

Modül 17.1

Cerrahi Strese Metabolik Yanıt

Mattias Soop, MD PhD
Consultant Surgeon, Reader in Surgery
Irving National Intestinal Failure Unit
Salford Royal Hospital and University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Olle Ljungqvist, MD PhD
Professor of Surgery
Faculty of Medicine and Health
School of Health and Medical Sciences
Department of Surgery
Örebro University
Örebro, Sweden

Çeviri : Sadık Kılıçturgay

Öğrenim Hedefleri

- Vücudun travma ve cerrahi girişime nasıl yanıt verdiğini anlamak;
- Cerrahide insülin direnci hakkında bilgi edinmek;
- Cerrahide metabolik değişikliklerin cerrahi komplikasyonlar ile ilişkisi hakkında bilgi edinmek;
- Protein katabolizması hakkında bilgi edinmek;
- Cerrahideki insülin direnci hakkında bilgi edinmek;
- Elektif cerrahi girişime katabolik cevabı azaltma yolları ve bunun düzelmeye nasıl etki ettiği hakkında bilgi edinmek;
- Elektif cerrahi girişimde metabolik cevaba etkili olabilen tedaviler hakkında bilgi edinmek
- Özel metabolik problemleri olan hastalar hakkında bilgi edinmek

İçerik

1. Perioperatif bakımın hedefi
 - 1.1 İyileşmedeki engeller
 - 1.2 Cerrahideki stres faktörleri
2. Travmaya metabolik yanıt
 - 2.1 Normal koşullarda insülin etkisi
 - 2.2 Cerrahi stres altında insülin direnci
3. Cerrahi sonrası komplikasyonlar
 - 3.1. Metabolizma ve komplikasyonlar
 - 3.2. İnsülin direncinin tedavisi
4. Özel metabolik risk grupları
 - 4.1. Malnütrisyonlu hasta
 - 4.2. Diyabetli hasta

- 4.3.Kanserli hasta
- 5. Metabolik hemoestazisi etkileyen önlemler
 - 5.1.Preoperatif açlık
 - 5.2.Ağrı kontrolü
 - 5.3.Multimodal metabolik yaklaşım
- 6. Özet
- 7.Kaynaklar

Anahtar Mesajlar

- Çeşitli stres faktörleri iyileşmeyi geciktirir ve cerrahi komplikasyonlara neden olur, bunların çoğu iatrojeniktir;
- Cerrahi ve travma katabolizmaya neden olan bir seri reaksiyonu başlatır;
- İnsülin direnci cerrahiye metabolik yanıt için anahtardır;
- İnsülin direnci pek çok cerrahi komplikasyon ile yakın ilişkilidir ve postoperatif halsizlik ve uzayan nekahete yol açar;
- Perioperatif süreçte çok sayıda basit tedavi, katabolik reaksiyonları azaltmaya yardım edebilir ve bu da komplikasyonları azaltır, iyileşmeyi hızlandırır;
- Bir gecelik açlık artık kullanılmamaktadır ve hastalara anesteziye 2 saat öncesine kadar berrak, özellikle karbohidrattan zengin sıvı içmeye izin verilmelidir.

1. Periooperatif bakımın hedefi

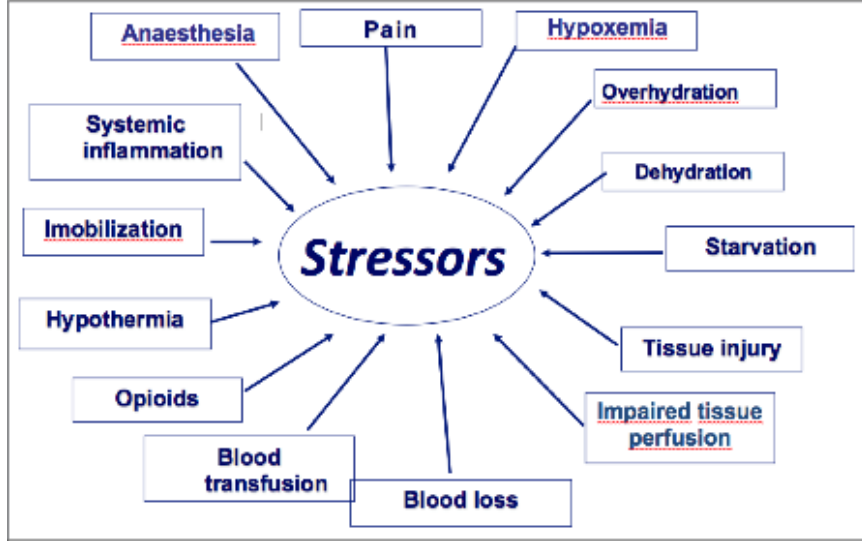
1.1. İyileşmedeki engeller

Perioperatif bakımın amacı; hastayı mümkün olan en kısa zamanda ve kademeli olarak normal fonksiyonlarına döndürmektir. Bu durum hastanın gastrointestinal fonksiyonlarının normal hale gelmesini ve barsak hareketlerine sahip, normal yoldan yiyebilecek ve içebilecek noktaya ulaşılmasını kapsamaktadır. Ayrıca sorunsuz mobilizasyonunu sağlayacak şekilde ağrı kontrolü de önemlidir. Çoğu kez postoperatif ileus, karında distansiyon yaradığı ağrı, bulantı ve immobilizasyon tüm bu fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Çoğu kez gereksiz yere kullanılan drenler ve tüpler, aşırı IV sıvı kullanımından kaynaklanan bu faktörler tartışılmaktadır.

1.2. Cerrahide stres faktörleri

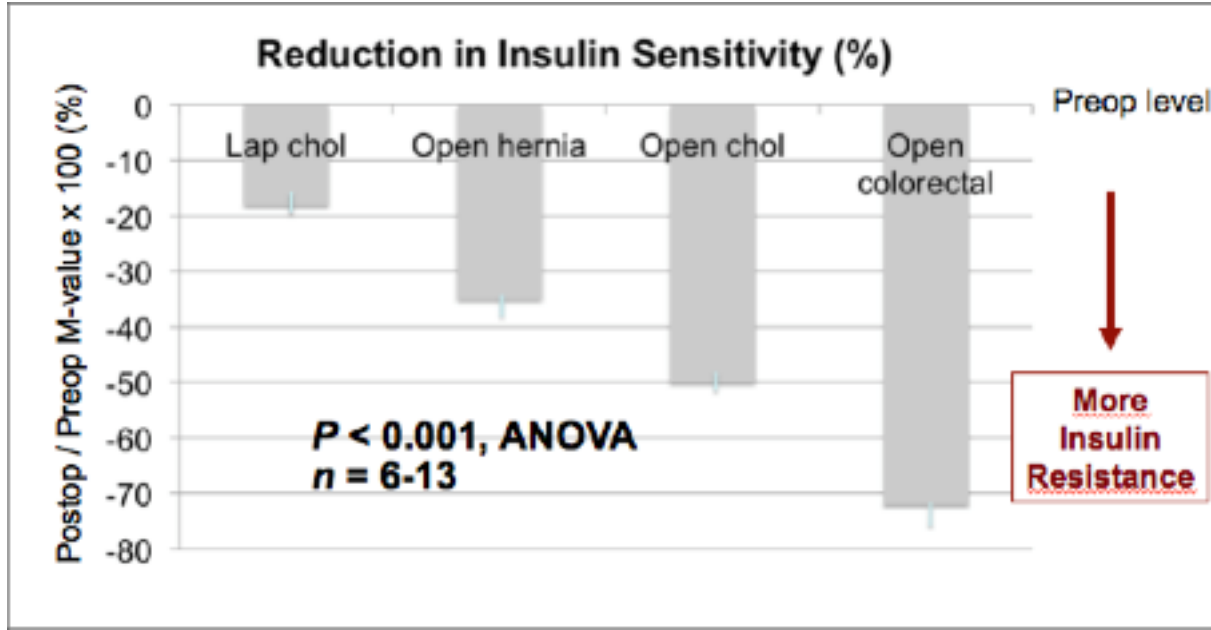
Postoperatif hastayı etkileyen çeşitli stres faktörleri vardır (Şekil 1). Bu faktörler farklı nedenlere bağlıdır ve çoğu kez birbirleri ile etkileşirler. Önemli nokta, çoğu faktörün iatrojenik oluşudur ve tedavide kullanılan bir çok geleneksel yöntem çok az fayda sağlamakla birlikte homeostazisi bozmaktadır. Bu elementlerin çoğu oldukça zayıf kanıtlara dayanmaktaysa da merkezlerin alışkanlıkları ve geleneklerin etkisi ile hala kullanımı devam etmektedir.

Perioperatif bakım tüm dünyada ülkeler arasında farklılık gösterdiği için hedef konseptin belirlenmesi zaman almakta ve yöntemler ve sonular geniş farklılık göstermektedir. Hala geleneksel yöntemleri kullanan ve bu nedenle vücuda gereğinden fazla stres yüklenmesine neden olan kolorektal cerrahi uygulamaları bu noktada iyi bir örnektir. Bölüm 17.3'de Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme-ERAS protokolünün temel prensipleri tartışılmaktadır. Bu konuda en önemli nokta verilmesi mümkün olan nutrisyonel tedavinin çok farklılık göstermesidir. Modül 17.2'de nutrisyonel hedefler konusunda bu farklılıkların uyum sağlayabilmesi, komplikasyonlu ve daha çok geleneksel tedavi uygulanan hastalarda (ERAS protokolü uygulamanın zor veya olanaksız olduğu) nutrisyonel tedaviyi kapsayacaktır.



2.Travmaya metabolik yanıt

Travma ve cerrahi vücutta derhal bir seri stres yanıtına neden olur. En önemli reaksiyonlar stres hormonları ve sitokinlerin salınımı kapsamaktadır. Bu reaksiyonların şiddeti maruz kalınan stresin miktarı ile ilgilidir. Daha büyük bir stres ile artarak oluşan kuvvetli reaksiyonlar çok daha belirgin katabolik reaksiyonlara sebep olur. Bu reaksiyonların ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur (Şekil 2) (1). Aşırı katabolik reaksiyonlar genellikle vücut için yararlı değildir. Kas dokusunun sürekli yıkılması ve enerji depolarının azalması ile seyreden bu katabolik durum iyileşme süresini uzatır. Cerrahi sonrası hızlı iyileşmenin anahtarı, katabolik yanıtı azaltmak sureti ile oluşan negatif metabolik etkileri düzelterek hastanın mümkün olan en kısa sürede dengeli metabolizmaya dönmesi ile ilişkilidir. Bu süreçteki kritik nokta uygun enerji ve protein dengesinin sağlanmasıdır. Sonuçta perioperatif bakımda beslenme iyileşme için esastır.



Şekil 2. Postoperatif insülin direnci. Cerrahi travmanın büyüklüğü (ameliyatın boyutu) ile ilgili olarak insülin duyarlılığında (postoperatif / preoperatif insülin duyarlılığıx100, hiperinsülinemik normoglisemik klemp tekniği kullanılarak yapıldı) oluşan göreceli değişiklik. Thorel ve atk.'dan (1). (Lap; Laparoskopik kolesistektomi , Açık kol; Açık kolesistektomi)

2.1. Normal koşullarda insülinin etkileri

İnsülin vücuttaki en önemli anabolik hormondur. İnsülin sağlıklı insanlarda glikoz düzeyini çok sıkı sınırlarda tutarak glikoz metabolizmasını düzenler. İnsülin kas ve yağ dokusunda hızlı glikoz uptake'ini ve depolanmasını aktive ederek ve karaciğerde glikozun glikojen olarak depolanmasını uyararak, gıda alımından kısa süre sonra glikoz düzeyinin normalleşmesini sağlar. Bu uptake insülin tarafından aktive edilen spesifik glikoz transportörü olan GLUT4 yolu ile gerçekleştirilir. Bu transportörler bu organlara aktif ve hızlı glikoz uptake'ini sağlarlar. Diğer pek çok organ ve hücrede, karbonhidrat alımı sonrası glikoz uptake'inde geçici bir artışa neden olur. Bu uptake sırasında var olan glikoz düzeyine etki eden diğer transportörler kullanılır. Plazma glikozu yemek sonrası geçici olarak yükseldiği için bu organlardaki uptake de geçici bir artış oluşur. Glikoz uptake'ini düzenleyen bu farklı yollar arasındaki denge ve etkileşim günlük glikoz kontrolü için önemlidir; fakat aşağıda özetlendiği gibi cerrahide bazı komplikasyonların gelişiminde de aynı derecede önemli yeri vardır.

İnsülin öncelikle kaslardaki protein yıkımını azaltarak, fakat amino asit varlığında protein sentezini de desteklemek sureti ile protein metabolizmasını da kontrol eder.

İnsülin ayrıca trigliserid oluşumunu uyarmak ve yıkımını engellemek sureti ile yağ metabolizmasını da kontrol eder.

Yukarıda özetlendiği gibi kas ve yağ hücreleri gibi insülin duyarlı hücrelerde insülin hücre düzeyinde spesifik reseptörler aracılığı ile etki eder. Bu insülin duyarlı hücrelerde spesifik sinyal yolları glikojen depolanması, kasta protein sentezi veya yağ hücresinde lipolizi bloke etmek gibi anabolik reaksiyonlar sağlayacak şekilde aktive olur.

2.2. Cerrahi streste insülin direnci

İnsülinin etkisi, majör ameliyat gibi diğer majör travmalarda stres hormonlarının (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) salınımı ve sitokinlerce oluşturulan inflamatuvar reaksiyonlar sonucu etkilenir. Strese cevapta amino asit, serbest yağ asitleri ve glikoz çeşitli dokulardan kan dolaşımına salınır. Substrat metabolizması da değişir ve vücutta glikozdan çok yağ tüketimi başlar. Kolorektal cerrahi gibi ortadan büyüğe değişen ameliyatları takiben bu reaksiyonlar eksojen insülin tedavisi ile geri dönüştürülebilir. Bu durum glikozu normal düzeylere getirmek için yeterli miktarda insülin infüze edilirse metabolizmanın geri kalanının normalleştiğini gösteren Brandi ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterilmiştir (2). Bu hastalarda beslenme, çalışmanın seyri sırasında total parenteral beslenme ile sağlanmıştır. Sonuçta beslenme sağlandığında insülin etkisi yeniden oluşur, protein yıkımı normalleşir ve serbest yağ asiti düzeyi ve substrat oksidasyonu normale döner. İnsülinin metabolizma üzerine etkisi yeniden oluştuğunda tüm bunlar oluşur. Klinik açıdan bakınca glikoz düzeyini normalleştirmek için yeterli insülin infüzyonu bu reaksiyonları başarmak için son hedef olarak kullanılabilir.

3. Cerrahi sonrası komplikasyonlar

3.1 Metabolizma ve komplikasyonlar

10 yılı aşkın süredir, metabolizmadaki değişikliklerin ve katabolizmadaki aşırı artışın cerrahi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonların gelişimini etkilediği yönünde kanıtlar vardır.

Yakın zamanlarda gerçekleştirilen, geniş katımlı bir Kanada çalışmasında insülin direncinin cerrahi komplikasyonlarla yakın ilişkili oluşu gösterilmiştir (3). Bu çalışmada insülin duyarlılığı cerrahi bitiminde ameliyat masasında ölçülmüş ve insülin duyarlılığındaki her azalma (insülin direnci artışı), komplikasyonlar riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle infeksiyöz komplikasyonlarda belirgindir. İnsülin direnci hiperglisemiye neden olur, hiperglisemi de infeksiyöz komplikasyonların bir nedenidir. Elektif cerrahi uygulanan ve preoperatif HbA1c yüksekliği (glikoz metabolizma bozukluğu göstergesi) olan hastalardaki diğer çalışmalarda da, postoperatif yüksek glikoz düzeyleri ve artmış komplikasyon oranları bildirilmiştir (4). Nondiyabetik binlerce hasta üzerinde yapılan çalışmalarda glikoz pik değeri ile morbidite, özellikle infeksiyonlar, kardiovasküler ve renal problemler gibi medikal komplikasyonlar ile reoperasyon ve mortalite arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir (5). Cerrahi hipergliseminin gelişimi ile diyabetik hastalardaki hiperglisemi arasında birçok benzerlik bulunmaktadır (Tablo 1) (6). Bununla birlikte diyabetin gelişimde insülin direnci progresif ve yavaş seyir gösterirken, cerrahi girişim yapılan hastalarda ise insülin direnci oluşumu hızlı ancak geçicidir ve pek çok vakada birkaç hafta içinde gerilemektedir.

Tablo 1. Tip 2 diyabet ve postoperatif hastadaki insülin direnci ve glikoz metabolizması

Faktör	Cerrahi sonrası	Tip 2 Diyabet
Glikoz düzeyi	Artmış	Artmış
Glikoz üretimi	Artmış	Artmış
Periferik glikoz uptake	Azalmış	Azalmış
Kasta GLUT 4 aktivasyonu	Azalmış	Azalmış
Glikojen oluşumu	Azalmış	Azalmış

Hipergliseminin bazı anahtar nitelikteki özellikleri glikoz üretiminde artış, periferde glikoz uptake'inde nispi azalma, glikoz taşıyıcıların aktivitesinde ve kas ile yağ dokusunda insülin uyarımına cevap olarak glikojen depolanmasındaki kayıptır. Benzer değişiklikler tip 2 diyabetli hastalarda da olur. İnsülin direnci ile kas ve yağ dokusunda çok miktarda glikoz uptake'i için gereken asıl mekanizma bloke olur. Bu durum glikoz üretiminde artış ile birlikte glikoz düzeyinin sürekli yüksek seyretmesine neden olur. Normal depolardaki glikoz uptake'i yerine, hakim olan glikoz düzeyi ile ilişkili olarak glikoz kullanan kan hücreleri, renal hücreler, endotel hücreler ve nöral hücreler gibi diğer organ ve hücrelerde glikoz uptaki belirgin şekilde artmaktadır. Artan glikoz düzeyi ile aniden gelişen strese cevap olarak bu hücrelerde glikoz uptake'ini bloke eden hemen ortaya çıkan bir mekanizma yoktur. Ek olarak bu hücrelerde glikozu depolamak için kapasite de yetersizdir. Bu durumda yüksek glikoz girişini dengeleyebilecek tek metabolik yol olarak glikolizis kullanılır. Glikolizis artışı ise bu hücrelerde probleme neden olur. Mitokondriye aşırı glikoz girişi oksidatif kapasite düzeyini aşar ve serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu da hücre metabolizmasının etkilenmesine neden olur, gen ekspresyon ve sinyalinde değişikliklere yol açar. Bu reaksiyonlar endotel dokusu, böbrek, sinir ve kan hücreleri gibi pek çok hücrede olur. Bunlar kardiyovasküler komplikasyonlar, böbrek yetmezliği, nöropati ve enfeksiyon gibi sık karşılaşılan komplikasyonların çoğunda anahtar hücrelerdir. Diyabetik komplikasyonlarda bu mekanizmaların detayı gözden geçirilirken diyabet ve cerrahi strese arasında pek çok benzerlik olduğu gösterilmiştir (5).

Çalışmalar insülin uyarısı için var olan yolağın cerrahi stres ile bozulduğunu bunun kas hücrelerinde normal anabolik etkiyi bloke ettiğini göstermektedir (7,8). Bu durum yağ hücreleri için de söz konusudur, insülin yolağının bozulmasıyla inflamasyon artışı olur (9). Yağ hücrelerindeki aktivasyon artışının inflamatuvar cevabi arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum sekonder aktivasyon olarak isimlendirilir. Ayrıca kas cerrahi stresten etkilenir ve yorgunluk çok sık bir postoperatif problemdir. Bu yorgunluk bozuk intrasellüler glikoz metabolizması ve kas proteinlerinin yıkımına neden olan protein yıkıcı reaksiyonun varlığı ve aynı zamanda glikoz ve/vaya glikojen formunda enerji eksikliği ile açıklanabilir. Kalp strese, metabolik düzensizliğe ve insülin direnci durumundan önemli ölçüde etkilenen diğer bir kastır. İnsülin ayrıca yara iyileşmesinde rol alan bir hormon olduğu gösterilmiştir ve insülin direnci düşük iyileşme kapasitesi ile de ilişkilidir (10).

Cerrahi stres durumunda oluşan pek çok komplikasyon, diyabetlilerde oluşanlara benzerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabette ve postoperatif hastalarda komplikasyonların özellikleri

Tutulan hücreler	Cerrahi (Birkaç gün içinde oluşan)	Tip 2 diyabet (Aylar, yıllar içinde gelişen)
Kan / immün hücreler	Enfeksiyonlar	Enfeksiyonlar
Renal	Böbrek yetmezliği	Böbrek yetmezliği
Endotel hücreler	Kardiyovasküler	Kardiyovasküler
Sinir	Polinöropati	Polinöropati
Kas	Yorgunluk	Yorgunluk

Sonuçta tek postoperatif değişiklik, diyabette görülenlere benzeyen glikoz metabolizmasında olan değişiklikler değildir. Komplikasyonların şekli ve etkilenen hücreler pek çok durumda da benzerdir. Diyabette hastalık yavaş ilerleyip komplikasyonlar aylar yıllar içinde gelişirken, glikoz metabolizması ile ilgili cerrahide olan değişiklikler dakikalar

içinde ortaya çıkar ve komplikasyonlar genellikle cerrahinin ilk haftasında oluşur.

3.2 İnsülin direncinin tedavisi

Postoperatif ve travma hastalarda yapılan randomize çalışmalar, insülin ile glikoz düzeyini kontrol etmenin cerrahi YBU'de sık karşılaşılan bazı komplikasyonların gelişimini azaltmak sureti ile sonuçları etkilediğini göstermektedir (11,12,16). Ek olarak kolorektal cerrahi uygulanan ve kan şekeri düşük tutularak tedavi edilen hastalardaki gözlemsel çalışmalar kan şekeri biraz yüksek olacak şekilde izlenen (yaklaşık 1 mmol/l (20 mg/dl) hastalara göre daha az komplikasyon olduğunu göstermektedir (4). Ek olarak postoperatif glikoz pik değeri ile daha sonra gelişecek komplikasyonlar arasında yakın ilişki vardır (5). Yüksek glikoz düzeyinin cerrahide kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair herhangi bir şüphe olmamasına karşın, bu durumun ne zaman ve nasıl tedavi edilebileceği konusu net değildir. Bu durum özellikle cerrahi kliniklerinde yatan ve yoğun bakıma göre daha seyrek aralıklarla izlenen hastalarda çok daha doğrudur. Bu açıdan bakıldığında IV insülin uygulaması ile sıkı glikoz kontrolü yapmak personel yetersizliği nedeniyle çoğu kez uygulanamamaktadır.

Halen postoperatif metabolizmada odaklanılan şey glikoz düzeyidir. Ancak önceki yıllara ait negatif protein dengesinin cerrahi sonrası iyileşmeyi kötü etkilediğine dair çok sayıda yayın vardır. Ayrıca protein dengesi insülinde de etkilenmektedir. İnsülin direnci söz konusu olunca esasen kaslarda protein yıkımının artışı ve protein depolarının da yetersizliği nedeniyle negatif protein dengesi oluşur. Amino asit varsa insülin ile protein sentezi uyarılabilirken insülinin asıl etkisi kasta protein yıkımını azaltmaktır (13). Stresin neden olduğu insülin direncinde insülin tedavisi protein kaybını engelleyebilir (2,14) ve doku iyileşmesini destekler (15). İnsanlarda yapılan daha küçük deneysel çalışmalar insülinin devam eden etkisinin anabolizma için bir anahtar olduğunu ve cerrahi sonrası komplikasyonları önlemede muhtemelen rol oynadığını düşündürmektedir. Bu kavram toraksik ve cerrahi sonrası randomize edilen geniş tek merkez çalışmasında da desteklenmektedir (11). Bu hastalara enteral ve parenteral beslenme birlikte verilmiştir ve yazarlar glikozu 4.5-6 mmol/l'ye çekerek normalleştirmek için insülin verilince, hiperglisemiye duyarlı hücreleri etkileyen komplikasyonlarda ve mortalitede belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Bununla birlikte, daha ciddi stres altındaki hastaların dahil edildiği çok merkezli büyük bir çalışmada, benzer tedavi ters etki göstermiş ve hafifçe ancak anlamlı olarak daha yüksek mortalite ile sonuçlanmıştır (16). Bu görünürdeki tartışmalı bulgular Leuven ve Australasian çalışmaları arasındaki bazı temel farklılıkla açıklanabilir. Australasian ve bunu izleyen bir çok çalışmada esas olarak medikal sorunları olan hastalar ve sepsis, organ yetmezliği gibi oluşmuş komplikasyonlar çalışmaya dahil edilmiştir (12) Leuven çalışmasında ise postoperatif hastalar çalışmaya alınmış, oluşmuş komplikasyonlu olgular hariç tutulmuştur (11). Bu nedenle yoğun insülin tedavisi daha sonra oluşacak morbiditeyi önlemek için kullanıldığında etkili olabilir. Bu kavram Australasian çalışmasındaki majör travma subgrubunda (genel olarak önceden morbiditesi olmayan hastalardan oluşan) tedavi alan hastalarda rakamsal olarak daha düşük mortalitenin elde edilmesiyle desteklenmektedir (n=886, p=0.07) (16).

Leuven ve Australasian çalışmaları glükoz kontrolünün cerrahi travma sonrası iyileşme döneminde oluşacak morbiditeyi önlemede faydalı olduğunu desteklemektedir. Takip eden bir çok yoğun bakım çalışması postoperatif hastalardaki hiperglisemi hakkında yorum yapılması için uygun değildir. Çünkü bu hastaların büyük bir kısmı medikal sorunları olan, komplikasyon ve organ yetmezliği gelişmiş, daha ciddi stresi olan sonuçta

çok daha ağır hastalardır, mortalite oranı daha yüksektir. Yoğun bakımda glikoz kontrolü hakkında daha derin bilgiler, LLL Nutrition in the ICU bölümünde verilmektedir.

Metabolik stresin ve insülin direncinin azaltılması amacıyla belirlenmiş bir çok ayrıntıdan oluşan ERAS protokolünün izlenmesi, bir çok cerrahi hastada postoperatif glikoz kontrolü için pratik ve faydalıdır (17,18).

4. Özel Metabolik risk grupları

4.1. Malnutrisyonlu hasta

Malnutrisyonu olan hastada özellikle komplikasyon riski vardır ve iyileşme daha yavaş olur (19). Metabolik açıdan bu hastalar daha az enerji ve protein rezervine sahiptirler ve çoğu kez bozulmuş/daha kötü immün fonksiyon da söz konusudur. Malnutrisyon ya da malnutrisyon riski altında olan hastaları belirlemek bu nedenle önemlidir. Hastalara ameliyat öncesi gece yarısına kadar birşeyler yemelerinin önemi ve ameliyat öncesi dönemde sağlanan besin suplemeanları açısından özgür oldukları konusunda bilgilendirilmeleri önerilmektedir (20). Daha ekstrem ve komplike vakalarda bölüm 17.2'de özetlendiği gibi enteral ve/veya parenteral beslenme endikasyonu vardır.

4.2. Diyabetli hastalar

Diyabetli hastalar daha yüksek komplikasyon riski olan diğer bir hasta grubudur. Bu hastalar diyabetleri kontrol altında değil ise daha en baştan katabolik olma riski altındadır. Ek olarak diyabetik hastalar cerrahi girişim sonrası daha fazla insülin direnci altındadır. Birçok araştırma cerrahi sonrası majör sonuçlar ile yüksek glikoz düzeyinin ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (5). Diyabetik hastalar diyabetik olmayanlara göre cerrahi sonrası daha sık daha yüksek glikoz düzeyine ulaşırlar (21). Çalışmalar kan şekeri kontrolü iyi olan diyabetik hastalarda da sağlıklı gönüllülerin midelerine göre benzer sürede preoperatif karbohidrat içeceğin boşaldığını göstermiştir. Bu durum oral antidiyabetik alanlar ve insülin kullananlar için de geçerlidir. Kan şekeri düzeyi daha yüksek olup sağlıklı kontrollere göre uzun süre yüksek seyretmektedir. Fakat güvenlik açısından bakıldığında bu hastalar normal günlük ilaçlarını sabah alırlar ise bu şekilde cerrahiye hazırlamak yeterli olabilir.

4.3. Kanser hastaları

Diyabet tanısı olmasa dahi kanser nedeniyle opere edilecek olan hastalarda sıklıkla glikoz metabolizması bozulmuştur. Aşırı diyabeti olmadığı halde kolorektal kanser nedeni ile ameliyat edilecek olan hastaların dörtte birinde glikoz intoleransının göstergesi olan HbA1c'nin yüksek çıktığı kolorektal kanserlibu hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. (4). Bu durum kanser insülin direncine neden olduğu için sürpriz değildir. Burada nedeni açıklanamayana ancak preoperatif HbA1c yüksekliği olan hastalarda cerrahi sonrası glikoz düzeyinin daha da yüksek olmasıdır . Buna ek olarak bunlarda CRP düzeyi yüksek seyretmekte ve özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar olmak üzere daha çok komplikasyon gelişmektedir.

Cerrah çoğu kez ameliyattan birkaç hafta önce hastayı görmektedir. Hastaların çoğu kanser nedeni ile opere olacak ve bazıları radyoterapi yada kemoterapi alacaktır. Ancak çoğuna mümkün olan en kısa sürede cerrahi planlanacaktır ama pek çok merkezde ancak birkaç hafta içinde ameliyat yapılabilir. Bu, hastalara metabolik olarak hazırlanmak için ve cerrahlara hastayı ameliyat zamanına kadar en iyi metabolik ve nutrisyonel duruma getirmeyi garanti altına alacak uygun tedavileri yapmak için zaman kazandırabilir. Bu konuda bölüm 17.2'de daha detaylı bilgi bulunmaktadır.

5. Hemostazı bozan girişimler

5.1. Preoperatif açlık

Preoperatif açlık 1848'de ilk anestezi nedeniyle rapor edilen ölümden sonra ilk kez ileri sürüldü (25) ve son yüzyılda en iyi bilinen tıbbi kural oldu (26). Şimdilerde anestezi verilmeden cerrahi başlamadan 2 saat öncesine kadar berrak sıvıların alınabileceği ile ilgili daha liberal açlık kılavuzları hakkında iyi kanıtlar var (27-31). Buna rağmen eski, önceki geceden itibaren aç bırakma rutini pek çok ülkede halen kullanılmaya devam etmektedir. Hastalara gereksiz rahatsızlık vermesine ek olarak cerrahi strese ortaya çıkan metabolizmanın açlık durumunda optimal bir yaklaşım olarak görülmemektedir (32). Açlık yerine karbohidrat vermekle günlük metabolizma düzenini sağlamak elektif cerrahi sonrası sonuçlar üzerine çok sayıda pozitif etki sağlamaktadır. Karbohidrat verildiğinde ortaya çıkan bu etkilerin çoğu, insülinin fonksiyonu ve insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri ile ilgili olabilir. Metabolizmanın normal diüurnal ritmi kahvaltı ile başlayan gündüz metabolizması ve gecenin geç saatlerinde hakim olan gece metabolizması olarak iki majör antiteye ayrılabilir. Kahvaltı yaptığımızda insülin salınır ve vücutta tüketilen besin öğelerinin depolanmasını garantileyen birçok mekanizmayı aktive eder. Sindirim yavaşır ve birkaç saat sürer. Bu yüzden insülinin etkileri 4-5 saat devam eder ve genellikle bir sonraki öğüne kadar hala aktiftir. Metabolizma gün boyu insülinin etkisi ile depolama ve anabolizma ile domine edilir. Bu durum sadece insülinin etkisinin azaldığı öğünler arası zamanın uzadığı gecenin geç saatlerinde olur. Bu noktada esasen glukagon ve kortizol olmak üzere diğer hormonlar aktive olur. Bunların her ikisinde anti insülinerjik ve kataboliktir ve metabolizmayı breakdown modunda organize ederler. Bu gece aç kalındığında ameliyata alınan kimselerdeki durumdur.

5 mg/kg/dakika hızında gece boyunca %20 glikoz infüzyonu yada %12 civarında konsantrasyonda karbohidratça zengin 200-400 ml içecek, gece açlığı durumunu bozmak için kullanılır. Bu konsantrasyonda gündüz metabolizması oluşur. Bu tedavi insülin sensitiv organlarda (daha çok kas ve yağ dokusu) glikoz uptakinin aktivasyonunu başlatır ve ameliyattan önce uzayan gece açlığını ve katabolik durumu önler (33).

Karbohidrattan zengin içecek alımı insülin duyarlılığını artırır. Bu muhtemelen preoperatif karbohidrat kullanımı ile büyük ölçüde daha düşük insülin direncinin postoperatif etkisi için asıl nedenlerden biridir. Karbohidrat yüklenmesi ilk veya ikinci gün esasen periferik glikoz uptakine etki ederken (27,28), geç etkileri aslında endojen glikoz üretimini azaltır (36). Her iki etki de postoperatif glikoz düzeyini azaltır (49). Enteresan şekilde etkilerin bazıları cerrahi sonrası çok uzun süre kalır. Bu durum, aç kalan hastalarda elektif kolorektal cerrahi sonrası bir aya kadar glikojen depolanma kapasitesinin azaldığının ve bu durumun sadece preoperatif karbohidrat yüklemesi ile çok daha iyi hale geldiğini gösteren bir çalışmada ortaya konmuştur (37). Glikoz ve protein üzerine bu etkilerin arkasındaki mekanizmalar majör anabolik etkiler için kas hücrelerinde insülin sinyal yollarının plaseboya göre karbohidrat yüklenenlerde daha iyi korunduğunu gösteren çalışmalar ile daha aşikar hale gelmiştir (8). Muhtemelen bu etki stres oluşmadan önce karbohidrat vererek bu yolların uyarılması sayesinde oluşmaktadır.

Son zamanlarda yayınlanan majör cerrahi öncesi ve sonrası kas biyopsisi yapılan bir çalışmada insülin direnci ve preoperatif karbohidrat tedavisinin potansiyel etki mekanizmaların aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır (50). Bu çalışma postoperatif insülin direncinin kasta inflamatuvar yanıtla ve cerrahi sonrası FOXO1-mediated piruvat dehidrogenaz kinaz-4 mRNA'nın inhibisyonunda ve protein ekspresyonunda bozulmayla birlikte olduğunu göstermiştir. Daha sonraki etki glikoz oksidasyonunda azalma ve kaslarda glikoz tutulumunda bozulmadır. Preoperatif karbohidrat yüklemesi postoperatif

insülin duyarlılığını artırır, kas inflamasyonunu sınırlar ve insülinin piruvat dehidrogenaz kinaz-4 aktivitesini inhibe etme kapasitesini artırır (50).

Preoperatif karbohidrat kullanılarak cerrahi öncesi metabolizmanın anabolik durumda olması çok sayıda klinik etki yapar. Bu hazırlık protein metabolizmasını daha iyi sürdürmeyi sağlar (38,39), yağsız vücut kitlesi devam eder (40) ve postoperatif kas fonksiyonları daha iyi sürdürülür (37,39). Karbohidrat yüklemesi ve metabolizmadan etkilenen sadece iskelet kası olmayıp, kalp kası gibi diğer kaslarında etkilenmektedir. Bu durum karbohidrat yüklemesinde, açlık sonrası cerrahiye göre daha iyi kalp fonksiyonu sağlandığı çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (41-43). Son zamanlarda yayınlanan bir Cochrane metaanalizinde, preoperatif karbohidrat yüklemesinin ile ortalama 1.5 gün daha kısa hastanede kalış süresi elde edilmiştir (44). Bu etki diğer cerrahi formlarında gösterilememiştir, ancak bu yorum düşük kalitedeki birkaç çalışmaya dayanmaktadır.

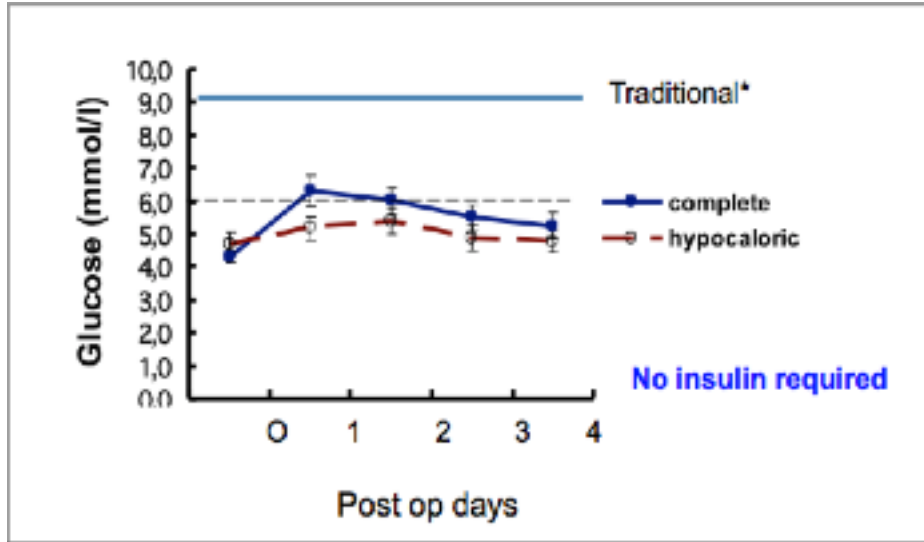
5.2 Ağrı Kontrolü

Katabolik cevabın önemli bir kısmı adreanal hormonlar, kortizol ve katekolaminlerin salınımı ile sağlanmaktadır. Bu hormonların salınımı epidural anestezi kullanımı ile etkili bir şekilde bloke edilebilir (45). Epiduralin yerleştirilmesi sırasında bu etkiyi yapmak için tercihen T8-9 olmak üzere T10 civarında dermatomları içeren bir yaklaşım tercih edilmelidir. Özellikle bu potent katabolik hormonların salınımını önlemek için cerrahi başlamadan önce epiduralin aktive edilmesi gereklidir.

Epiduralin çok sayıda etkisi vardır ve hızlı iyileşme üzerindeki metabolik etkilerinden birisi ağrıyı azaltması ile ilişkili olmaktadır. Sadece ağrı tek başına insülin direncine neden olur (46). Ağrıyı önlemek postoperatif dönemde esas özelliktir ve epidural anahtar rol oynar.

5.3. Multimodal metabolik yaklaşım

Karbohidrat yükleme ile birlikte epidural anestezi ve analjezi iki farklı şekilde (yukarıda özetlendiği gibi) insülin direncini azaltır ve kombine etki başarılabilir. Bu kombinasyon majör kolorektal cerrahi sonrası erken dönemde tam enteral beslenmeye imkan vermekte ve insüline gerek duyulmadan uzun süre devam etmektedir ve hala glikoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmaktadır (yaklaşık 6 mmol/l (110 mg/dl) (Şekil 3). İki tedavi de insülin direnci gelişimini hemen hemen tamamen bloke ettiği için, bu durum mümkün olmaktadır. Metabolik açıdan denge altında olan hasta endojen insülin salınımı ile glikoz kontrolünü sağlayabilir (47). Bu klinik olarak önemlidir, çünkü kan glikoz seviyesinin normal düzeyde tutulması için sıkı glikoz kontrolü ve sıklıkla intravenöz insülin uygulaması gerekir ve normal bir cerrahi klinikte bunu uygulamak oldukça güçtür. Elektif kolorektal cerrahi geçiren 900 hasta üzerinde yakınlarda yapılan bir çalışma, kanıta-dayalı ERAS protokolüne uyum gösterilmesinin sonuçların iyileşmesinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (48). Bu protokole % 50 den daha az uyulan grupta, % 90 uyulmuş gruba göre hastanede kalış süresi birkaç gün uzamış, komplikasyonlar % 100 artmıştır. Metabolizmanın direk ya da indirek etkilendiğini gösteren bunun gibi ciddi bilimsel kanıtları olan bir çok çalışma vardır. Kısaca metabolik stabilite ve homeostazisin sürdürülmesi iyileşme için kritik öneme sahiptir ve bu hedefe ulaşmada nutrisyon anahtar rol oynamaktadır.



Şekil 3. Metabolik kontrol için mültimodal yaklaşımı kullanarak majör kolorektal cerrahi sonrası glukoz. Preoperatif karbohidrat ile birlikte midtorasik epidural analjezinin kombine edilmesi ile, postoperatif dönemde tam enteral beslenme (mavi çizgi) ya da hipokalorik glikoz uygulanmasında insüline gerek duyulmaksızın aynı düzeyde glikoz kontrolü sağlanır.

6.Özet

Bu modülde cerrahi strese metabolik cevabı ve bu durumun sonuçlara etkisini anlatmaktadır. Bu ayrıca anabolizmayı destekleyen ve postoperatif beslenme için metabolik durumu sağlayarak cerrahi sonrası daha hızlı iyileşmeyi sağlayan tedaviler için önerileri de içermektedir.

Kaynaklar

1. Thorell, A., J. Nygren, and O. Ljungqvist, *Insulin resistance: a marker of surgical stress*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1999. 2(1): p. 69-78.
2. Brandi, L.S., et al., *Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment*. Clin Sci (Lond), 1990. 79(5): p. 443-50.
3. Sato, H., et al., *The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. 95(9): p. 4338-44.
4. Gustafsson, U.O., et al., *Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery*. British Journal of Surgery, 2009. 96(11): p. 1358-1364.
5. Kiran, R.P., et al., *The clinical significance of an elevated postoperative glucose value in nondiabetic patients after colorectal surgery: evidence for the need for tight glucose control?* Ann Surg, 2013. 258(4): p. 599-604; discussion 604-5.
6. Brownlee, M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005. 54(6): p. 1615-25.
7. Witas, A., et al., *Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery*. Clin Nutr, 2009. 28(3): p. 291-8.
8. Wang, Z.G., et al., *Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery* British Journal of Surgery, 2010. 97(3): p. 327-338.
9. Witas, A., et al., *Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery*. J Clin Endocrinol Metabol, 2010. 95(7): p. 3460-9.

10. Gore, D.C., et al., *Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn- injured patients*. Crit Care Med, 2002. 30(11): p. 2438-42.
11. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1359-67.
12. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. 79(8): p. 992-1000.
13. Nygren, J. and K.S. Nair, *Differential regulation of protein dynamics in splanchnic and skeletal muscle beds by insulin and amino acids in healthy human subjects*. Diabetes, 2003. 52(6): p. 1377-85.
14. Ferrando, A.A., et al., *A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns*. Ann Surg, 1999. 229(1): p. 11-8.
15. Pierre, E.J., et al., *Effects of insulin on wound healing*. J Trauma, 1998. 44(2): p. 342- 5.
16. NICE-SUGAR Study investigators, *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med, 2009. 360(13): p. 1283-1297.
17. Ljungqvist, O., *ERAS-Enhanced Recovery After Surgery: Moving Evidence-Based Perioperative Care to Practice*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014. 38(5): p. 559-566.
18. Ljungqvist, O., *Insulin Resistance and Enhanced Recovery After Surgery: Jonathan E. Rhoads Lecture 2011*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2012. 36(4): p. 389- 398.
19. Schwegler, I., et al., *Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer*. British Journal of Surgery, 2010. 97: p. 92-97.
20. Smedley, F., et al., *Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care*. Br J Surg, 2004. 91(8): p. 983-90.
21. Doenst, T., et al., *Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. 130(4): p. 1144.
22. Gustafsson, U.O., et al., *Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. 52(7): p. 946-951.
23. Slim, K., et al., *Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery*. Annals of Surgery, 2009. 249: p. 203-209.
24. Holte, K., et al., *Physiologic effects of bowel preparation*. Dis Colon Rectum, 2004. 47(8): p. 1397-402.
25. *Fatal applications of chloroform. Section on Legal Medicine*. Edinburgh Medical and Surgical Journal, 1848. 69.
26. Maltby, J.R., *Fasting from midnight - the history behind the dogma*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. Pre-Operative Fasting, 2006. 20(3): p. 363-378.
27. Soreide, E., et al., *Pre-operative fasting guidelines: an update*. Acta Anaesthesiol Scand, 2005. 49(8): p. 1041-7.
28. Powell-Tuck, J., et al., *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients*. Journal of the Intensive Care Society, 2009. 10(1): p. 13-15.
29. Smith, I., et al., *Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. European Journal of Anaesthesiology, 2011. 28(8): p. 556-69.
30. Nygren, J., et al., *Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations*. Clinical Nutrition, 2012. 31(6): p. 801-816.
31. Gustafsson, U.O., et al., *Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations*. Clin Nutr, 2012. 31(6): p. 783-800.
32. Ljungqvist, O., *Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading*. Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology, 2009. 23: p. 401-409.
33. Svanfeldt, M., et al., *Effect of "preoperative" oral carbohydrate treatment on insulin action - a*

- randomized cross-over unblinded study in healthy subjects.* Clinical Nutrition, 2005. 24: p. 815-821.
34. Nygren, J., et al., *Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest.* Clin Sci (Lond), 1997. 93(2): p. 137-46.
 35. Soop, M., et al., *Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 280(4): p. E576-83.
 36. Soop, M., et al., *Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates endogenous glucose release 3 days after surgery.* Clin Nutr, 2004. 23(4): p. 733-41.
 37. Henriksen, M.G., et al., *Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery.* Acta Anaesthesiol Scand, 2003. 47(2): p. 191-9.
 38. Schricker, T., et al., *Anticatabolic effects of avoiding preoperative fasting by intravenous hypocaloric nutrition: a randomized clinical trial.* Ann Surg, 2008. 248(6): p. 1051-9.
 39. Svanfeldt, M., et al., *Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics.* Br J Surg, 2007. 94(11): p. 1342-50.
 40. Yuill, K.A., et al., *The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively—a randomised clinical trial.* Clin Nutr, 2005. 24(1): p. 32-7.
 41. Oldfield, G.S., P.J. Commerford, and L.H. Opie, *Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1986. 91(6): p. 874-8.
 42. Lolley, D.M., et al., *Clinical experience with preoperative myocardial nutrition management.* J Cardiovasc Surg (Torino), 1985. 26(3): p. 236-43.
 43. Breuer, J.P., et al., *Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery.* Anesth Analg, 2006. 103(5): p. 1099- 108.
 44. Smith, M.D., et al., *Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery.* Cochrane Database Syst Rev, 2014. 8: p. Cd009161.
 45. Uchida, I., et al., *Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique.* Br J Surg, 1988. 75(6): p. 557-62.
 46. Greisen, J., et al., *Acute pain induces insulin resistance in humans.* Anesthesiology, 2001. 95(3): p. 578-84.
 47. Soop, M., et al., *Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol.* Br J Surg, 2004. 91: p. 1138-1145.
 48. Gustafsson, U.O., et al., *Adherence to the Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Outcomes After Colorectal Cancer Surgery.* Archives of Surgery, 2011. 146(5): p. 571-577.
 49. Gianotti L, Biffi R, Sandini M, et al. *Preoperative Oral Carbohydrate Load Versus Placebo in Major Elective Abdominal Surgery (PROCY).* Ann Surg 2018;267:623–630.
 50. Gjessing PF, Constantin-Teodosiu D, Hagve M, et al. *Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression.* Clin Nutr 2015;34:1177–1183.