groups. Each group has ten rabbits. For the preceding four groups central venous catheters are applied by the “cut-down” method to the internal jugular vein.

TPN with lipid was given for 10 days to the first group. Second group received a TPN without lipid content for 10 days. The third group received only 0.09% saline. Fourth group did not get any applications besides they had central venous catheters and are followed up for 10 days. And finally the fifth group was kept as a control group.

At the end of the period of 10 days, rabbits are sacrificed and the tissue samples of liver, kidney and vena cava inferior are taken.

VCAM-1 expression, which is a marker for the endothelial cell damage, is looked for in the taken samples, by immunohistochemical methods. Statistical matches of the results are made by the LSD and the ANOVA tests.

As the all results are evaluated, we determined that; TPN technique results in an endothelial cell damage in small veins of the liver and the kidney tissue, and the inferior vena cava, and this damage results from the contents of the TPN solutions, and the lipid contents found in these solutions decreases this damage even if it is not statistically significant.

As a conclusion we believed that; vascular endothelial cell damage, having a key role in the evolution of sepsis as a complication of TPN, is caused by the contents of the TPN solutions and this damage can be lessened by adjoining the lipids to these solutions.

12. KAYNAKLAR

1. Teitelbaum DH, Coran AG. Nutrition. In O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL (eds): Pediatric Surgery, Mosby, St. Louis, 1998, vol 1, ch.10, pp.171-196.
2. Karaman A, Çakmak Ö, Erdoğan D, et al. Çocuk cerrahisinde total parenteral beslenme. *Pediatric Cerrahi Dergisi* 2002; 16; 74-80.
3. Sitges-Serra A, Puig P, Linares J, et al. Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter-related sepsis due to coagulase negative staphylococci during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8; 668-672.
4. Demircan M, Ergun O, Coker C, et al. Aluminum in total parenteral nutrition solutions produces portal inflammation in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26(3): 274-278.
5. Buess H. Christopher Wren and the discovery of intravenous injections. *Z Krankenhpf* 1973; 66; 274-275.
6. Kurdoğlu G, Saner G, Sökücü S, Demirkol M, Günöz H. Beslenme ve beslenme bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric 2. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1993; 2: 431-455.
7. Abina J, Mmelnik G. Fluids, Electrolytes And Body Composition. In: Rombeau JJ, Caldwell MD, ed(s). *Parenteral Nutrition*. Philadelphia: WB Saunders 1986: 138-143.
8. Heird W. Amino Acid And Energy Needs Of Pediatric Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Ped Nutr* 1995; 42: 765-785.
9. Kerner J. Parenteral nutrition. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, ed(s). *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. St Louis MO. Mosby . 1991; 1645-1675.
10. Wesley J, Coran A. Intravenous nutrition for pediatric patient. *Seminars in Pediatr Surg* 1992; 3; 212-230.

11. Bowyer B, Fleming C, Ludwig J, et al. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? *Gastroenterology* 1984; 86: 1030-1033.
12. Pereira G, Glassman M: Parenteral nutrition in the neonate. In Rombeau JL, Caldwell MD (eds): *Parenteral Nutrition*. vol 2. chap:41, Philadelphia, PA. WB Saunders Company, 1985; 702-720.
13. Quigley E, Marsh M, Shaffer J, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286-301.
14. Başaklar C. Çocuklarda parenteral beslenme. *Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları*. Palme yayıncılık. 2006; 173-194.
15. Demircan M, Uguralp S, Mutus M, et al. The effects of acetylsalicylic acid, interferon-alpha, and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 28: 291-295.
16. Gross S, David R, Bauman L, et al. Nutritional Composition of milk produced by mothers delivering preterm. *J Pediatr* 1980; 96: 641-644.
17. Teitelbaum D, Coran A: Nutritional Support of the Pediatric Surgical Patient. In Ashcraft KW et al (eds): *Pediatric Surgery*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, pp. 17-37.
18. Jeegeboy K: Enteral and Parenteral nutrition. In Ciretta JM, Taylor RW, Kirby RR. (eds). *Critical Care*, Lippincot Comp. Philadelphia, 1992; 541-562.
19. Gündoğdu H: Total Parenteral Nutrisyon. In İliçin G., Ünal S., Biberoğlu K. Akalın S., Süleymanlar G. (eds): *Temel İç Hastalıkları Cilt 2*, Güneş Kitabevi, Ankara. Mosby 1996; 1644-1657.
20. Gross S, David R, Bauman L, et al. Nutritional composition milk produced by mothers delivering preterm *J Pediatr* 1980; 96: 641-644,.
21. Zlotkin S, Byran M, Anderson G: Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in-utero nitrogen accretion in prematurely born infants. *J Pediatr* 1981; 99: 115-120.
22. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124: 1651–1661.
23. Freeman J, Goldmann D, Smith N, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301–308.

24. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative Total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-532.
25. Grimble R. Fatty acid profile of modern lipid emulsions: scientific considerations for creating the ideal composition. *Clin Nutr* 2005; 1: 9–15.
26. Yaqoob P. Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 133-150.
27. Yaqoob P. Fatty acids and the immune system: from basic science to clinical applications. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 89–104.
28. Frukawa K, Yamamori H, Takagi K, et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18: 235-240.
29. Reimund J, Rahmi G, Escalin G, et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 445–454.
30. Kessler U, Poeschl J, Raz D, et al. Effects of intralipid infusion on blood viscosity and other haemorheological parameters in neonates and children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1058-1062.
31. Wanten G, Kusters A, van Emst-de Vries SE, et al. Lipid effects on neutrophil calcium signaling induced by opsonized particles: platelet activating factor is only part of the story. *Clin Nutr* 2004; 23: 623–630.
32. Simirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J, et al. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1029-1033.
33. Lekka M, Liokatis S, Nathanail C, et al. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 638–644.
34. Wanten G, Roos D, Naber A, et al. Effects of structurally different lipid emulsions on human neutrophil migration. *Clin Nutr* 2000; 19: 327-331.
35. Naber A, et al. Sense and nonsense of lipids in artificial nutrition. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 239: 11–14.
36. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, et al. Safe and efficacious prolonged use of an olive oil-based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2004; 23: 697–703.

37. Wanten G, et al. An update on parenteral lipids and immune function: only smoke, or is there any fire. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 79-83.
38. Reimond J, Scheer O, Muller C, et al. In vitro modulation of inflammatory cytokin production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr* 2004; 23: 1324-1332.
39. Calder P, et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; 38: 343–352.
40. Arrington J, Chapkin R, Switzer K, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modulate purified murine T-cell subset activation. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 499–507.
41. Morlion B, Torwesten E, Lessire H, et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metab Clin Exp* 1996; 45: 1208–1213.
42. Scheinichen D, Jankowski M, Ruschulte H, et al. Lack of influence of omega-3 fatty acid-enriched lipids on apoptosis and secondary necrosis of cultured human lymphocytes. *Nutrition* 2003; 24: 492-501.
43. Schauder P, Rohn U, Schafer G, et al. Impact of fish oil-enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor ex-pression by lymphocytes in the postoperative period. *Br J Nutr* 2002; 87:103–110.
44. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171: 4837–4843.
45. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1472–1481.
46. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321–1328.
47. Grimm H, Tibell A, Norrlind B, et al. Nutrition and allojection impact of lipids. *Transpl Immunol* 1995; 3: 62–67.

48. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 142-148.
49. Greene MG: *The Harriet Lane Handbook*, 12th ed, ST. Louis, Mosby Year Book, 1991; 26; 366-377.
50. Spear M: Effects of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988;112: 94-98.
51. Karabulut B. Çocuklarda Total Parenteral Nutrisyon *Klinik Pediatri* 2003; 2(1): 17-21.
52. Fabri P. Clinical effects of nonthrombotic total parenteral nutrition catheters. *J Parenter Nutr* 1984; 8; 705-711.
53. Değerli Ü. Emre A. Genel Cerrahi. Cerrahide Beslenme. 5.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 1995; 103-110.
54. Guteher G, Cutz E. Complication of parenteral nutrition. *Seminars in Perinatology* 1986; 10: 196-199.
55. Varma S, Nickerson H, Cowan J, et al. Homeostatic responses to glucose loading in new-born and young dogs. *Metabolism* 1973; 23: 1367-1375.
56. Hennessey P, Black C, Andrassy R, et al. Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15: 60-64.
57. Bos A, Tibboel D, Hazebroek F, et al. Total parenteral nutrition associated cholestasis: a predisposing factor for sepsis in surgical neonates? *Eur J Pediatr* 1990; 149: 351-353.
58. Moss R, Das J, Raffensperger J, et al. TPN-Associated Cholestasis: Clinical and Histopathologic Correlation. *J Ped Surg* 1993; 28: 1270-1275.
59. Russell J, et al. Cholestasis associated with TPN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 9-22.
60. Sitzmann J, Pitt H, Steinborn H, et al. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 25-31.
61. Fisher R, et al. Hepatobiliary Abnormalities Associated with TPN. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18: 645-667.
62. Anderson M, Blumer J, et al. Advances in the therapy for sepsis in children. *Ped Clin North Am* 1997; 44(1): 179-205.

63. Cercenado E, Ena J, Rodriguez-Creixems M, et al. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1417-1420.
64. King D, Komer M, Hoffman J, et al. Broviac catheter sepsis: the natural history of an iatrogenic infection. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 728-733.
65. Caniano D, Starr J, Ginn-Pease M, et al. Extensive short-bowel syndrome in neonates: outcome in the 1980s. *Surgery* 1989;105: 119-124.
66. Kuwahara T, Asanami S, Kuba S, et al. Eksperimental İnfüzyon Phlebitis: Tolerance Osmolality of Peripheral Venous Endothelial Cells. *Nutrition* 1998; 14: 496-501.
67. Nezu R, Takagi Y, Okada A, et al. Role of zinc in surgical nutrition. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992; 26: 530-533.
68. T.W. Sandler. Kardiyovasküler sistem embriyolojisi. *Langman's Medikal Embrioloji* 7. baskı. Palme Yayınevi. İstanbul 1995; 12; 175-221
69. Hales J, Cliff W, et al. Direct observations of the behavior of microspheres in microvasculature. *Bibl Anat* 1977; 15: 87-91.
70. Massuda H, Kalka C, Asahara T, et al. Endothelial progenitor cells for regeneration. *Hum Cell* 2000;13: 153-155.
71. Simionescu N, et al. Cellular aspects of transcapillary exchange. *Physiol Rev* 1983; 63: 1536-1538.
72. Richardson J, Beaulines A, et al. The cellular site of action of angiotensin. *J Cell Biol* 1971; 51: 419-425
73. Thorgeirsson G, Robertson A, et al. The vascular endothelium: pathobiologic significance. *Am J Pathol* 1978; 93: 802-808.
74. Leak LV, et al. The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. *Fed Proc.* 1976; 35: 1863-1871.
75. Cantin M, et al. Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* 1984; 80: 113-118.
76. Khrbanda R, Deanfield J, et al. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Diseases* 2001; 12: 485-491.
77. Fishman A, et al. Endothelium: A distributed organ of diverse capabilities. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401: 1-8.
78. Önder M, Nalbantgil I, et al. Hücre adezyon molekülleri Endotel ve fonksiyonları. *Bristol-Myers Squibb* 1997;33-44.

79. Rahman J, Meilsp J, et al. Dynamic exercise leads an to increase in circulating ICAM-1 further evidence per adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain. Benav-Immun* 1997; 11(4): 343-351.
80. De Caterina R, Basta G, Iazzerini G, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 254-264.
81. Aydınтуğ O. Hücre adezyon molekülleri. *Güncel Gastroenteroloji* 1998; 2(11): 128-134.
82. Haznedaroğlu I, Benekli M. Adezyon molekülleri, *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 1998; 4(8): 252-254.
83. Khare A, Shetty S, Ghoss K, et al. Evaluation of markers of endothelial damage in cases of young myocardial infarction. *J Atherosclerosis* 2005; 180: 375-380.
84. De-Souza C, Dengel D, et al. Elevated levels circulating cell adhesion molecules in complicated essential hypertension. *AMJ Hypertens.* 1997; 10: 1335-1341.
85. Litte J, Cooper P, Sarwat A, et al. Factors influencing endothelial injury and vascular thrombosis after perfusion. *J Surg Res* 1973; 14: 221-226.
86. Tsuchioka T, Fujimora T, et al. Effects of glutamic acid and taurine on total parenteral nutrition. *Journal of Ped Surg* 2006; 41: 1566-1572.
87. Bayer-Berger M, Chiolo R, Freeman J, et al. Incidence of phlebitis in peripheral parenteral nutrition: effect of the different nutritient solutions. *Clin Nutr* 1989; 8: 181-186.
88. Lewis G, Hecker J, et al. Infusion Thrombophlebitis. *Br J Anaesth* 1985; 57: 220-231.
89. Kuwahara T, Asanami S, Tamura T, et al. Dilution is effective in reducing infusion phlebitis in peripheral parenteral nutrition: an experimental study in rabbits. *Nutrition* 1998; 14(2): 186-190.
90. Everitt N, Mc Mohan M, et al. Peripheral intravenous nutrition. *Nutrition* 1994; 114: 897-901.
91. Waag L, Kranzlin B, Zovko D, et al. Long –term total parenteral nutrition-induced hepatobiliary dysfunction in a rabbit model: *Journal of Pediatric Surgery* 1998; 33(5): 694-699.
92. Foster CA. VCAM-1/4 integrin adhesion pathway: Therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical İmmünology* 1996; 98: 270-277.

93. Guzman L, Mick M, Arnold A, et al. Role of intimal hyperplasia and arterial remodelling after balloon angioplasty: An experimental study in the atherosclerotic rabbit model. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 479-487.
94. Megarbane B, Marchal P, Anne M, et al. Increased diffusion of soluble adhesion molecules in meningitis, severe sepsis and systemic inflammatory response without neurological infection is associated with intrathecal shedding in cases of meningitis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 867–874.
95. Van Oosten M, van de Bilt E, de Vries H, et al. Vascular adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression on rat liver cells after lipopolysaccharide administration in vivo. *Hepatology* 1995; 22: 1538–1546.
96. Terada A, Yashida M, et al. Active Oxygen Species Generation and Cellular Damage BY Additives of parenteral preparations: Selenium and Sulfhydryl Compounds. *Nutrition* 1999; 15(9): 651-655.
97. Wataha J, Lockwood P, Marek M, et al. Ability of Ni-containing biomedical alloys to activate monocytes and endothelial cells in vitro. *John Wiley and Sons. Inc.* 1999; 21: 251-257.
98. Togna G, Russo P, Caprino L, et al. Toxicological effects of Beryllium on platelets and vascular endothelium. *Toxicology and applied pharmacology* 1997; 144: 262-267.
99. Yao D, Shi W, Gou Y, et al. Fatty acid mediated intracellular iron translocation: A synergistic mechanism of oxidative injury. *Free Radical Biology and Medicine* 2005; 39: 1385-1399.
100. Grobe VJ. Peripheral circulatory disorders and acrocyanosis in arsenic exposed moselle wine-growers. *Berfs Dermatosen* 1976; 24: 78-84.