

T. C Sağlık Bakanlığı
Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinięi
KLİNİK ŐEFİ: Uzm.Dr.Gülsüm Oya HERGNSEL

PREOPERATİF ORAL KARBONHİDRAT
SOLÜSYONU KULLANIMININ
STRES YANITA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. NİLGÜN SAğNAK

İSTANBUL – 2008

Aileme;

ÖNSÖZ

Mütevazi kişiliği, yol göstericiliği, sevkati ve olağanüstü sabrıyla kendisine büyük saygı ve sevgi duyduğum klinik şefimiz sayın hocam Uzm. Dr. Gülsüm Oya Hergünel'e;

Eğitimime büyük katkısı olan, desteğini daima hissettiren çok kıymetli ağabeyimiz, başhekim ve klinik şef yardımcımız sayın Uzm. Dr. Zafer Çukurova'ya;

Tez konumun belirlenmesindeki desteğinden dolayı başasistanımız Uzm. Dr. Gülay Aşık Eren'e;

Mesleki deneyim ve tecrübelerini samimiyetle paylaşarak bana emek veren kliniğimiz uzman doktorları Uzm. Dr. Metin Ericek, Uzm. Dr. İbrahim Morgül, Uzm. Dr. S. Bahar Bedirhan, Uzm. Dr. Nalan Yalçın, Uzm. Dr. Nalan Saygı Emir, Uzm. Dr. Beyhan Güner'e;

Bu zor ve stresli çalışma ortamını zevkle paylaştığım çok değerli arkadaşlarım Dr. Muharrem Özbek, Uzm. Dr. Yasemin Tekdöş Kızanlık ve Dr. Berna Ayanoğlu Taş başta olmak üzere tüm asistan Dr. arkadaşlarıma;

Beni daima destekleyen ve bir aile ortamının sıcaklığında çalışmamı sağlayan kıymetli anestezi tekniker ve teknisyenlerine;

Dostluklarını daima hissettiğim büyük bir uyumla çalıştığım sevgili yoğun bakım hemşire, sağlık memuru ve personelleriyle tüm ameliyathane çalışanlarına;

Ve tabii ki canım aileme en içten duygularıyla sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nilgün Sağnak

İÇİNDEKİLER

1- Giriş ve amaç	5
2- Genel bilgiler.....	6
- 2.1. Travmaya Organizmanın Sistemik Yanıtı	6
- 2.2. Laparoskopik Cerrahi	17
- 2.3. Preoperatif Nütrisyonun Önemi	19
3- Materyal ve metod	20
4- Bulgular	22
5- Tartışma	33
6- Sonuç	41
7- Özet	43
8- Kaynaklar	45

Kısaltmalar

CRP	: C-reaktif protein
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
CRH	: Corticotropin releasing hormon
GİS	: Gastrointestinal sistem
GH	: Growth hormon
AT-2	: Anjiyotensin-2
KAH	: Kalp atım hızı
MAP	: Mean (ortalama) arter basıncı
NİAB	: Noninvaziv arter basıncı
SpO2	: Periferik oksijen saturasyonu
EKG	: elektrokardiografi
ASA	: American anesteziologlar derneği
AVP	: Arginin vazopresin
IL	: interleükin
TNF	: Tümör nekroz faktör
IFN	: İnterferon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
CO	: Kardiak output
CO2	: Karbondioksit
N2O	: Nitrik oksit
ADH	: Antidiüretik hormon
Pre-op	: Preoperatif
Perop	: Peroperatif
Postop	: Postoperatif
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Grup MS	: Grup meyva suyu
Grup KH	: Grup karbonhidrat
Grup	: Grup aç
TPN	: Total parenteral nutrisyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi altında elektif şartlarda operasyona alınacak hastalar, geleneksel olarak 6-8 saat aç bırakılırlar. Bu sayede orotrakeal entübasyon sırasında mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonunun önlenmesi amaçlanır.

Cerrahi travma, organizmada nörohumoral yanıtı neden olup katabolik bir süreç başlatır. İnsülin duyarlılığı azalır, karbonhidrat depolanması azalır, kan şekeri artar, lipid ve protein yıkımı artar.Sodyum ve su retansiyonu meydana gelir (1). Oluşan bu stres yanıtın düzeyi, preoperatif açlık süresi, uygulanan anestezi ve cerrahi tekniğinin türü ve süresi, peroperatif analjezi düzeyi ile ilişkilidir ve hastanede kalış süresini etkiler (2). Son yıllarda, preoperatif dönemde kullanılmak üzere geliştirilen oral karbonhidrat solüsyonlarının mideden geçiş zamanı 90 dakika olup operasyondan 2 saat önce kullanılabilir .

Preoperatif açlığın azalması cerrahi travmanın oluşturduğu katabolik yanıtı baskılayabilir. Katabolik yanıtın baskılanması iyileşmeyi hızlandırıp hastanede kalış süresini kısaltır (3).

Çalışmamızda, cerrahi insizyon kesisinin küçüklüğü sebebiyle cerrahiye nöroendokrin yanıtın daha az olduğu bilinen laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalara operasyondan 2 saat önce oral karbonhidrat solüsyonu ve elma suyu verilerek geleneksel olarak geceden aç bırakılmış hastalarla cerrahi strese nöroendokrin yanıtlarının kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Travmaya Organizmanın Sistemik Yanıtı

Organizmadaki homeostazı bozan her etken bir travma, dengedeki her değişimse bir hasardır. Cerrahi, travmatik veya infeksiyöz nedenlerle gelişen hasara karşı organizmada bazı değişiklikler ortaya çıkar. Vücutta oluşan bu değişimlerin tipi ve şiddeti arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. Organizma hasara karşı, endokrin, immün ve metabolik olarak üç ana yanıt verir (4,5,6).

2.1.1. Travmaya Endokrin Yanıt

Homeostazda ortaya çıkan her değişim bir uyarandır ve bu konuda özelleşmiş reseptörler tarafından algılanır. Reseptörlerde uyarın, bir nöral girdiye çevrilir ve özel sinir yollarıyla santral sinir sistemine ulaştırılır. Santral sinir sisteminde çok sayıda reseptörden çıkan sinyaller derlenir, yorumlanır ve bir nöral çıktıya çevrilir. Bu sinyal organizmadaki çok sayıda nöroendokrin uygulayıcıya uyarma veya baskılama olarak ulaşır. Homeostazdaki bozukluğu giderecek değişimler bu uygulayıcıların doğrudan etkisi veya katkısıyla, son organlarda meydana getirilir (4,6).

Bir refleksin ortaya çıkabilmesi için uyarının reseptör tarafından algılanması ve santral sinir sistemine elektrik akımı olarak ulaşması gerekir. Nöroendokrin refleksin başlatılmasında etkili çok sayıda uyarın vardır .

Bunlar ;

- 1-Effektif dolaşım hacminde değişimler,
- 2-O₂, CO₂ ve kan-doku H⁺ yoğunluklarında değişmeler,
- 3-Ağrı,
- 4-Emosyonel uyarınlar (korku, heyecan, endişe),
- 5-Substrat (glukoz) miktarında değişmeler,
- 6-Vücut ve çevre sıcaklığında değişmeler,
- 7-Sepsis,
- 8-Cerrahi özellikler,

Cerrahi travma ile birlikte oluşan refleks nöroendokrin yanıtın efferent ayağında iletim yolu yer alır.

Bunlar ;

- a) Otonom yanıt,
- b) Endokrin yanıt,
- c) Bölgesel doku yanıtı,
- d) Vasküler endotelial hücre sistemi yanıtıdır (5,6).

Endokrin Yanıt

- a) Hipotalamo-hipofizer yoldan salınan hormonlar, kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, tiroksin, büyüme hormonu (GH) ve vazopressin.
- b) Otonom sinir sistemi kontrolünde salınan hormonlar (insülin, glukagon ve katekolaminler) olarak ikiye ayrılır (6,7).

2.1.1.1. Kortizol

Adrenal korteksin zona fasikülatasından salgılanan steroid yapıda katabolik bir hormondur. Salınımını hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzenler. Plazmada transkortine bağlanarak taşınır. Kortizol, metabolizmanın önemli uyarıcılarından biridir. Glukagon ve epinefrinin etkilerini potansiyalize ederek kan şekerinin yükselmesine yol açar. Karaciğerde glukoneogenezi aktive ederken periferde ve yağ dokularında insülinin reseptörlere bağlanmasını inhibe eder.

Kaslarda proteoliz ve laktat üretimini artırır. Açığa çıkan asit ve laktat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Kortizolun yağ dokusundaki net etkisi lipoliz ve glukoz alınımının baskılanmasıdır (6,8). Ayrıca ACTH, epinefrin ve glukagonun lipolitik etkilerini de güçlendirir. Glukokortikoidlerin bir diğer etkisi de bağışıklık sistemini baskılamasıdır. Kortizol verilmesiyle lenfopeni, nötrofili, monositopeni ve eozinopeni gelişir (2,6,9).

Kandaki kortizol düzeyi diurnal bir ritm gösterir ve en yüksek değerine sabah saatlerinde ulaşır. Cerrahi travma sonrası ilk altı saatte bu ritm değişebilir fakat tamamen ortadan kalkmaz. Kortizol düzeyi cerrahi veya travma sonrası ilk yarım saatte artmaya başlar, ikinci saatte maksimum düzeye ulaşır ve yirmi dört saatten sonra normale döner (1).

2.1.1.2. İnsülin

İnsülin, pankreastaki beta-adacık hücrelerinden salınır. Salınımın temel uyararı glukozdur. Bazı amino ve serbest yağ asitleri ve ketonlar da salınımında etkilidir. Bu substratlar dışında otonomsinir sistemide kan insülin düzeyini kontrol eder. Stres sırasında değişen hormonal ve nöral etkiler insülinin normal seyrini bozar. Epinefrin ve sempatik uyarı insülin salınımını inhibe eder. Cerrahi streste insulin salınımını azaltan diğer hormonlar glukagon, somatostatin, betaendorfin ve interlökin 1'dir (IL-1). İnsülin salınımının baskılanmasının net sonucu hiperglisemidir (4,9). Hiperglisemi ise cerrahi stresle birlikte ortaya çıkan katabolik metabolizmanın çok önemli bir ayağını oluşturur. Cerrahi stresle birlikte insülin salınımındaki değişme iki aşamalıdır. Cerrahi stresin ilk birkaç saatini oluşturan ilk aşamada insülin belirgin miktarda düşer. Bu katekolamin salınımı ve sempatik aktivite sonucudur. İkinci aşamada insülin kan düzeyi normale yaklaşır. Buna karşılık hiperglisemi bu dönemde de sürer. İnsülinin dokulardaki anabolizan etkilerinin blokajıyla açıklanan bu tablo insülin rezistansı olarak bilinmektedir (4,8,9).

İnsülinin vücuttaki temel etkisi anabolizmayı artırmasıdır. İnsülin, bilinen en önemli anabolik hormondur. Glukozun insülin duyarlı dokulara alınmasını sağlayıp, karaciğerde glukoz sentezini baskılar. Glikogenez ve glikolizi artırır, tüm vücut dokularında glukozun hücre içine girmesini sağlar, protein sentezini destekler. Yağ dokusunda lipogenezi artırır (10,11). İnsülinin T-lenfosit proliferasyonu ve sitotoksiteyi artırıcı etkisi de gösterilmiştir. Diyabet tanısıyla ilk kez insülin tedavisi başlanan hastalarda B ve Tlenfosit sayılarında artış olur. İskelet kasında, hücre içine glukoz transportunu sağlayan protein GLUT-4'tür. İnsülin, GLUT-4 translokasyonunu arttırarak hücre içine glukoz alınmasını sağlar (12,13).

Cerrahi travma, geçici olarak insülin direncine neden olur. İnsülin direncine neden olan mediatörler tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, kortizol, adrenalin, glukagon infüzyonunun travma sonrası oluşan insülin direncine benzer bir durum oluşturduğunu göstermiştir (14,15). İnsülin direnci, kortizol, katekolamin, glukagon artışı olmadan da gözlenebilir. İnsülin direnci daha çok ekstrahepatik dokulardan özellikle iskelet kasından kaynaklanmaktadır. GLUT-4 proteininin translokasyonundaki azalma, glukozun hücre içine alınımını azaltır; bu da insülin direncine neden olur (16,17). Bu mekanizma Tip II Diabetes Mellitus'un patofizyolojisi ile benzer özellik gösterir. İnsülin direnci, glukozun hücre içine alınımını önlediğinden kanda glukoz düzeyi artar. İnsülinin antilipolitik etkisi azalır, sonuçta

lipid oksidasyon hızı azalıp dolaşımdaki serbest yağ asidi ve gliserol miktarı artar. Protein yıkımı sonucu nitrojen kaybı artar ve negatif nitrojen dengesi oluşur (18).

Oluşan insülin direncinin düzeyi; preoperatif açlık süresi, uygulanan anestezi ve cerrahi tekniğinin türü ve süresi, peroperatif kan kaybı, postoperatif immobilizasyon ile ilişkilidir (19). Preoperatif nütrisyon insülin direncini azaltmaktadır. Epidural anestezi gibi sempatoadrenal yanıtın baskılandığı anestezi türlerinde, postoperatif insülin direncinin baskılandığı gösterilmiştir . Üst karın cerrahisi sonrası 5 gün boyunca insülin duyarlılığının azaldığı ve normale dönüşün 3 hafta aldığı gösterilmiştir (20). Peroperatif kan kaybı fazla olan hastalarda insülin direnci artmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları, subletal düzeyde hemoraji sonucu oluşan insülin direncinin, GLUT-4 proteinindeki değişiklikten kaynaklandığını göstermişlerdir (21). Postoperatif insülin direnci, karbonhidrat depolanmasını sınırlar ve glukozun insüline bağımsız dokular tarafından (beyin, böbrek, eritrosit) kullanımını sağlar. İnsüline duyarlı dokular ise öncelikle yağı enerji kaynağı olarak kullanır. Bu bakımdan travma sonucu gelişen insülin direnci yaşam için esansiyeldir.Yapılan hayvan çalışmalarında, kanama sonucu glukozun plazma konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Glukoz konsantrasyonunun artması, plazma osmolalitesini arttırarak intravasküler volümü korumaya yardımcı olur. Vücutta insülin direnci sadece uzun süren açlık, cerrahi ve travma sonucu gelişmez. Vücudun diüurnal ritmi içinde de yer alır. Gece uyku süresince oluşan açlık, kahvaltı öncesi insülin duyarlılığını azaltır (22,23).

2.1.2. Travmaya İmmün Yanıt

Sitokinler

1970'li yıllarda, immün sistemde hücreler arası iletişimi sağlayan immün globulinler dışında başka aktif moleküllerin de olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon ve cerrahi travmaya maruz kalan hastalar, büyük oranda sitokin denilen endojen mediatörler tarafından kontrol edilen hemodinamik, metabolik ve immün yanıt değişiklikleri gösterirler. Özelleşmiş dokular tarafından yapılan ve etkilerini esas olarak endokrin sistem üzerinden gösteren klasik hormonal mediyatörlerin aksine sitokinler, hasarlanan bölgedeki değişik hücre tipleri ve sistemik immün hücreler tarafından yapılan, glikoprotein ve polipeptit yapıda ajanlardır. Daha önceden yapılabildiği gibi depo edilmemeleri ve asıl olarak parakrin ve otokrin mekanizmalarla etki göstermeleri

ile hormonlardan ayrılırlar. Akut faz reaktanlarının, hepatositlerden sentezini ve salınmasını indüklerler (24,25).

Sitokinler gen transkripsiyonunu düzenleyen intraselüler sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan spesifik hücresele reseptörlere bağlanırlar. Bu mekanizma ile sitokinler immün hücre aktivitesi, farklılaşma, çoğalma ve hücrenin yaşam süresini etkilerler (26,27).

Esasen sitokinler enfeksiyon ve hasar alanına inflamatuvar yanıtı yönlendiren ve yara iyileşmesini indükleyen mediyatörlerdir. Ancak, ağır bir travma veya sepsis sonrası devamlı, aşırı proinflamatuvar sitokin yanıtı, organ hasarına katkıda bulunarak multipl organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir (25).

Sitokinler, interlökinler (IL), tümör nekroz faktör (TNF), hemopoetik büyüme faktörleri, interferonlar (IFN) ve kimokin ailesi olarak beş grup altında incelenebilirler. Bunlar birçok hücreden salgılanırlar. Bu hücreler monosit-makrofaj, mezenkimal hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, astrositler ve mikroglial hücrelerdir. Günümüzde IL-1'den IL-8'e kadar interlökin tespit edilmiştir (24,28).

2.1.2.1. İnterlökin-6 (İL-6)

İlk kez 1986 yılında bulunmuştur. 20-30 kilodalton molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İnsan IL-6'sı 212 aminoasit içermektedir. İL-6, endotel hücreleri, monosit-makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, mezenşimal hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granülositler, mast hücreleri ve tümör hücreleri tarafından üretilir. İL-6'nın bu şekilde çeşitli hücrelerde yapımı, farklı sinyaller tarafından pozitif ya da negatif olarak regüle edilmesine neden olur. IL-6 genleri 7. kromozomun kısa kolunda lokalize olup geninde dikkati çekecek kadar çok polimorfizm vardır (29,30,31). İL-6'nın biyolojik fonksiyonları (29,31):

B hücreleri

-İmmünglobulin üretimi

-Hibridoma, plazmastoma, myeloma hücrelerinin proliferasyonu

T hücreleri

-T hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu

-Sitotoksik lenfositlerin diferansiyasyonu

-IL-2 reseptörünün indüksiyonu

-Natural-Killer hücrelerinin aktivitelerinin artması

Hematopoetik progenitör hücreleri

-Multipotansiyel hematopoetik koloni formasyonunun artması

Megakaryosit hücreler

-Megakaryosit olgunlaşması

Makrofajlar

-Miyeloid lösemik hücrelerin çoğalmasının inhibisyonu

- Miyeloid lösemik hücrelerin makrofaj diferansiyasyonu

Hepatositler

-Akut faz protein sentezi

Kemik metabolizması

-Osteoklast formasyonunun stimülasyonu

-Kemik rezorpsiyonunun indüksiyonu

Kan damarları

-Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) indüksiyonu

-Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu

-Kalp üzerine negatif inotropik etki

Nöronal hücreler

-PC12 hücrelerinin nöral diferansiyasyonu

-Kolinergik nöronların survival desteği

-ACTH sentezinin indüksiyonu

IL-6, olgun B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü indükleyen, T hücre kökenli lenfokin olarak tanımlanmıştır. IL-1 ve TNF, IL-6'ya duyarlılığı artırır ve IL-6 üretimini indükler. Akut faz proteinlerinin hepatositlerden sentezi, IL-1, TNF ve IL-6 tarafından düzenlenmektedir (32,33).

IL-6 plazma, BOS, idrar, peritoneal, plevral ve eklem sıvıları gibi biyolojik sıvılarda ölçülebilir. IL-6, travma ve inflamasyondan hemen sonra kanda yükselmeye başlar. Olaydan 1 saat sonra kanda ölçülebilir. 4-6 saat sonra en üst seviyesine ulaşır. Yaklaşık 10 gün gibi uzun bir süre kan düzeyi yüksek seyrederek (32).

2.1.2.2. Tümör Nekroz Faktör (TNF)

Tümör nekrozu faktörü (TNF) (tumor necrosis factor), birçok hücre tipi tarafından salgılanan ve kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan bir sitokindir. 185 amino asitlik bir glikoprotein hormonudur, ancak bazı hücreler daha uzun veya daha kısa izoformlarını salgılayabilir. İnsanlarda 7. kromozomda kodlanır.

İki formu bulunmaktadır:

1. TNF alfa (TNF α , kaşektin/kaşeksin)
2. TNF beta (TNF β , lenfotoksin)

İki tipi kodlayan genler de MHC'de bulunmaktadır. TNF α , makrofajlar ve bazı diğer hücreler tarafından üretilir. TNF β ise T hücre lenfositleri tarafından üretilir.

İşlevleri

İnterlökin-1 (IL-1; interleukin-1) ile birçok özellik paylaşmaktadır. TNF, IL-1 ile birlikte ya da ayrı ayrı sistemik enflamasyonu tetiklemekte ve bununla ilgili belirtilerin (örn., ateş) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı yapısında bulunan ve aynı zamanda bir endotoksin olan lipopolisakkarid (LPS), TNF α üretimini tetikler. Ayrıca, nötrofil ve monositler için kemotaktiktir ve nötrofil aktivitesini artırır. TNF'nin lokal olarak konsantrasyonunun artması, bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olan belirtilere neden olur (septik şok, ateş, kas ağrısı, uyuşukluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve enflamasyon).

Hipotalamusta;

Kortikotropin salgılatıcı hormon, (corticotropin releasing hormone, CRH) salınımını uyararak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını uyarır. İştahı baskılar. Ateşe neden olur.

Karaciğerde;

Akut faz yanıtını uyarır ve kanda C-reaktif proteinin artmasına neden olur. Nötrofilleri çeker ve migrasyon için endotelyum hücrelerine yapışmalarına yardım eder.

Makrofajlarda;

Fagositozu ve IL-1, oksidanlar, enflamasyon lipidleri ve prostaglandin E2 üretimini uyarır.

Diğer hücrelerde;

İnsülin direncini artırır (28,32,33,34).

2.1.3. Travmaya Metabolik Yanıt

Travmada metabolik cevap; hastanın yaralanmadan önceki genel durumuna, yaşına, cerrahi stresin tipi ve şiddetine, cerrahi strese bağlı açlık ve immobilizasyona ve homeostatik mekanizmaların başarısına bağlı olarak değişir. Lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmaları, nörohümorale ve doku/yara mediatörlerinin etkisiyle büyük değişim gösterir. Bu değişim uzun süre aç kalmış bir hastadankinden oldukça

değişiktir. Açlığa karşı metabolik cevap bir adaptasyondur ve hastanın uzun bir süre boyunca hayatta kalmasını sağlar. Açlıktaki bu değişimler cerrahi stresli hastalardaki bazı metabolik değişikliklerin de temelini oluşturur (6).

2.1.3.1. Açlık sonucu oluşan metabolik yanıt

Yetişkin sağlıklı ve istirahatta 70 kg ağırlığında bir erkekte günlük enerji ihtiyacı 1700-1800 kcal'dır. Enerji sağlayan kaynaklar içinde glukozun miktarının ayrı bir önemi vardır. Günde ortalama 180 gram glukoz diyetle alınmış olmalıdır. Bunun 144 gramı santral sinir sistemi, 36 gramı ise zorunlu anaerobik metabolizma yapan eritrosit, lökosit, kemik iliği ve renal medulla tarafından tüketilir. Metabolizmanın kusursuz işlemesi için hergün yeterli miktarda aminoasit ve yağ asitlerinin de diyetle alınması gerekir. Aç kalan insanda birinci günün ilk saatlerinde barsaklarda mevcut olan ekzojen glukoz tüketilir. Bu kaynağın tükenmesiyle birlikte kan şekeri düşmeye başlar. Kanda insülin düşerken glukagon yükselir. Ayrıca GH, katekolaminler, AVP, ve AT-II salınımı da artar. Glukagon ve epinefrin cAMP'yi artırarak glikojenoliz yolunu aktifleştirir. Kortizol ve glukagon da glukoneogenezi başlatır. Bütün bu etkilerin net bir sonucu olarak açlıkdaki bir insanda mevcut ihtiyacı karşılamak üzere glukoz üretimi başlar. Karaciğerde depolanmış olan 70 gram glikojen glukozla dönüştürülerek dolaşıma verilir. Glikojenoliz 8.saatte tepe değere ulaşır. Daha sonraki saatler içinde dolaşıma sağladığı glukoz miktarı azalır ve 28-30. saatte tamamen kaybolur. Glikojenoliz santral sinir sistemi ve diğer bağımlı dokular için yeterli glukoz sağlayamaz. Şiddetlenen nöroendokrin cevabın etkisiyle katabolik hormonların salınımı artar. İnsülinin kan düzeyi daha da azalır ve periferik dokularda insülin bağlantılı glukoz alımı bloke olur (35). Açlığın 4. saatinde başlayan glukoneogenez ise gün boyu aktifleşir ve birinci gün sonunda ve ikinci günde temel glukoz üretici konumuna gelir. Birinci gün sonunda tek glukoz kaynağı glukoneogenezdir. Glukoneogenez için karaciğere glukozun karbon yapısına benzeyen ancak üç karbonlu öncül ürünlerin gelmesi gereklidir. İnsanda glukoneogenezde kullanılan öncül ürünler; laktat, gliserol ve bazı amino asitlerdir (alanin ve glutamin) (4,6,7).

Hasta beslenmediği sürece nöroendokrin refleksin baskısıyla lipoliz, protein yıkımı(negatif nitrojen dengesi) ve glukoneogenez olanca hızıyla sürer. Organizma kendisinin en önemli yapı taşı olan proteinlerini yıkarak enerji üretiminde kullanır (4,6). Hızlı protein yıkımı organizmanın canlılığını tehdit eden çok önemli bir tehlikedir. Santral sinir sisteminin şiddetli glukoz talebinden kaynaklanan bu çok zor metabolik ortamda bazı korunma mekanizmaları giderek etkili olur ve protein yıkımı

yavaşlar. Protein koruyucu etkiler olarak bilinen bu mekanizmalarla nöroendokrin refleks zayıflar ve aşırı protein yıkımı önlenir. Organizma açlıkta bir süre hayatta kalmayı başarır.

Bu mekanizmalar:

- 1-Cori döngüsü
- 2-Glikoz-alanin-glikoz döngüsü
- 3- Ketoadaptasyon
- 4-Yağasitlerinin kullanımı
- 5-İstirahatte enerji ihtiyacının azalmasıdır.

Laktatın temel kaynağı kaslar ve aerobik glikolizle glukozu laktata çeviren kırmızı ve beyaz kürelerdir. İskelet kasları endojen glikojen kaynaklarından bir miktar laktat üretir. Ayrıca kendisine ulaşan glukozun glikolizi sırasında da laktat oluşur. Açlıktaki laktatın bir diğer kaynağı eritrosit ve lökositlerdir. İnsüline ihtiyaç duymadan transport ettikleri glukozu normal koşullarda bile yalnızca laktata çevirerek dolaşıma geri verirler. Krebs döngüsüne sokmayarak glukozun CO₂ ve H₂O'ya kadar metabolize olmasını önleyen bu mekanizma ile kan hücreleri iki ATP kazanır. Ayrıca travma ve sepsiste hakim olan anaerobik şartlara kan hücrelerinin uyumunda sağlar. Laktat, yağ metabolizmasından gelen enerji desteğiyle karaciğerde glukoneogeneze girerek glikoza çevrilir. Cori döngüsü olarak bilinen bu mekanizma açlıkta önemli bir glukoz kaynağıdır (4,6). Protein yıkımını azaltıcı etkisinden dolayı protein koruyucumekanizmaların başında sayılır. Ancak Cori döngüsü tek başına glukoz homeostazını karşılayamaz. Santral sinir sisteminin glukoz talebinin sürmesiyle protein, karaciğerde glukoneogenik amino asitlerin sağlanması amacıyla yıkılır. Başta alanin ve glutamin olmak üzere serbestleşen amino asitler karaciğerde glukozu çevrilir. Kastaki glikoliz sırasında oluşan piruvat, glutamatla transaminasyona girerek alanine dönüşür. Alanin ve glutamin karaciğerde glukozu çevrilirken önemli bir glukoz kaynağı daha yaratır. Glukoz-alanin-glukoz döngüsü olarak bilinen bu mekanizma da vücut proteinlerinin korunmasına destek sağlar (6).

Normal sağlıklı koşullarda bir insanın idrarla çıkardığı azot miktar 5-7g/gün'dür. Bu miktarın bir bölümü diyetle alınan proteinlere aittir. Açlıktaki bir insanda ise ilk 2-4. günlerde idrarla atılan azot miktarı 8-11 g/gün'e çıkar. Bu kaybın tamamı endojen kaynaklıdır. Açlıkta yıkılan proteinin çoğunluğu kaslardandır. Ancak ilerleyen günler içinde diğer dokulardan artan miktar ve önemde protein yıkılmaya başlar. Karaciğerde protein yıkımı selektiftir. Önce üre ve serum proteinleri

sentezinde görevli enzimler kaybolur. Sindirim sistemi enzimleri de yok olur ve aç olan kişide besinlere intolerans başlar. Bir yandan proteoliz, öte yandan üre metabolizmasının durması ortamda amonyum tuzu birikimine yol açar. Glutamin, amonyum tuzu ile a-amino nitrojen bileşiği oluşturur. Böbreklere gelen bu bileşik burada glukoneogeneze girerek glukoz oluşumu sağlar. Böbreklerin glukoneogenezdeki payı açlığın ilerleyen günlerinde %45'e ulaşır. Sağlıklı, istirahatta ve aç durumdaki 70 kg ağırlığında bir erkek hastada yağ dokusundan günde 160 g trigliserit mobilize olur. Bu lipoliz ile karaciğere glukoneogenez için enerji ve prekürsör sağlarken, nöral transmisyon ve myokard kontraksiyonu için de ortama yağ asitleri çıkar. Yağ asiti sentezini, insülinin azalması ile glukagon, katekolamin, GH ve ACTH'nin yükselmesi stimüle eder. Açlıkta istirahat enerji ihtiyacı %30 azalır. Bu ihtiyaç azalması da glukoz talebini ve protein yıkımını azaltır (5).

2.1.3.2 Travma sonucu oluşan metabolik yanıt

Travmada metabolik olaylar, açlıktaki değişimlerden bazı önemli farklılıklar gösterir. Açlıkta salınan hormon ve mediatörler bu farklılığın sinyallerini taşır. Travmadan sonra gelişen olaylar iki evrede toplanır. Bunlar git (ebb) ve gel (flow) evreleridir. Travma ile başlayan ve birkaç saat süren git evresinde bir çekilme söz konusudur. Enerji tüketimi azalmış, kan şekeri yükselmiştir. Hacim kaybının karşılanması ve doku perfüzyonu sağlanmasından sonra başlayan gel fazı; hipermetabolizma, negatif azot dengesi, hiperglisemi ve ısı üretimi ile karakterizedir. Bu evre birkaç günden birkaç haftaya değin sürebilir. Gel evresinin erken dönemi katabolik, geç dönemi ise anaboliktir. Anabolik faz genellikle oldukça uzun sürer (6).

Hasar sonucu immobilizasyon, açlık ve doku onarımı birlikte gelişir. İlk ikisi enerji ihtiyacını azaltırken, onarım artırır. Hasarda net enerji ihtiyacı hasarın şiddetiyle doğru orantılı olarak artar. Elektif bir ameliyat geçiren sağlıklı insanda enerji tüketimi %10, vücut travmalarında ise %10-25 yükselir. Febril komplikasyonlar enerji tüketimini çok artırır. Enerji ihtiyacındaki artış intraabdominal apse ve generalize peritonitlerde %20-75, büyük yanıklarda %100 artar. Enerji tüketimindeki artış katekolamin ve sempatik sistem aktivitesine bağlıdır. Katekolaminler hücre membranının sodyum geçirgenliğini artırır. Hücre içine giren sodyumu dışarı atmak üzere daha aktif çalışan Na-K pompası, enerji tüketimini artırır. Bu tüketim, hasara maruz kalan kişinin cüssesi, yaralanma öncesi genel durumu ve yağ asitlerine bağlıdır. Hasarla birlikte salınımı artan ACTH, kortizol, hasardan sonra primer enerji

kaynağı serbest yağ asiti, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu ve yüksek sempatik aktivite ile azalmış insülin düzeyi lipolizi artırır. Bunlar içinde lipazın temel uyararı katekolaminlerdir. Strese karşı lipolitik cevap oluşmasında katekolaminler ve sempatik aktivite önemli rol oynar. Git fazındaki lipoliz, serbest yağ asiti ve gliserol sentezini artırır. Ancak yağ asitlerinin, yüksek laktat konsantrasyonuna karşın, reesterifiye olması ortamdaki net yağ asiti miktarını azaltır. Çalışmalar travmayla birlikte laktat üretimi ve lipolizin başladığını, gliserolün ortamda arttığını, buna karşılık serbest yağ asiti yoğunluğunda, açlıktaki bulguların tersine, bir değişme olmadığını göstermiştir. Asidoz ve hiperglisemi travmada yağ asiti sentezini daha da bloke eder. Bazı anestezi ajanları hasardaki yağ metabolizmasını etkilemektedir. Örneğin pentobarbital anestezisi lipolizi doğrudan inhibe etmektedir. Hemorajisi nedeniyle ameliyata alınan bir hastada pentobarbital anestezisi kullanıldığında serbest yağ asiti ve keton yoğunluğunda belirgin düşme olmaktadır (4,6).

Gel döneminde net lipoliz devam eder. Serbest yağ asiti üretim ve tüketimi artmıştır. Bu evre sırasında ortamda oksijen varsa ve normal asit-baz dengesi ile yağ asitleri miyokard ve iskelet kasları tarafından enerji üretmek üzere metabolize edilebilir. Hafif ve orta travmaların gel evresinde glikolizin baskılanmasının nedeni ortamdaki yüksek yağ asitleri konsantrasyonudur. Ancak bu mekanizma ağır travmalarda, hemoraji, yanık ve sepsiste geçerli değildir (4,6).

Açlıkta nöroendokrin döngüyü başlatan temel uyaran hipoglisemidir. Travmada ise tam tersine hiperglisemi vardır. Hiperglisemi travmayla birlikte gelişir ve gel evresinin anabolik dönemine değin sürer. Plazma glukoz yoğunluğu, travmanın şiddetiyle doğru orantılıdır. Bu yükselmenin bazı önemli faydaları vardır. Hazır bir enerji kaynağı olarak glukoz; santral sinir sistemi, kırmızı küreler ve yara tarafından kullanılır. Bu dokular glukoz kullanımında insüline bağımlı değildir. Erken hipergliseminin bir etkisi de intertisyum osmolaritesini yükseltmesidir. Bu yolla hücre içi suyu hücre dışına çekilebilir. Osmotik etki olarak bilinen bu mekanizmayla damar içine doğru net bir sıvı geçişi olur. Yaralanmış, dolaşımı bozulmuş ve inflame dokularda lökositlerin sayısı ve işlevi artar. Hiperglisemi, lökositlerin enerji ihtiyacının karşılanmasında da önemli bir rol oynar. Travmada hipoglisemi; terminal travmayı veya geç irreversibl septik şoku akla getirmelidir. Yanıklar, travmatize ve enfekte dokularda glukoz alımı artmış, laktat üretimi hızlanmıştır. Bu durum travmalı hastanın diğer dokularındaki durumun tam tersidir. Diğer periferik dokulardan farklı olarak yaralı dokuda hücrelerin insüline bağımlı olmadan glukoz kullanabilmeleri

inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Yaralı dokuda yüksek glukoz alımı kısmen fosfofruktokinaz enzim aktivitesi artışına da bağlıdır. Ortamdaki inflamatuvar hücrelerin glukoz bağımlılığı septik komplikasyonlarla daha da pekişir. Doku hasarında hiperglisemi zorunluluğu ve artmış enerji ihtiyacı daha fazla glukoz üretimi için bir uyarandır. Şiddetli proteolize yol açan bu uyarı travmada enerji metabolizmasının temelini oluşturur. Açlıktaki bir insanda ise enerji ihtiyacının azalması tam tersi bir etkiyle bu uyarıyı zayıflatır (6).

2.2. Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopi; abdominal boşluğun optik bir sistem ile gözlenmesidir. Laparoskopik cerrahi 20 yıldan beri üroloji, jinekoloji ve gastrointestinal cerrahide kullanılmaktadır. Bu teknik giderek gelişmiş; laparoskopik splenektomi, kolektomi ve renal transplantasyon gibi majör cerrahi uygulamalarda da yerini almaya başlamıştır. Tıp tarihi içinde endoskopinin ilk kullanımı ilk rektal spekulumu tanımlayan Hipokrat tarafından yönetilen Kos okuluna kadar geri gider (M.Ö. 460-375). İlk jinekolojik spekulum ise M.S.709 yılında yıkılan Pompei harabelerinde bulunmuştur. Vucut boşluklarının gözlenmesine yardımcı ilk ışık kaynakları, M.S. 1000 yıllarında kullanılan aynalardır. 1587'de Aranzi güneş ışınlarını su dolu bir cam küre içinden geçirerek odakladığı nasal boşluğu incelemede kullanmıştır. 1900'lerin başlarında endoskopi daha çok mesane, rektum, larinks, özefagus incelemesinde kullanılmakla birlikte 1901'de Petersburg'dan Von Ott modern açık laparoskopinin babası sayılabilecek ilk ventroskopiye uygulamıştır. Bir yıl sonra Kelling abdominal kavitenin hava ile doldurulmasının görüntü kalitesini iyileştireceğini vurgulamış ve deney hayvanları üzerindeki çalışmaları ilk gerçekleştiren kişi olmuştur. Daha sonra 1910'da İsveç'te asitli hastalar üzerinde ilk laparoskopiyi uygulayan Jacobeus, Kelling ile birlikte modern laparoskopinin babası sayılmaktadır. Nordentoeft; 1912 de Trendelenburg pozisyonunu tarif etmiş ve ilk trokarı kullanmış, 1925'te Zollikofer insuflasyon amacı ile CO₂ kullanmaya başlamış ve 1938'de Verres bugün de kullanılan insuflasyon iğnesini yaratmıştır. 1929'da Kalk; operasyon sahasına ikinci bir delik açarak pnömoperitoneumu oluşturmuş ve geliştirilmiş optik sistemi tasarlamıştır. Genel cerrah Fervers 1933'te adhezyolizis amacıyla ilk operatif laparoskopiyi uygulamıştır. 1934 yılında Ruddock, kendi geliştirdiği aletlerle laparoskopik uygulamayı ilk defa başlatan kişi olmuştur. 1937'de Hope ektopik gebelik tanısında ilk olarak laparoskopiyi kullanmıştır. 1952 yılında ilk defa soğuk ışık

kaynağı kullanılmıştır. 1979-1982 yıllarında lazer uygulamaya girmiştir. 1982'de ilk laparoskopik KC biopsisi rapor edilmiştir. İnsanda ilk laparoskopik kolesistektomi 1987'de Fransız cerrah Mouret başarıyla uygulamıştır (36). Laparoskopik uygulamalarda pelvik organların rahat gözlenebilmesi için hastalara pozisyon verilmesi gerekmektedir.

Bu pozisyonlar :

A-Trendelenburg (Head down)

B-Head up şeklindedir.

2.2.1. Trendelenburg Pozisyonu

Bu pozisyonda hasta 18-20 derece baş aşağı pozisyona getirilmektedir. Bu şekilde karın içi organların etkisi ile diyafragma yukarı doğru hareket etmekte ve akciğerlerin ekspansiyonunu sınırlandırmaktadır. Böylece tidal volüm %16-18 oranında azalmaktadır.

Normotansif hastalarda head down pozisyonda, santral venöz basınç ve CO artar. Baroreseptör refleksiyle ilişkili olarak hidrostatik basınç artışı, bradikardi ve vazodilatasyon ile birlikte. 15 derecelik pozisyonda önemli derecede hemodinamik değişiklik görülmez. Öte yandan, koroner arter hastalığı olanlarda basınç ve santral kan volümü değişiklikleri daha belirgindir ve myokardın oksijen ihtiyacı daha çok artar. Trendelenburg pozisyonu serebral sirkülasyonu da etkiler. Dolayısıyla intrakranial basıncın artmasından kaçınmak gerekir. Bu pozisyon hava embolisi riskini artırır.

2.2.2. Head Up Pozisyonu

Bu pozisyonda bacaklarda venöz staz oluşur. Venöz dönüşteki azalmaya bağlı olarak CO ve ortalama arteriyel basınç düşer. Doppler tekniği ile pnömoperitoneumun kendisinin de femoral venöz basınç ve femoral ven çaplarının artmasına neden olarak venöz staza katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

2.2.3. Pnömooperitoneum Patofizyolojisi

Pnömooperitoneum, karın ön duvarını karın içi organlardan ayırarak rahat görüntü ve çalışma kolaylığı sağlamak amacıyla abdominal kaviteye hava verilmesidir. Modern yüksek basınçlı insuflatörler dakikada 4–6 lt gazı karın içine verebilirler. Operasyonların çoğu 15 mmHg değerindeki intraabdominal basınçta

gerçekleştirilebilir. İntraabdominal basınç artmasından dolayı regürjitasyon riski artar (40).

Pnömoreperitoneum oluşturmak için en sık kullanılan gaz CO₂'dir. Ayrıca hava, nitroz oksit (N₂O), oksijen ve helyum da kullanılabilir (38-39). CO₂ in patlamaya yol açmaması, kanda erirliğinin yüksek olması, hızla dokulara difüzyonuyla gaz embolisi riskinin düşük olması, hızlı atılması, pahalı olmaması gibi avantajları vardır (37).

Pneumoperitoneum ADH, adrenalin, noradrenalin, dopamin, renin ve kortizol sekresyonunu artırır (41-42).

2.3. Preoperatif Nütrisyonun Önemi

Preoperatif açlık süresi uzadıkça açlığın oluşturduğu katabolik cevap ve insülin direnci artmaktadır. Son yıllarda preoperatif nütrisyon amacıyla geliştirilen oral glukoz solüsyonları operasyondan iki saat öncesine kadar kullanılabilirler. Nutricia preop, % 12.5 oranında glukoz içeren oral karbonhidrat solüsyonudur.

Bu solüsyonun mideden geçiş zamanı 90 dakikadır. Osmolalitesi 285 mosm/kg/H₂O olup her 100 mL'sinde 50 kcal. bulunmaktadır. 0,46 mg/ml sodyum, 1,93 mg/ml potasyum içerir. Nutricia Preop elektif cerrahiden önceki gece 800 mL ve operasyondan 2 saat önce 400 mL olarak uygulanmaktadır. Bu solüsyonun operasyon öncesi kullanımının insülin direncini azaltıp katabolik süreci baskılayabileceği ileri sürülmektedir (2).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Örnekler

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun (21.06.2006 tarih ve 2006/12 sayı) onayını aldıktan sonra ASA-I-II grubu, 30-60 yaş arası, öğleden önce laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirecek hastaları rastgele 3 gruba ayırdık.

3.2. Yöntem

Birinci grup (grup kontrol) geleneksel anestezi öncesi uygulamamızda olduğu gibi gece 24 .00dan sonra aç bırakıldı. İkinci gruba (grup KH) gece 24.00de 800ml, operasyondan 2 saat önce 400ml oral karbonhidrat solusyonu (nutricia preop mama) içirildi, üçüncü gruba (grup MS) gece 24.00da 800ml, operasyondan 2 saat önce 400ml meyva suyu içirildi. Meyva suyu olarak tortusuz ve sindirimi diğerlerine göre daha kolay olduğundan elma suyunu tercih ettik.

Tüm hastalara pre-op vizit esnasında 18 gauge kanül ile damar yolu açıldı. İlk kan örneği alındı, bu kanül diğer kan örneklerinin alımı içinde kullanıldı. Hastalar ameliyat masasına alındıklarında standart monitörizasyon (EKG, noninvaziv arter basıncı, periferik oksijen satürasyonu) uygulandı. Sıvı replasmanı için 20 gauge kanül ile uygun damardan yeni damar yolu açıldı. Grup aç için gerekli sıvı geceki açlığı

4-2-1 kuralına göre hesaplanarak operasyon öncesi %0.9 NaCl ile verilerek geceki açlığı tamamlandı, diğer gruplar sıvı almış kabul edilerek, 5 ml/kg/h hesabıyla idame sıvısı %0.9 NaCl olarak verildi.

Her üç grup için standart anestezi indüksiyonu; 2 mg/kg propofol, 2 mcg/kg fentanyl, 0.1 mg/kg cisatrakuryum ile uygulandı. Anestezi idamesinde %50 hava-oksijen, %1-2 sevofluran verildi. Perop KAH ve ortalama arter basıncı bazalin %20 üzerine çıktığında 1mcg/kg fentanil ilave edildi. Tüm hastalarda ağrıya bağlı oluşabilecek stresi en aza indirmek amacı ile indüksiyon sonrası lornoksikam 8mg (xefo flakon) iv yolla uygulandı, kese çıktıktan sonra 100ml izotonik içinde 100mg contromal 10 dakikada gidecek şekilde verildi.

Operasyon bitiminde spontan solunumu dönen hastalara 0.015mg/kg atropin, 0.03 mg/kg neostigmin uygulandı.

Cerrahi strese nörohumoral ve hücreyel düzeydeki yanıtı görmek amacıyla tüm hastalardan preop vizit sırasında, indüksiyon öncesinde, trokarların girişinden 30 dakika sonra ve postop 4. saatte olmak üzere toplam 4 defa kan örneği alınarak kortizol, insülin, IL-6, TNF-alfa düzeyleri çalışıldı, eş zamanlı olarak parmak ucu kan şekeri ölçümü yapıldı. Hastalardan her defasında 2 adet biyokimya tüpüne kan alındı, alınan kanlar 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra kortizol ve insülin ölçümü aynı gün TOSOH AIA 180 cihazı ile immünometrik olarak yapıldı. Sitokinler için alınan kanlar 15 dakika 1000 devirde santrüfuj edildikten sonra üstte kalan serum kısmı epandorflara aktarılarak -40 derecede dondurularak saklandı. Daha sonra tüm numuneler hazır hale geldiğinde oda ısısında çözdürülerek IL-6 Biodpc-immulite 1000 sistemi ile solid faz enzim işaretli kemilüminesans yöntemi ile immünometrik olarak, TNF-alfa yine aynı cihazda solid faz kemilüminesans yöntemi ile immünometrik olarak toplu halde çalışıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.06.2006 – 01.06.2007 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi servisinde yaşları 30 ile 63 arasında değişmekte olan; 10'u (% 15.6) erkek ve 54'ü (% 84.4) kadın olmak üzere toplam 64 elektif şartlarda laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 43.89 ± 9.74 'tür. Olgular aç bırakılan grup (grup A) (n=22), Preop oral karbonhidrat solüsyonu içirilen grup (grup KH) (n=19) ve elma suyu (grup MS) (n=23) olmak üzere 3 grup altında incelenmiştir.

Tablo 1: Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup A	Grup KH	Grup MS	P
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	46,04±11,33	42,95±8,08	42,61±9,42	0,445
Boy	161,04±5,80	163,31±8,49	164,22±4,41	0,234
Kilo	73,00±10,76	74,58±12,31	72,04±8,52	0,739
Operasyon Süresi	69,68±28,68	73,37±25,04	65,43±18,94	0,578
	N (%)	n (%)	n (%)	
*Cinsiyet	Erkek	3 (% 13,6)	4 (% 21,1)	0,738
	Kadın	19 (% 86,4)	15 (% 78,9)	

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

*Ki-Kare testi kullanıldı.

Yaş, boy ve kiloya göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Operasyon süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

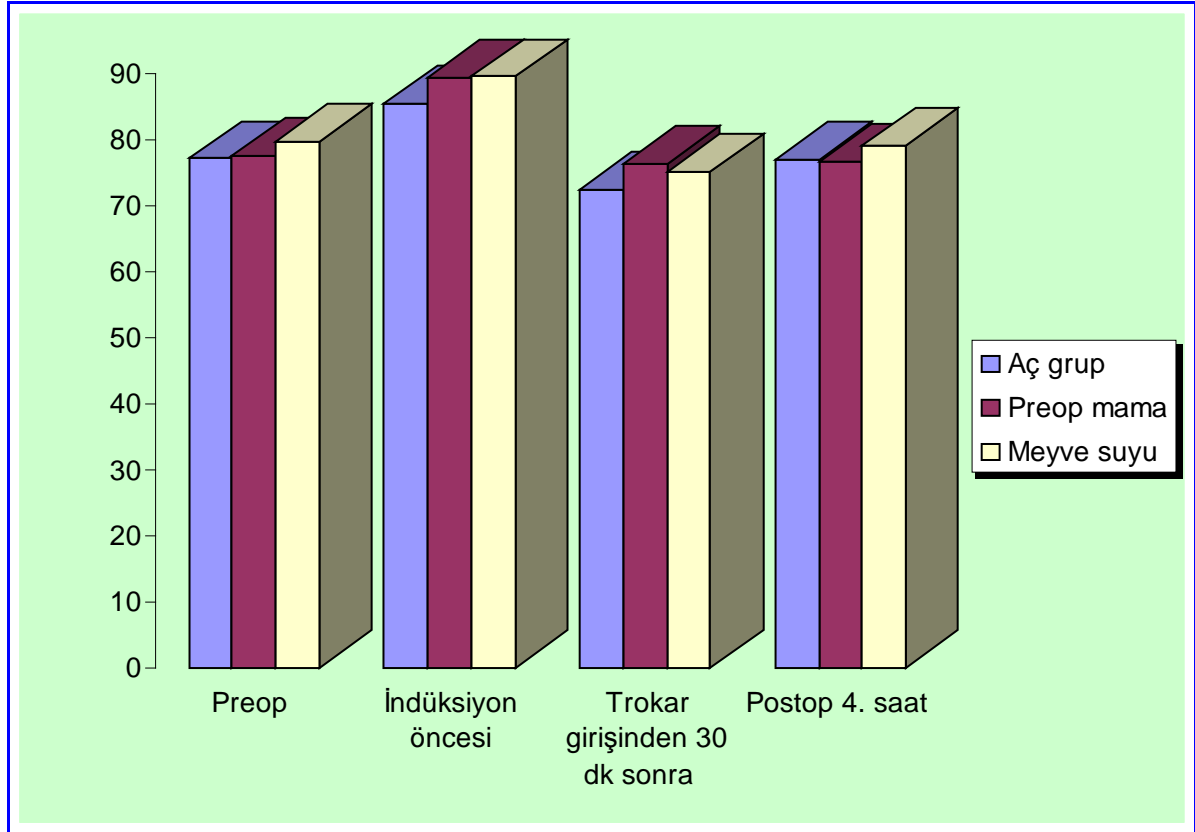
Cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 2: Kalp Atım Hızına (KAH) Göre Grupların Değerlendirilmesi

KAH	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	p
Preop	77,09±9,42	77,68±7,71	79,65±6,10	0,523
İndüksiyon öncesi	85,32±14,10	89,26±13,54	89,52±12,92	0,520
Trokar girişinden 30 dk sonra	72,41±11,53	76,47±12,36	75,13±13,92	0,576
Postop 4. saat	77,04±8,40	76,74±5,73	79,00±5,98±	0,500

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

Preop, indüksiyon öncesi, trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki kalp atım hızı düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



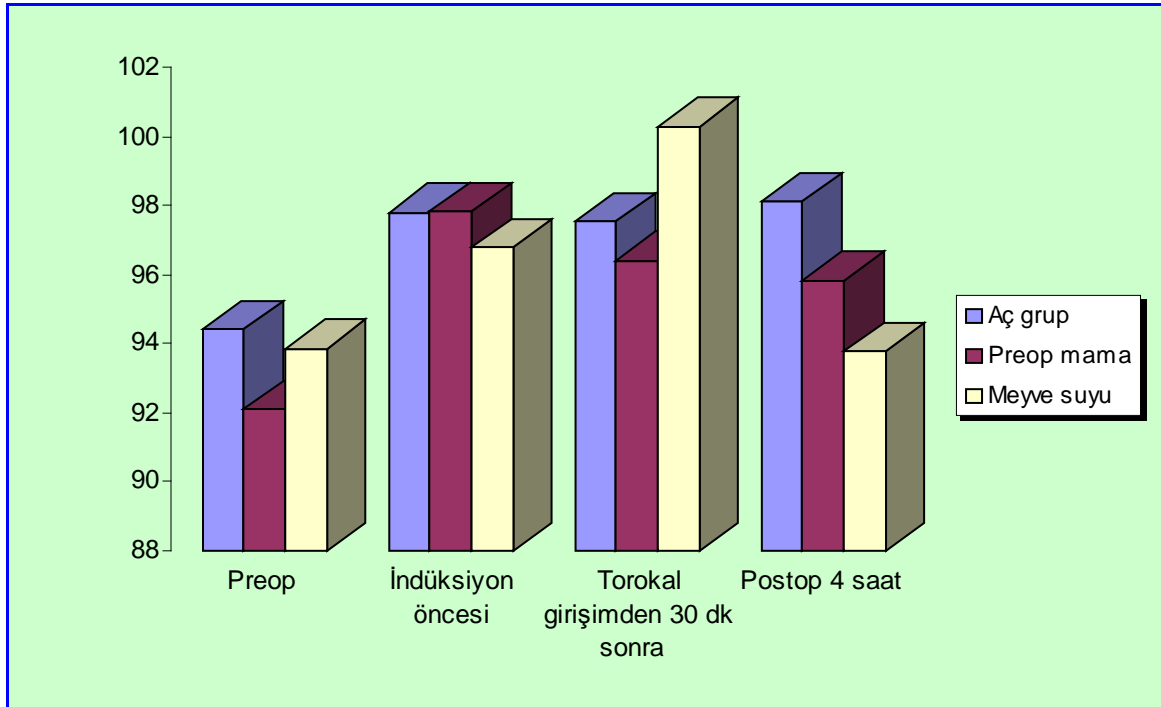
Şekil 1: KAH Grafiği

Tablo 3: MAP'ye Göre Grupların Değerlendirilmesi

MAP	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	P
Preop	94,41±14,33	92,10±10,64	93,87±7,86	0,795
İndüksiyon öncesi	97,82±14,40	97,84±12,56	96,78±10,79	0,951
Trokar girişinden 30 dk sonra	97,54±14,44	96,42±12,68	100,30±12,16	0,611
Postop 4. saat	98,14±13,99	95,84±10,50	93,78±7,73	0,421

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

Preop, indüksiyon öncesi, trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki MAP düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 2: MAP Grafiği

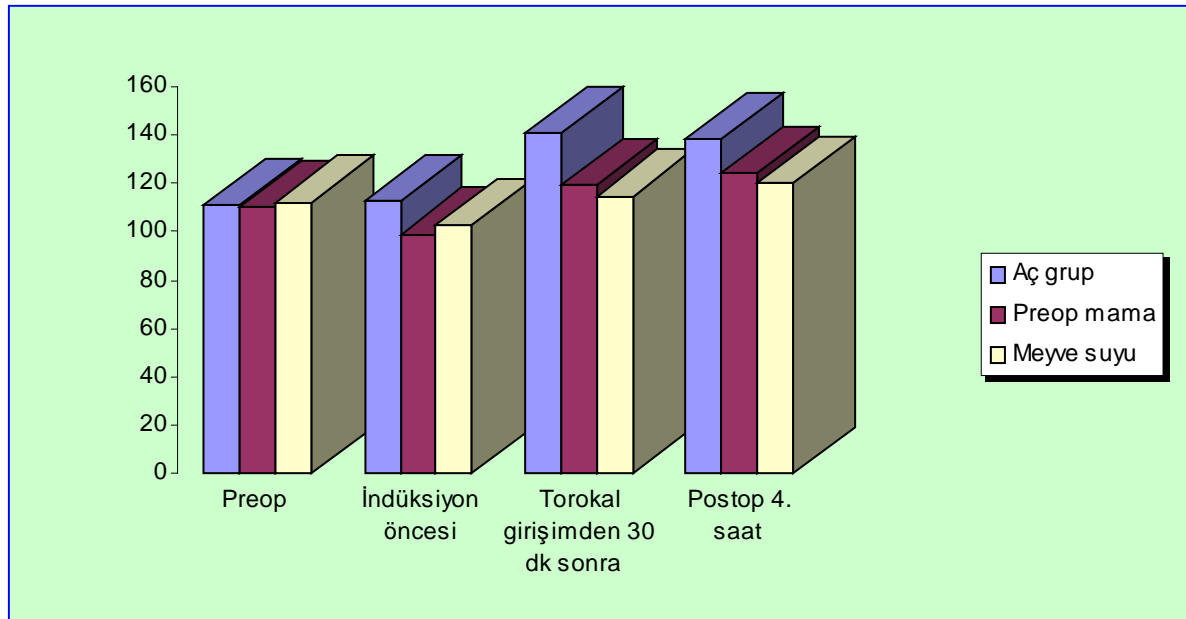
Tablo 4: Açlık Kan Şekerine (AKŞ) Göre Grupların Değerlendirilmesi

AKŞ	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	P
Preop	110,77±15,93	109,95±19,76	112,35±20,23	0,914
İndüksiyon öncesi	112,64±17,78	99,05±20,79	102,61±27,13	0,134
Trokar girişinden 30 dk sonra	141,23±30,77	119,21±14,44	114,87±21,60	0,001**
Postop 4. saat	138,27±34,96	124,42±27,45	120,48±31,38	0,153

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

Preop, indüksiyon öncesi ve postop 4. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Aç gruptaki olguların trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyleri; preop mama grubundaki olguların AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p:0.011$; $p<0.05$); meyve suyu grubundaki olguların AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0.001$; $p<0.01$).



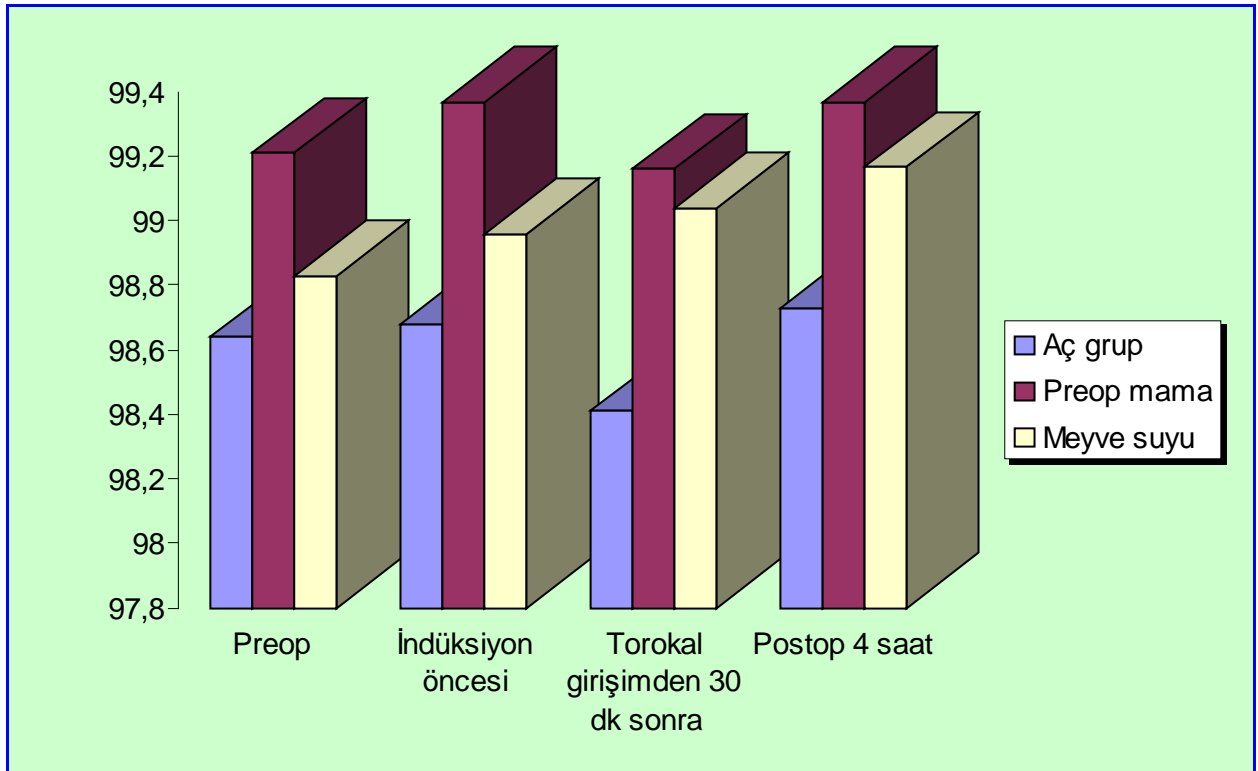
Şekil 3: AKŞ Grafiği

Tablo 5: SpO₂ Düzeyine Göre Grupların Değerlendirilmesi

SP0 ₂	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	P
Preop	98,64±1,05	99,21±0,79	98,83±0,78	0,118
İndüksiyon öncesi	98,68±1,09	99,37±0,95	98,96±0,93	0,095
Trokar girişinden 30 dk sonra	98,41±1,44	99,16±1,01	99,04±0,93	0,081
Postop 4 saat	98,73±1,12	99,37±0,68	99,17±0,83	0,072

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

Preop, indüksiyon öncesi, trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki SPO₂ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4: SPO₂ Grafiği

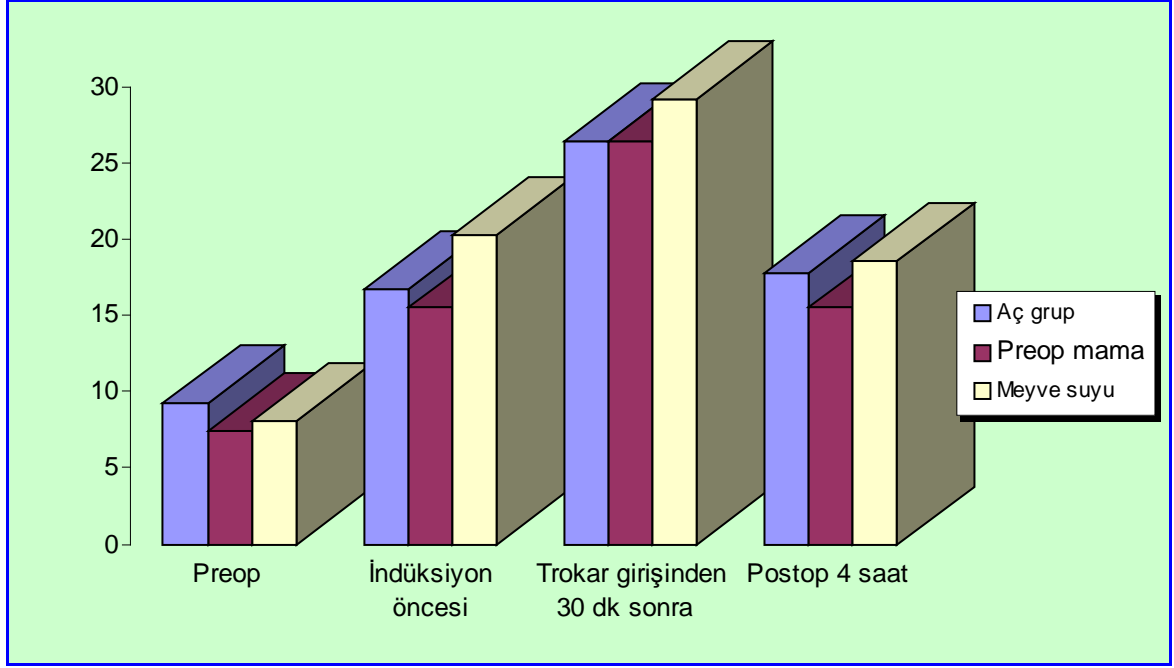
Tablo 6: Kortizol Düzeyine Göre Grupların Değerlendirilmesi

KORTİZOL	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	p
Preop	9,29±6,11	7,48±3,32	8,07±4,57	0,476
İndüksiyon öncesi	16,81±4,50	15,54±5,93	20,32±5,40	0,015*
Trokar girişinden 30 dk sonra	26,46±4,74	26,50±4,21	29,29±6,16	0,122
Postop 4 saat	17,85±10,5 4	15,52±7,05	18,61±8,67	0,522

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Preop, trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki kortizol düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); indüksiyon öncesi kortizol düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Meyve suyu grubundaki olguların indüksiyon öncesi kortizol düzeyleri; preop mama grubundaki olguların kortizol düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p:0.015$; $p<0.05$); aç gruptaki olguların indüksiyon öncesi kortizol düzeyleri ile preop mama ve meyve suyu gruplarındaki olguların indüksiyon öncesi kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 5: Kortizol Grafiği

Tablo 7: İnsülin Düzeyine Göre Grupların Değerlendirilmesi

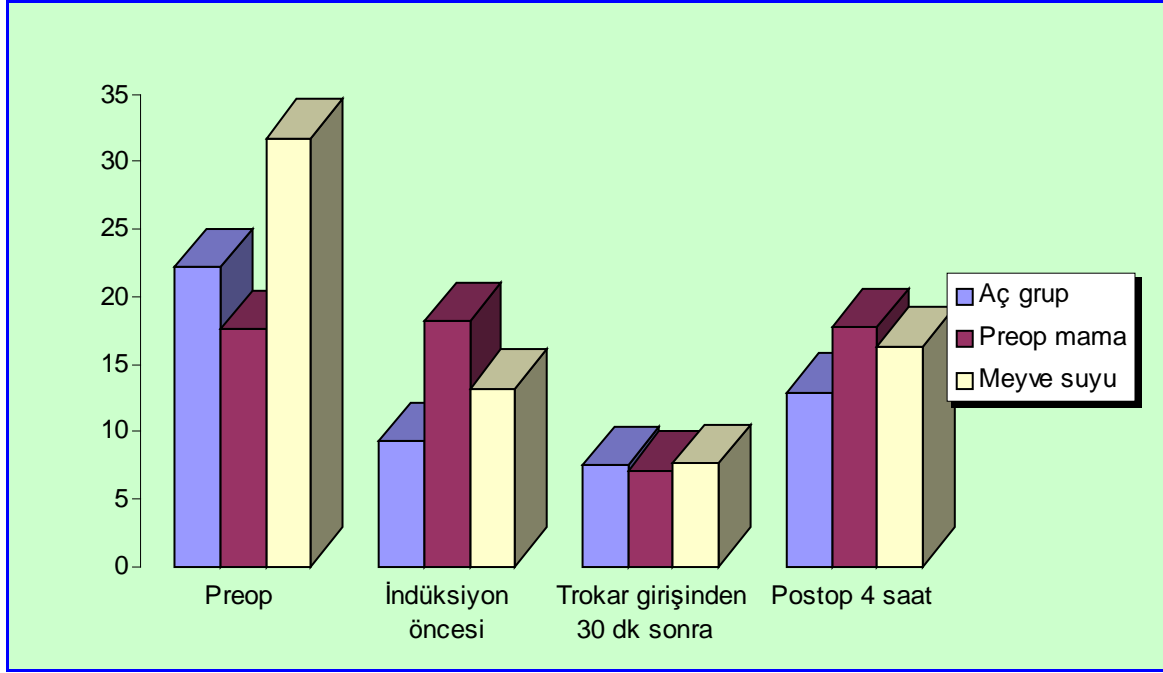
İNSÜLİN	Grup A Ort±SD	Grup KH Ort±SD	Grup MS Ort±SD	P
Preop	22,19±18,68	17,59±16,20	31,69±32,87	0,161
İndüksiyon öncesi	9,30±3,55	18,17±13,01	13,23±9,71	0,014*
Trokar girişinden 30 dk sonra	7,49±6,14	7,17±3,71	7,63±6,45	0,965
Postop 4 saat	12,87±14,87	17,73±24,49	16,32±17,52	0,699

Oneway ANOVA testi kullanıldı.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Preop, trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki insülin düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); indüksiyon öncesi insülin düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Aç gruptaki olguların indüksiyon öncesi insülin düzeyleri; preop mama grubundaki olguların insülin düzeylerinden istatistiksel olarak

anlamli düzeyde düşükken ($p:0.010$; $p<0.05$); meyve suyu grubundaki olgularin indüksiyon öncesi insülin düzeyleri ile preop mama ve aç gruplarındaki olguların indüksiyon öncesi insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 6: İnsülin Grafiği

Tablo 8: İnterlökin 6 Düzeyine Göre Grupların Değerlendirilmesi

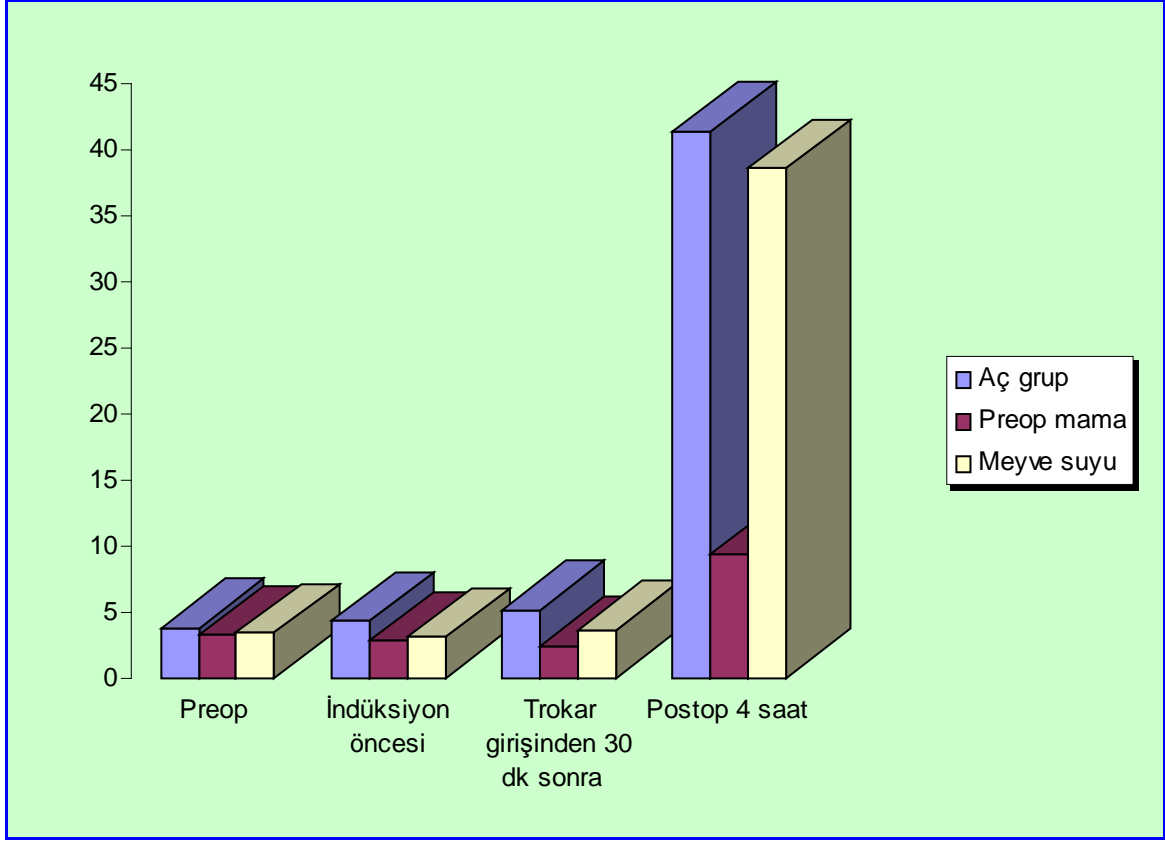
İNTERLÖKİN	Grup A	Grup KH	Grup MS	P
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Preop	5.10±5.06 (3.75)	3.45±1.41 (3.20)	4.64±4.49 (3.40)	0,432
İndüksiyon öncesi	8.85±9.81 (4.30)	9.45±19.94 (2.80)	19.13±42.60 (3.10)	0,268
Trokar girişinden 30 dk sonra	14.48±32.76 (5.15)	3.22±1.64 (2.40)	8.20±13.14 (3.60)	0,011*
Postop 4 saat	52.94±59.57 (41.4)	47.62±109.24 (9.40)	101.83±127.15 (38.60)	0,013*

Kruskal Wallis testi kullanıldı.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Preop ve indüksiyon öncesi interlökin 6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); trokar girişinden 30 dk sonra İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$); preop mama grubundaki olguların trokar girişinden 30 dk sonraki İL-6 düzeyleri aç gruptaki olguların İL-6 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken ($p:0.003$, $p<0.01$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Postop 4. saatteki İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$); preop mama grubundaki olguların postop 4.saatteki İL-6 düzeyleri aç gruptaki olguların ve meyve suyu grubundaki olguların İL-6 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken ($p:0.048$, $p:0.004$; $p<0.01$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 7: İL-6 Grafiği

Tablo 9: TNF düzeyine Göre Grupların Değerlendirilmesi

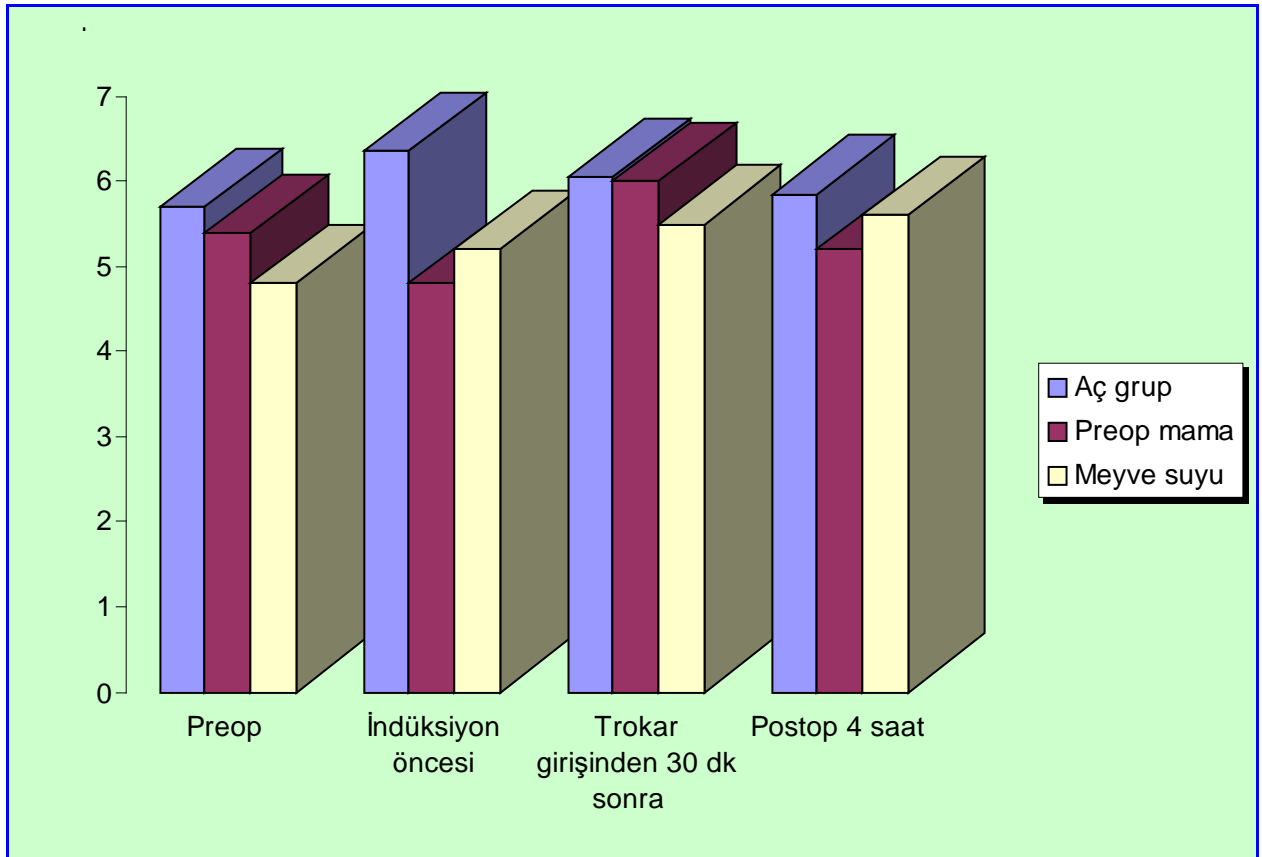
TNF	Grup A Ort±SD (Medyan)	Grup KH Ort±SD (Medyan)	Grup MS Ort±SD (Medyan)	p
Preop	8.57±13.26 (5.70)	5.94±2.49 (5.40)	5.89±2.84 (4.80)	0,308
İndüksiyon öncesi	16.74±49.66 (6.35)	6.14±4.15 (4.80)	8.01±8.25 (5.20)	0,040*
Trokar girişinden 30 dk sonra	6.38±2.24 (6.05)	6.77±3.34 (6.00)	6.44±3.01 (5.50)	0,870
Postop 4 saat	6.40±1.89 (5.85)	5.50±1.73 (5.20)	16.17±42.71 (5.60)	0,134

Kruskal Wallis testi kullanıldı.

* p<0.05 düzeyinde anlamlı

Preop trokar girişinden 30 dk sonra ve postop 4. saatteki TNF düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İndüksiyon öncesi TNF düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$); preop mama grubundaki olguların, indüksiyon öncesi TNF düzeyleri aç gruptaki olguların TNF düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.031$, $p<0.05$); diğer grupların TNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 8: TNF Grafiği

5.TARTIŞMA

Elektif şartlarda operasyona hazırlanan hastalar klasik olarak operasyondan önce, 6-8 saat süreyle aç bırakılırlar. Bu sayede genel anestezi sırasında mide içeriğinin aspirasyonunun önlenmesi amaçlanır. Batın cerrahisinden sonra gastrointestinal sistemde gelişen paralizi nedeniyle postoperatif günlerde de enteral beslenme kesintiye uğrar.

Beslenmeye bu şekilde ara verilmesi; tükürük ve diğer gastrointestinal sistem sekresyonlarını azaltır. Gastrointestinal motilite ve splenik dolaşım azalır. Gastrointestinal mukozadaki floranın yapısı değişir, patojenik özelliği artar. Kolon ve ince barsak mukozası incelir böylece normal floradaki mikroorganizmaların invazyon gücü artar (43). Enteral nütrisyonun kesintiye uğramasının neden olduğu sonuçlar göz önünde tutularak son yıllarda Avrupa ve Amerikada operasyon öncesi açlık protokollerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. Katı gıdalar operasyondan 6 saat öncesine dek, berrak sıvılar operasyondan 2-3 saat öncesine dek, su ise operasyondan 1-2 saat öncesine dek alınabilmektedir. Bu protokolün kullanıldığı hastalarda mide içeriğinin aspirasyonunu önlemek amacıyla H₂-reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri rutin olarak kullanılmamıştır. Ancak gastroözofageal reflüsü olanlar, gebeler gibi aspirasyon riski yüksek hastalarda bu ilaçlar kullanılmaktadır (44). Operasyon öncesi açlık süresindeki değişimlerle beraber preoperatif açlık süresini kısaltmak amacıyla oral karbonhidrat solüsyonları geliştirilmiştir. Bu solüsyonlar berrak, mideden geçiş süreleri kısa olup operasyondan 2 saat önce kullanılabilirler.

Çalışmamızda, operasyon öncesi açlık ve oral karbonhidrat solüsyonu alımının laparoskopik kolesistektomi olgularında cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtı etkilerini karşılaştırdık. Oral karbonhidrat sıvısı olarak Nutricia Preop mama ile kolaylıkla temin edilebilen diğer meyva sularına göre tortusuz olması sebebiyle sindirimi de kolay olan elma suyunu tercih ettik. Grup KH, Grup MS ve Grup A'yi hemodinamik yanıt açısından karşılaştırdığımızda kalp atım hızları ve ortalama arter basınçları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Olguların kan glukoz düzeylerini değerlendirdiğimizde, preoperatif, indüksiyon öncesi ve postoperatif 4. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup A 'da trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyleri Grup KH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p:0.011$; $p<0.05$); Grup MS'ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.01$). Bu istatistiksel olarak anlamlı yüksek olan farkı klinik olarak cerrahi strese olan yanıt olarak değerlendirdik.

Preoperatif, trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki kortizol ve insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İndüksiyon öncesi kortizol düzeylerinde Grup A ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$); grup MS Grup KH'ya göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p:0.015$; $p<0.05$). İndüksiyon öncesi insülin düzeylerine göre; Grup A Grup KH'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken ($p:0.010$; $p<0.05$); Grup MS ile Grup KH'ın insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Thorell ve ark. (45) açık kolesistektomi operasyonu geçirecek hastalara operasyondan önceki gece yaklaşık 1500 mL %20 glukozu intravenöz vermişler ve bu hastaların hepatik glikojen miktarlarının, glukoz infüzyonu yapılmayanlara göre %60 arttığını göstermişlerdir. Glukoz infüzyonu yapılan hastalarda operasyona başlamadan önce insülin konsantrasyonlarının aç bırakılan gruba göre 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Plazma glukoz düzeyleri açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Operasyondan önce glukoz infüzyonu uygulanan grubun glukoz değerleri, aç bırakılan gruba göre düşük seyretmiştir. Operasyon süresince insülin düzeyleri ise iki grup arasında farklılık göstermemiştir.

Çalışmamız, Thorell ve ark.'nın çalışmasıyla anestezi indüksiyonu öncesi değerler açısından benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda anestezi indüksiyon öncesi insülin değerleri Grup KH ve Grup MS'de Grup A'ya göre anlamlı olarak yüksektir. Her üç grubun insülin değerleri preoperatif, trokar girişinin 30. dakikası ve postoperatif dönemlerde istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. Thorell ve ark. çalışmalarında glukoz infüzyonunu operasyondan önceki gece uygulamışlardır. Bizse karbonhidrat solüsyonunun 800 mL'sini operasyondan önceki gece verip 400 mL'sini de operasyon sabahı oral yoldan verdik. Sabah alınan karbonhidrat solüsyonunun oluşturduğu hiperinsülinemi gece alınan glukoz infüzyonundan daha uzun sürmüştür. Kan şekeri değerleri ise Thorell ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi her dönemde üç

grup arasında benzer seyretmiştir. Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarının cerrahi stres açısından da açık kolesistektomi operasyonlarına göre pankreas ve gastrointestinal sistem (GİS) manipülasyonları sonucu çalışmada bakılan hormon düzeyleri ve etkilerinin farklı olabileceklerini göz önünde bulundurmamak gerekmektedir.

Walsh ve arkadaşlarının (46) batın ameliyatlarında yaptıkları çalışmada kan şekeri düzeylerinin özellikle ameliyatın 40. dakikasından itibaren yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da preoperatif, indüksiyon öncesi ve postoperatif 4. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken Grup A'da trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyleri Grup KH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken; Grup MS'ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu .

Jonatan Hausel ve ark.'ları (47) laparoskopik kolesistektomi ve kolorektal cerrahi geçiren toplam 252 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaları üç gruba ayırmışlardır, birinci gruptaki hastalara operasyon öncesi oral karbonhidrat solüsyonu içirmişler, ikinci gruptaki hastalara plasebo içirmişler, üçüncü gruptaki hastaları operasyondan önceki gece aç bırakmışlardır. Bu üç grubu Vizüel Analog Skala (VAS) kullanarak operasyondan 1 hafta önce, operasyon sabahı oral solüsyonu içmeden önce, içtikten 40 dakika ve 90 dakika sonra açlık, susuzluk, anksiyete açısından sorgulamışlardır. Karbonhidrat grubunda açlık, susuzluk ve anksiyetenin daha az olduğu gösterilmiştir. Aynı dönemlerde hastalardan venöz kan örnekleri alarak glukoz ve insülin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Karbonhidrat solüsyonu almadan önce her üç grubun plazma insülin ve glukoz konsantrasyonları arasında fark bulunmamıştır. Karbonhidrat solüsyonu aldıktan 40 ve 90 dakika sonra karbonhidrat grubunda diğer iki gruba göre insülin ve glukoz konsantrasyonları ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Anestezi indüksiyonu sırasında karbonhidrat solüsyonu alan grupta; glukoz düzeyi diğer iki gruba oranla düşük, insülin düzeyi ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, KH, MS ve A grubu olarak üç grup hastayı karşılaştırdığımızda, Jonatan Hausel ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi anestezi indüksiyonu öncesi glukoz konsantrasyonları açısından üç grup arasında fark bulunmazken, anestezi indüksiyonu öncesinde; KH grubunun insülin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Jonatan Hausel ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak anestezi indüksiyonu öncesinde glukoz düzeyleri açısından üç grup arasında fark gözlenmemiştir.

Jonas Nygren ve ark. (2) elektif cerrahi uygulanacak 12 hastadan altısına operasyondan 4 saat önce 400 mL karbonhidrat solüsyonu, altısına da su içirmişlerdir. Tc99m ile işaretlenmiş solüsyonların mideden geçiş zamanını değerlendirmek için gama kamera kullanmışlardır. Karbonhidrat solüsyonu alındıktan 90 dakika sonra midenin tamamen boşaldığını göstermişlerdir. Karbonhidrat solüsyonu aldıktan 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 dakika sonra plazma glukoz ve serum insülin düzeyi tespiti için venöz kan örnekleri almışlar, karbonhidrat ve su alan iki grup arasında bazal glukoz ve insülin düzeyleri açısından fark yokken karbonhidrat alımından sonra insülin ve glukoz düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir. İnsülin düzeyi 40. dakikada en yüksek seviyeye ulaşmıştır (67 ± 10 U/mL). Bu düzeydeki insülin, karaciğerde glukoz yapımını güçlü bir şekilde baskılamakta, glukozun periferde kullanımını arttırmaktadır. Standart bir yemek sonrasında da insülin bu düzeye çıkmaktadır. Aynı dönemde glukoz düzeyi de en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 120. dakikada bazal değerine dönmektedir. İnsülin değeri ise 120. dakikada bazal değerine yaklaşmaktadır.

Çalışmamızda, Jonas Nygren ve ark'nın (2) çalışmasında olduğu gibi karbonhidrat alımından 120 dakika sonra (indüksiyon öncesi) insülin ve glukoz değerlerini bazal değerlere yakın bulduk. Grup A'da indüksiyon öncesi dönemde insülin değerlerini preoperatif döneme göre düşük bulduk. Her üç grupta da glukoz değerleri açısından fark yoktu. Hiçbir hastamızda mide içeriğinin aspirasyonuna rastlamadık.

Mattias Soop ve ark. (48) oral karbonhidrat ve plasebo alan total kalça protezi uygulanacak 15 hastalık iki grubu insülin duyarlılığı açısından karşılaştırmışlardır. İnsülin duyarlılığını tespit için hiperinsülinemik, normoglisemik klemp tekniğini kullanmışlardır. İnsülin duyarlılığı operasyondan 1 hafta önce ve operasyondan 1 saat sonra ölçülmüştür. Postoperatif dönemde her iki grupta da insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığındaki azalma plasebo alan grupta daha fazla olmuştur. Ayrıca tüm hastaların operasyondan önce, preoperatif solüsyonları aldıktan sonra, operasyon süresince ve postoperatif 2. saate dek her 10 dakikada bir kan glukoz düzeylerine, her 30 dakikada bir plazma insülin düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca preoperatif dönemde, preoperatif solüsyonları aldıktan sonra, operasyonun ortasında ve postoperatif dönemde birer kez glukagon ve kortizol düzeyi ölçümü yapılmıştır. Preoperatif oral solüsyonlar içildikten sonra karbonhidrat grubunun glukoz ve insülin konsantrasyonlarının çok arttığı gösterilmiştir. Operasyon süresince, plasebo

grubunda glukoz konsantrasyonlarının preoperatif bazal değere göre yüksek seyrettiği görülmüştür. Karbonhidrat grubunda böyle bir artış gözlemlenmemiştir. İnsülin düzeyleri operasyon süresince her iki grupta da yavaşça artmıştır. Postoperatif dönemde ise her iki grubun glukoz ve insülin konsantrasyonlarının preoperatif bazal değere göre arttığı gözlenmiştir. Postoperatif dönemde glukagon konsantrasyonunun karbonhidrat grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Kortizol konsantrasyonları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda preoperatif, indüksiyon öncesi ve postoperatif 4. saatteki kan şekeri düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Grup A'da trokar girişinden 30 dk sonraki kan şekeri düzeyleri Grup KH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken; Grup MS'ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu .

Preoperatif, trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki kortizol ve insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. İndüksiyon öncesi kortizol düzeylerinde Grup A ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken; grup MS Grup KH'ya göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. İndüksiyon öncesi insülin düzeylerine göre; Grup A Grup KH'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken; Grup MS ile Grup KH'ın insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır .

Mattias ve ark.'nın total kalça protezi ameliyatlarında yaptıkları çalışmada operasyon süreleri yaklaşık 2 saattir ve peroperatif dönemde ortalama 800-900 ml kan kaybı olmuştur. Gerek operasyon süresinin uzunluğu, gerekse peroperatif kan kaybı miktarının fazla oluşu insülin direncini arttıran faktörlerdir. Bizim çalışmamızda ise operasyonlar yaklaşık 1 saatin altında sürmüş olup hiçbir olgumuzda peroperatif ve postoperatif dönemlerde kan kaybı olmamıştır. Bu açıdanda bakıldığında laparoskopik kolesistektomi operasyonları cerrahi stresin daha az olduğu operasyonlardır. Mattias ark.'nın çalışmasında olduğu gibi postoperatif dönemde her üç grubun glukoz ve insülin konsantrasyonlarının preoperatif döneme göre artması bu faktörler gözönünde tutularak açıklanabilir.

Naygren ve ark. (49) elektif kolorektal cerrahi geçirecek toplam 14 hastayı yedişer kişilik iki gruba ayırarak bir grubu operasyon öncesi karbonhidrat solüsyonu ile besleyip bir grubu aç bırakmışlardır. Hiperinsülinemik normoglisemik klamp tekniğiyle insülin duyarlılığını ölçmüşler, karbonhidrat grubunda postoperatif insülin

duyarlılığındaki düşüşün daha az olduğunu görmüşlerdir. Kortizol ve glukagon konsantrasyonları açısından gruplar arasında önemli bir fark saptamamışlardır.

Brandi LS ve ark.'ları (50) bir grup nonobez glukoz toleransı normal olan major elektif cerrahi geçirecek ve preop komplikasyonu olmayan hastada insülin direncini ölçmüşler. Cerrahiden kısa süre sonra normal insülin konsantrasyonu ile beraber hiperglisemi insülin direnci olarak ortaya koymuşlardır. Ayrıca insülin karşıtı hormonların artmış, tüm vücuttaki protein oksidasyonunun ikiye katlandığını gösterirken, enerji harcamasının %18 arttığını tespit etmişlerdir. Bu hastalarda insülin direncini insülin klempleme tekniği ile cerrahi sonrası ölçmüşler. 24 saat boyunca normoglisemi sağlayarak TPN ile beslemişler, harcanan insülin miktarının cerrahi öncesine göre 8 kat arttığını tespit etmişlerdir. Cerrahiden sonraki karbonhidrat oksidasyon uyarımı, lipit oksidasyonu, lipolizin ve ketogenezisin baskılanması cerrahi öncesine göre farklılık göstermemiştir. Parenteral besinlerin içindeki glukozun hepsi okside olmuş, aminoasitlerin hepsi endojen protein kaybını karşılamış (nötr azot dengesi), lipitler depolanmıştır. İnsülin uygulaması oksijen ve enerji tüketiminde bir artışa yol açmadığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada Brandi SL ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi her üç grupta cerrahi sonrasındaki erken dönemde normal insülin değerlerine karşı yükselmiş glukoz değerlerini bulduk.

Thorell ve ark. (45) açık kolesistektomi geçirecek on hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hiperinsülinemik normoglisemik klamp tekniğini kullanarak operasyondan önce, operasyondan 1, 5, 10 ve 20 gün sonra insülin duyarlılığını ölçmüşlerdir. İnsülin duyarlılığındaki azalmanın en çok postoperatif 1. günde olduğunu, ve postoperatif 20 günde operasyon öncesi normal düzeye döndüğünü göstermişlerdir. İnsülin duyarlılığını ölçtükleri dönemlerde glukoz, C peptid, noradrenalin, glukagon, insülin, kortizol, adrenalin ve büyüme hormonu miktarlarını ölçmüşlerdir. Postoperatif 1. günde glukoz, C peptid noradrenalin ve glukagon konsantrasyonlarını preoperatif döneme göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Postoperatif 1. günde insülin, kortizol, adrenalin ve büyüme hormonu miktarlarını: postoperatif dönemdeki değerlerden farksız bulmuşlardır.

D. C. Diabert ve R. A. De Fronzo (51) sağlıklı gönüllülere epinefrin infüzyonu uygulayarak insülin direnci oluştuğunu göstermişlerdir.

Martinez-Riquelme AE ve ark.'larının (52) çalışmalarına göre preoperatif açlık yerine oral karbonhidrat verilmesi postoperatif insülin direncini ve stres yanıtı

azaltırken, yara iyileşmesini hızlandırmakta, nitrojen dengesi ve klinik seyir üzerine olumlu etkide bulunmaktadır.

Svanberg M ve ark. (53) ile Valladares Mendias JC ve ark.'larının (54) çalışmalarına göre de erişkinlerde preoperatif on iki saatlik açlığın insülin direncini artırdığını; operasyondan 2 saat önce oral veya intravenöz glukoz alımının yalnız insülin direncini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda preoperatif açlık ve anksiyeteyi azalttığı hastanede kalış süresini de kısalttığı gösterilmiştir.

Robert A. Rizza ve ark. (55) 6 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada, olgulara 24 saat boyunca kortizol infüzyonu uygulamışlardır. Kortizol infüzyonu sonucu plazma kortizol konsantrasyonu 37 microg/dl gibi çok ciddi stres durumlarında ulaşabileceği seviyeye yükseltilmiştir. Kortizol miktarındaki bu artış plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarını arttırmıştır. Karaciğerde glukoz sentezi artmış, monosit ve eritrositlerin insülin bağlama oranı azalmıştır. Monosit ve eritrositlerdeki insülin reseptörlerinin sayısı azalmıştır. Sonuçta kortizol infüzyonunun karaciğer ve karaciğer dışı dokularda insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir.

Schafer H. (56) ise eviserasyon ve nefrektomi uyguladığı bir grup sıçanda cerrahi adrenektomi diğer grubada propranolol vererek cerrahi stres sonrası periferik dokulardaki glukoz metabolizmasına ve insülin direncine etkilerini incelemiştir. Her iki grupta semimembranöz kas içersindeki glikoliz ve bunun sonucu olarak serbest glukozun % 34'e varan oranda baskılandığını ortaya koymuş. Böylece sempatik bloğun insülin direncini düşürdüğü sonucuna varmıştır.

Thorell ve ark. (45), postoperatif insülin direnci düzeyi ile stres hormonları ve sitokin düzeyi ilişkisini belirlemek amacıyla toplam 24 açık kolesistektomi ve 7 inguinal herni tamiri ve 3 ilioinguinal anastomoz olgusunda çalışmışlardır. İnsülin duyarlılığı düzeyini belirlemek için hiperinsülinemik normoglisemik glukoz klamp tekniğini kullanmışlardır. insülin duyarlılığındaki düşüşün en çok postoperatif 1. günde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca operasyondan önce, operasyon sırasında ve operasyondan 1, 5, 9 ve 20 gün sonra plazmada adrenalin, noradrenalin, kortizol, büyüme hormonu, glukagon, insülin, IL-1, IL-6, TNF düzeylerine bakmışlardır. Herni tamiri yapılan olguların stres hormon düzeyleri postoperatif dönemde önemli bir artış göstermemiştir. Açık kolesistektomi yapılan olguların glukagon ve noradrenalin düzeyleri postoperatif dönemde anlamlı olarak artmıştır. Diğer stres hormonlarının düzeyi değişmemiştir. Tüm olgularda postoperatif dönemde sadece IL-6 düzeyi artmıştır. Postoperatif dönemde diğer sitokin düzeylerinde anlamlı bir artış

görülmemiştir. IL-6 düzeyindeki bu artışın insülin duyarlılığındaki azalma ile yakın bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir. İnsülin değerleri açısından preoperatif ve postoperatif dönemler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, Thorell ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi insülin ve kortizol değerleri açısından preoperatif, trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki kortizol ve insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. İndüksiyon öncesi kortizol düzeylerinde Grup A ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken; grup MS Grup KH'ya göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. İndüksiyon öncesi insülin düzeylerine göre; Grup A Grup KH'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken; Grup MS ile Grup KH'nın insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

A. M. Cruickshank ve ark. (57) yaptıkları çalışmada değişik ameliyat gruplarındaki olguların IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlardır. Operasyondan önce cilt insizyonundan 2, 6, 8, 12, 24, 48 saat sonra serum IL-6 düzeylerine bakmışlardır. Serum IL-6 düzeyleri cilt insizyonundan 2, 4 saat sonra artmaya başlamış. 6. ve 12. saatlerde en yüksek düzeye ulaşmıştır. IL-6 düzeyi en çok kolorektal cerrahi ve total kalça protezinde artmıştır. Kolesistektomi operasyonlarında orta düzeyde IL-6 düzeyi artışı gözlenirken en düşük IL-6 düzeyleri minor cerrahi girişimlerde bulunmuştur. Çalışmamızda A. M. Cruickshank ve ark.'nın çalışmalarında minor cerrahi olarak değerlendirdikleri parsiyel tiroidektomi ve varis IL-6 düzeylerine yakın değerler bulduk.

Slotwinski R. ve ark. (58), batin cerrahisi geçirecek toplam 22 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalardan 10'unu operasyon öncesi dönemde TPN (Total Parenteral Nutrisyon) solüsyonu ile beslemişler, kalan 12 hastada ise TPN kullanmamışlardır. Hastaların operasyondan bir gün önce ve 1, 3, 7, 10, 14 ve 16 gün sonra IL-6 düzeylerine bakmışlardır. Preoperatif dönemde iki grup arasında IL-6 düzeyleri açısından fark yokken postoperatif dönemde TPN ile beslenen grupta IL-6 düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Nakagoe T. ve ark (59) kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada malnutrisyonlu hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerde IL-6 düzeylerini nutrisyonel açıdan normal olan hastalara göre yüksek bulmuşlardır. Her iki çalışmada da nutrisyonel desteğin inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Açlık ve oral karbonhidrat solüsyon alımının laparoskopik kolesistektomi planlanan olgularda cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtı etkilerini kıyasladığımız çalışmamızda, gruplar arasında hasta ve ameliyatla ilgili özellikler, KTA ve MAP değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. .

Preoperatif, indüksiyon öncesi ve postoperatif 4. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup A 'da trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyleri Grup KH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p:0.011$; $p<0.05$);Grup MS'ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.01$).

Preoperatif, trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki kortizol ve insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İndüksiyon öncesi kortizol düzeylerinde Grup A ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$); grup MS Grup KH'ya göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu($p:0.015$; $p<0.05$). İndüksiyon öncesi insülin düzeylerine göre; Grup A Grup KH'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüken ($p:0.010$; $p<0.05$); Grup MS ile Grup KH'in insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Preoperatif ve indüksiyon öncesi İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Trokar girişinden 30.dk sonra İL-6 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup KH 'da İL-6 düzeyleri Grup A'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüken ($p:0.003$, $p<0.01$); Grup KH ve Grup MS'nin İL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Postoperatif 4. saatteki İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup KH 'nın İL-6 düzeyleri Grup A ve Grup MS 'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.048$, $p:0.004$; $p<0.01$). Preoperatif trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki TNF α düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). İndüksiyon öncesi TNF α düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$); Grup KH'da

indüksiyon öncesi TNF α düzeyleri Grup A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.031, p<0.05).

Çalışmadaki parametreler ışığında operasyon öncesi oral karbonhidrat solüsyonu alımı indüksiyon öncesi cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtın baskılanmasına yardımcı olmaktadır. Bu sayede ameliyata hazırlanan hastaları preoperatif açlık stresinden kurtarmakta ve anksiyetelerini azaltmaktadır. Peroperatif ve postoperatif dönemdeki nöroendokrin yanıtı ise etkilememektedir. Ancak postoperatif insülin direncini azaltması sebebiyle hastanede kalış süresini azaltarak maliyet üzerine olumlu etki göstermektedir (46).

7. ÖZET

Çalışmamızda, açlık ve oral karbonhidrat solüsyon alımının laparoskopik kolesistektomi planlanan olgularda cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtta etkileri kıyasladık.

Çalışma, ASAII-II grubu, 30-60 yaş arası, öğleden önce laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan olgular rastgele 3 gruba ayrılarak yapıldı. Birinci grup (Grup A) geleneksel anestezi öncesi uygulamamızda olduğu gibi gece 24.00'den sonra aç bırakıldı. İkinci gruba (Grup KH) gece 24.00'de 800ml, operasyondan 2 saat önce 400ml oral karbonhidrat solüsyonu (nutricia preop) içirildi. Üçüncü gruba (grup MS) gece 24.00'de 800ml, operasyondan 2 saat önce 400ml elma suyu içirildi. Tüm olgulara standart dengeli anestezi uygulandı. Grup A'nın açlık süresine bağlı sıvı ihtiyacı hesaplandı ve bu ihtiyaç induksiyon öncesi %0.9 NaCl solüsyonu olarak verildi. Peroperatif sıvı idamesi 5mg/kg/h olarak % 0.9 NaCl ile yapıldı.

Cerrahi strese bağlı nörohumoral ve hücresel düzeydeki yanıtı görmek amacıyla tüm olgulardan preoperatif (operasyondan bir gün önce), induksiyon öncesi, trokarların girişinden 30 dakika sonra ve postoperatif 4. saatte olmak üzere toplam 4 defa kan örneği alınarak kortizol, insülin, IL-6, TNF α düzeyleri çalışıldı, eş zamanlı olarak parmak ucu kan şekeri ölçümü yapıldı.

Preoperatif, induksiyon öncesi ve postoperatif 4. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup A'da trokar girişinden 30 dk sonraki AKŞ düzeyleri Grup KH'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p:0.011$; $p<0.05$); Grup MS'ye göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.01$).

Preoperatif, trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki kortizol ve insülin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İndüksiyon öncesi kortizol düzeylerinde Grup A ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0.05$); grup MS'de, Grup KH'ya göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu($p:0.015$; $p<0.05$). İndüksiyon öncesi insülin düzeylerine göre; Grup A Grup KH'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken

($p:0.010$; $p<0.05$); Grup MS ile Grup KH'in insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Preoperatif ve indüksiyon öncesi İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Trokar girişinden 30.dk sonra İL-6 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0.05$). Grup KH 'da İL-6 düzeyleri Grup A'dan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken ($p:0.003$, $p<0.01$); Grup KH ve Grup MS'nin İL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Postoperatif 4. saatteki İL-6 düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0.05$). Grup KH'nın İL-6 düzeyleri Grup A ve Grup MS'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0.048$, $p:0.004$; $p<0.01$). Preoperatif trokar girişinden 30 dk sonra ve postoperatif 4. saatteki TNF α düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). İndüksiyon öncesi TNF α düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p<0.05$); Grup KH'da indüksiyon öncesi TNF α düzeyleri Grup A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.031$, $p<0.05$).

Çalışmadaki parametreler ışığında operasyon öncesi oral karbonhidrat solüsyonu alınımı indüksiyon öncesi cerrahi strese bağlı nöroendokrin yanıtın baskılanmasına yardımcı olurken preoperatif ve postoperatif dönemdeki nöroendokrin yanıtı etkilememektedir.

8. KAYNAKLAR

- 1- Charles Weissman. M. D. The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. *Anesthesiology* 1990; 73:308-27.
- 2- Jonas Naygren, M. D, Anders Thorell, M.D, Ph. D. , Hans Jacobsson,M. D, Ph. D, Stig Larsson, Ph. D, Per-Olof Schnell, M. Sc., Lotta Haylen, R. N. and Olle Ljungqvist, M. D.,Ph. D. Preoperative Gastric Emptying Effects of Anxiety and Oral Carbonhydrate Administration : *Annals of Sugery* Vol. 222, NO. 6, 728-734 1995; Lippincott- Raven Publisher.
- 3- S. Fasting, E. Soreide, J. C. Raeder. Changing preoperative fasting policies; impact of an national consensus. *Acta Anaesthesiol Scandinavica* 1998;42:1188-1191.
- 4- Wallash B. Trauma. Shoemaker WC. Textbook of critical care, 4nd edition. London: WB Saunders company; 1998, 1230-1321.
- 5- Oh TE. Endocrine disorders.In: Oh TE. Intensive care manuel. 4nd edition. Oxfort: A division of reed educational and Professional publishing Ltd; 1997, 565-614.
- 6- Malazgirt Z. Travmaya nöroendokrin, immün ve metabolik cevaplar. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım sorunları ve tedavileri. Ankara: Türkiye klinikleri; 2003, 2(25): 305-330.
- 7- Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Principles of surgery Schwartz SI, Shires GT, Daly JM, Fischer JE, Gallovay AC (eds) Mgraw-Hill New York, 7th ed, 1999; 3-51.
- 8- Bessey PQ, Walters JM, Aoki TT, and Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann. Surg.*, 1984; 200: 264.
- 9- A Carpenter, B Plum. Cecil essentials of medicine, Diabetic disorders. 4 nd edition. London. WB Saunders company; 2000, 533-545.
- 10- Hirshman MF. Goodyear U. Wardzala U. Horton ED. Horton ES. Identification of an intracellular pool of glucose transporters from basal and insulin stimulated rat muscle. *J. Biol Chem*1990; 265: 987-991.
- 11- Klip A. Ramlal T. Young D. Holloszy LO. Insulin- induced translocation of glucose transporters in rat hindlimb muscle. *FEBS Left* 1987; 224: 224-230.
- 12- Goodyear U. Hirshman MF. Napoli R. Callers J. Marcuns JF. Ljungqvist O. Horton ES. Glucose ingestion causes GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Diabetes* 1996; 45:1051-1056.

- 13- Guma A. Zierath JR. Wallberg-Henkiksson H. Klip A. Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: E613-E622.
- 14- Pacy PJ. Cheng KN. Ford G. C. Halliday D. Influence of glucagon on protein and leucine metabolism in man: a study in fasting man with induced insulin resistance. *Br J Surg* 1990; 77: 791-794.
- 15- Kollind M. Adamson U. Lins PE. Efendic S. Diabetogenic action-of GH and cortisol in insulin- dependent diabetes mellitus. Aspects of the mechanisms behind the Somogyi phenomenon. *Horm Metabol Res* 1987; 19: 156-159
- 16- King PA. Horton ED. Hirsman MF. Horton ES. Insulin resistance in obese Zucker rat (fa/fa) skeletal muscle is associated with a failure of glucose transporter translocation. *J Clin Invest* 1992. 90. 1568-1575.
- 17- Thorell A. Nygren J. Nair S. Hirshman M. Horton ES. Goodyear L. Ljungqvist O. Insulin infusion restores surgery-induced reduction of insulin-stimulated glucose uptake without increasing substrate oxidation or translocation of GLUT-4. *Clin Nutr* 1996; 15(suppl): 04. pl.
- 18- Thorell A. Essen P. Ljungqvist O. Mc Nurlan MA. Calder AJ. Garlick PJ. Wernerman J. Postoperative insulin resistance and muscle protein synthesis rate. *Clin Nutr* 1992; 11(Suppl): 48
- 19- Nygren J. Thorell A. Brismar K. Karpe F. Ljungqvist O. Shortterm hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-1 bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997; 13:945-951.
- 20- A. Thorell, S. Efendic, M. Gutniak, T Haggmark, O. Ljungqvist. Insulin resistance after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*. 1994. 81:59-63.
- 21- Klip A., Paguet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care* 1990; 13: 228-242.
- 22- Aligobevic A. Ljungqvist O. Pretreatment with glucose infusion prevents fatal outcome after hemorrhage in food deprived rats. *Crit Shock* 1993; 39:1-6.
- 23- Ljungqvist. O. Sandberg E. Nylender G. Ware J. Glucose kinetics in hemorrhagic hyperglycemia *Crit Shock* 1989; 24: 247-56.
- 24- Hall GM, Desborough JP. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *Br J of Anest* 1992; 337-8.
- 25- Lin E, Calvano SE, Lowry SF et al. Inflammatory Cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.

- 26- Wu CC, Hwang CR, Liu TJ. Effect and limitations of prolonged intermittent ischemia resection of the cirrhotic liver. *Br J Surg* 1996; 83: 121-24.
- 27- Spink J, Cohen J. Synergy and specificity in induction of gene activity by proinflammatory cytokines; potential therapeutic targets. *Shock* 1997; 7: 405-12.
- 28- Mosmann T. Cytokines and immune regulation. *Clinical immunology principles and practice*. Mosby 1995; 378-91.
- 29- Akina S, Tago T:IL-6 in biology and medicine. *Advances in immunology* 1993; 54: 1-78.
- 30- Klein B, Wiydenes J, Zhong G et al. Murine anti IL-6 monoclonal antibody therapy for patient with plasma cell leukemia. *Blood* 1991; 78:15: 1198-204.
- 31- Kishimoto T, The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74:71: 1-10.
- 32- Hermann T: IL-6 in clinical medicine. *Hematology* 1991; 62: 203-10.
- 33- Durum SK, Muege K. Cytokines linking the immune and inflammatory system. *Clinical immunology and practice*. Mosby 1995; 423-39.
- 34- Baumann H, Gaul die J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15: 74.
- 35- Stuart C. Shangravv R. Prince M. Peters E. Wolfe R. Bed-rest induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 1988; 37: 802-806.
- 36- Davis CC ,Philippe CJ. Principles of laparoscopic surgery.Maurice E. Arregui 1995 Newyork, chapter 1 , S;3-7.
- 37-Cunningam AJ, Brull SJ.Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth.Analg.*1993; 76:1120-23
- 38- Joris J.L. Anesthetic management of laparoscopy.*Anesthesia*, Miller RD. *Anesthesia* fourth ed.Churchill Livingstone,New York 1994,chapter60,pp 2011-2029.
- 39- Rademaker BM,Odoom JA,de Wit LT ,Kalkman CJ,ten Bring SA,Ringers J. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery:acomparison of CO2 with N2O insufflation.*Euro J Anesth.* 1994;11:301-6
- 40- Doyle MT, Twomey CF,Ciaran F,Owens TM Gastroesophageal reflux and tracheal contamination during laparoscopic cholecystectomy and diagnostik gynecological laparoscopy. *Anesth. Analg.* 1998;86(3):624-8
- 41- Peter S, Paik,Robert W,Beart Jr New and controversial issues in the management of colorectal diseases,Lap.Colectomy.*Surgical Clinics of North.America* 1997;7(1)
- 42- Walder AD, Aitkenhead AR Role of vasopressin in the haemodynamic response to laparoscopic cholecystectomy *Br J Anesth.* 1997; 78(3):264-266

- 43- S. Bengmark, R. Andersson, G. Mangiate. Uninterrupted perioperative enteral nutrition. *Clin. Nutrition*(2001) 20(l):11-19.
- 44- L. I. Eriksson, R. Sandin. Fasting guidelines in different countries. *Acta Anaesthesiol Scandinavica* 1996;40:971-974.
- 45- Thorell A. Alston-Smith J. Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glucogen and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition* 1996; 12:696-699.
- 46- Walsh ES, Traynor C, Paterson JL, Hail GM. Effect of different intraoperative fluid regimens on circulating metabolites and insulin during abdominal surgery. *Br. J. Anaest.* 55, 135, 1983.
- 47- Jonatan Hausel, Jonas Nygren, Micheal Lagerkransel, Per M. Hellström, Folke Hammarqvist, Casia Almström, Annika Lindh, Anders Thorell, Olle Ljungqvist. A carbohydrate rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93:1344-50.
- 48- Mattias Soop, Jonas Nygren, Peter Mygrenfors, Anders Thorell, Olle Ljungqvist. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 280:E576-E583, 2001.
- 49- J. Nygren, M. Soop, A. Thorell, S. Efendic, K. S. Nair, O. Ljungqvist. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clinical Nutrition* (1998) 17: 65-71.
- 50- Brandi LS, Frediani M, Oleggini M, Mosca F, Cerri M, Boni C, Pecori N, Buzzigoli G, Ferrannini E. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clin Sci (London)*. 1990 Nov;79(5):443-50.
- 51- Diabert DC. De Fronzo RA. Epinefrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1989; 65:115-122.
- 52- Martinez-Riquelme AE, Allison SP. Insulin revisited. *Clin Nutr.* 2003;22(1):7-15.
- 53- Svanberg M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Three days of postoperative hypocaloric feeding with or without immobilization cause marked insulin resistance, *Clin Nutr* 2000; 19:126-128
- 54- Valladares Mendias JC, Alaminos Mingorance M, Castejon Casado J, Moreno Prieto M, Ramirez Navarro A. Surgical stress and hypophyseal-adrenal activation in childhood. *Cir Pediatr.* 2000;13(4):145-149

- 55- Rizza RA, Mandarino U, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect in insulin action. *J Clin. Endocrinol Metab* 1982; 54:1:131-138.
- 56- Schafer H. Adrenal function and the action of propranolol in surgical stress-mediated insulin resistance of glucose utilization by peripheral tissues in vivo. Inhibition of glucose accumulation in skeletal muscle. *Eur J Pharmacol.* 1984 Jun 1;101(3-4):169-76.
- 57- A.M. Cruickshank, W.D. Fraser, H.J.G. Burns, J. Van Damme, A. Shenkin. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Science* (1990) 79,161-165.
- 58- Slotwinski R, Slodkowski M, Pertkiewicz M, Lech G, Zaleska M, Majewska K, Szczygiel B, Krasnodebski IW. Dynamic of IL-6 and IL-8 concentrations in patients after surgery treated with total parenteral nutrition. *Pol Merkuriusz Lek.* 2002 Jan; 12(67):45-8.
- 59- Nakagoe T, Tsuji T, Sawai T, Tanaka K, Hidaka S, Shibasaki S, Nanashima A, Onbatake M, Yamaguchi H, Yasutake T, Sugawara K, Inokuchi N, Kamihira S. Increased serum levels of IL-6 in malnourished patients with colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2003 Dec 8; 202(1):109-15