



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**AMELİYAT ÖNCESİ ORAL KARBONHİDRAT
VERİLMESİNİN AMELİYAT SONRASI
İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

Dr. Osman Serhat GÜNER

UZMANLIK TEZİ



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**AMELİYAT ÖNCESİ ORAL KARBONHİDRAT
VERİLMESİNİN AMELİYAT SONRASI
İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ**

Dr. Osman Serhat GÜNER

Danışman: Prof. Dr. Nusret KORUN

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2003

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET	iii
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	9
BULGULAR	11
TARTIŞMA VE SONUÇ	16
KAYNAKLAR	22
TEŞEKKÜR	24
ÖZGEÇMİŞ	25

ÖZET

Amaç : Bu çalışmada, ameliyat öncesi oral karbonhidrat verilmesinin ameliyat sonrası dönemde insülin direncine, hastanede kalış süresine ve metabolik yanıtı olan etkisi araştırılmıştır.

Yöntem : Etik kurul izni alındıktan sonra, elektif kolorektal cerrahi uygulanan, diabetes mellitus ve belirgin yandaş hastalığı olmayan toplam 20 olgu (grup 1: 10, grup 2: 10) prospektif randomize olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki olgular ameliyat öncesi gece boyunca açlığı takiben ameliyat edilirken, çalışma grubundaki olgulara ameliyat öncesindeki gece 800 ml. ve anestezi başlangıcından 2 saat öncesine kadar da 400 ml. olmak üzere toplam 1200 ml. (600 kcal.) izosmolar karbonhidrat solüsyonu (Nutricia Preop ® %12,5) verilmesini takiben ameliyat edildiler. Her iki grupta da ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. , 8. saat ve 2, 3, 5, 7. günlerde serum glukoz, insülin ve C-Peptit düzeyleri çalışıldı. Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemiyle insülin direnci hesaplandı. Her iki grubun insülin direnci, oral gıda alımına geçiş süreleri ve oral gıda alımdaki sorunlar, barsak sesleri, oluşan komplikasyonlar ve hastanede kalma süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular : İki grup arasında yaş,anestezi süresi ve ameliyat öncesi insülin direnci açısından fark yoktu. Çalışma grubunda morbidite ve mortalite oluşmaz iken, kontrol grubunda 1 hastada anastomoz kaçağı gelişti ve tekrar ameliyat edildi. Bir hasta evisserasyon nedeni ile tekrar ameliyat oldu. İnsülin direnci ve hastanede kalış süreleri çalışma grubunda belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.05$).

Sonuç : Ameliyat öncesi uygulanan oral karbonhidrat solüsyonu ameliyat sonrası dönemde gelişen insülin direncini önemli ölçüde azaltmış ve nekahata geçiş süresini kısaltmıştır.

Anahtar kelimeler : Oral karbonhidrat, ameliyat sonrası insülin direnci

SUMMARY

Aim : The study is designed to investigate the effect of preoperative administration of oral carbohydrates on postoperative insulin resistance, metabolic response and hospital stay .

Method : After approval of ethical committee was taken 20 patients, (group 1:10, group 2: 10) who had undergone elective colorectal surgery and who had no evidence of diabetes mellitus or concurrent systemic diseases, were evaluated in a prospective , randomized manner. Patients in control group were taken to the operating room after of the night fast before surgery, whereas , patients in study group took oral 800 mls of isoosmolar carbohydrate solution (Nutricia Preop ® %12,5) along the night before surgery and 400 ml of the same solution 2 hours before induction of anesthesia (1200 mls in total) and then were taken to the operation. Serum glucose, insulin and C-Peptide levels were measured preoperatively and on 1st and 8th hours and 2nd, 3rd, 5th and 7th days of surgery. Insulin resistance was calculated by means of HOMA (Homeostasis Model Assesment) method. Insulin resistance, time of recovery of oral food intake and intestinal motility, problems in enteral nutrition, complications and times of hospital stay of two groups were compared.

Results : There were no significant difference between two groups in age, time of anesthesia and preoperative insulin resistance. No mortality or morbidity occurred in the study group, whereas one patient in control group was reoperated for anastomotic leakage. One patient was reoperated for evissionation. Insulin resistance and time of hospital stay was significantly lower in the study group ($p < 0,05$).

Conclusion: Preoperative administration of oral carbohydrate solution significantly decreases postoperative insulin resistance and time of recovery.

Keywords : Oral carbohydrate, postoperative insulin resistance

GİRİŞ

Elektif cerrahi geleneksel olarak hastalar gece boyunca aç bırakıldıktan sonra gerçekleştirilir. Rutin olarak gece yarısından operasyona kadar katı ve sıvı gıda alımına izin verilmemesi anlamına gelen ' nil per os ' uygulanmaktadır. Bu kuralın uygulanma amacı, pulmoner aspirasyon riskinin azaltılmasıdır. Bu rutin, ilk olarak 1848' de genç bir kızın bu komplikasyon nedeni ile ölmesinden sonra konulmuştur. Olay genel anesteziyi takiben olduğu bildirilen ilk ölümdür. İlginçtir ki; aynı yüzyılda daha sonra, ameliyat öncesi hastayı daha iyi hazırlamanın bir yolunun ameliyattan birkaç saat önce hastanın bir fincan çay veya et suyu içmesine izin verilmesinin olduğu öne sürülmüştür(1). Böylece, cerrahiden önce açlık fikri aslında çok uzun zaman önce sorgulanmıştır. Gece boyunca açlık durumu cerrahi işlemin stresine ek bir metabolik stres teşkil etmektedir.

Açlıkta Enerji Metabolizmasındaki Değişiklikler

Enerji vücutta karbonhidrat ,yağ, ve protein şeklinde depolanmaktadır. İstirahat halinde 70 kg. ağırlığında bir insan lipid, karbonhidrat ve proteinleri enerji kaynağı kullanarak günde ortalama 1800 kcal. enerji üretmektedir. Açlıkta organizma glukoz kaynağı olarak karaciğer glukojenini kullanıp 85 gr. glukoz sağlar. Yapısında glukoz-6-fosfataz enzimi olmadığından iskelet kası serbest glukoz sağlayamaz. Ancak iskelet kasından salınan aminoasitler , enerji kaynağı olarak kullanılırlar ve glukoneogenez ile 43 gr. / gün glukoz elde edilir. Yağ dokusunda bulunan trigliseridlerden köken alan gliserolden, glukoneogenez yolu ile 16gr. / gün glukoz sağlanır. Ayrıca yeniden sıklusa alınan glukozdan da 36gr. / gün glukoz elde edilmesiyle toplam 180 gr. / gün glukoz sentez edilmiş olur (2).

Beyin dokusu glukozu, su ve CO₂ ye kadar metabolize ederken; periferik sinir dokusu, lökosit, böbrek medullası gibi glukolitik dokular glukozu, laktat ve püruvata kadar metabolize edebilmektedir. Laktat ve püruvat kan yolu ile karaciğer ve böbreğe gelir ve yeniden glukozu dönüşürler. Bu işleme Cori siklusu adı verilmektedir. Glukoneogenez olayının tümü enerji gerektirmektedir ve bu enerji yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanmaktadır. Dolayısı ile Cori siklusu sayesinde protein yıkımı azalmaktadır (2).

Açlık sırasında ortaya çıkan ilk uyarı serum glukoz konsantrasyonundaki azalmadır. Bu durum yaklaşık 15 saatlik açlıktan sonra, glukozu bağımlı dokuların glukoz gereksiniminin artık glukojen yıkımından karşılanamadığında ortaya çıkmaktadır. Serum glukoz konsantrasyonundaki düşme, hepatik glukoneogenez ve glukojenolizi artıran hormonal değişiklikleri ortaya çıkartır. Bu olay, insülin salınımında azalma, glukagon, growth hormon (GH), katekolamin, arjinin vasopressin (AVP), ve anjiotensin II salınımında artma ile karakterizedir. Glukagon ve epinefrin, glukojenolizisi cAMP aracılığı ile artırmaktadır. Norepinefrin, anjiotensin II ise glukojenolizisi Ca⁺⁺ ve fosfatidilinositol aracılığı ile etkilemektedir. Molar düzeyde bakıldığında, bu hormonlar arasında en aktif olanı AVP' dir. Kortizol ve glukagon, glukoneogenezisi artırmaktadır. Kortizol ve epinefrin püruvat kullanımını kısıtlar. Bu olayların net sonucu, glukoz yapımındaki artıştır (2).

Açlıkta glukoz bağımlı dokuların glukoz gereksinimi, glukojenoliz ve glukoneogenezis ile sağlanmaktadır. Laktat, gliserol, aminoasitler gibi glukoneojenik ön maddeler, asıl karaciğerde, daha az olarak da böbreklerde glukoz sentezi olarak kullanılır (2).

Travmaya Metabolik Yanıt

Travmaya metabolik yanıt iki fazda incelenmektedir. Yaklaşık 50 yıl önce Cuthbertson travmadan sonra metabolizmanın " Ebb " ve " Flow " fazları kavramını ortaya koymuştur(1,2).

Ebb fazı→ Travmadan hemen sonra, istirahat halindeki enerji harcamasında azalma ile ortaya çıkmaktadır. Organizma Ebb fazında dolaşan efektif sıvı miktarını ve doku perfüzyonunu düzeltmeye çalışır. Bu çabalar sonucunda erken dönemde canlı kalmayı başarabilirse, günler haftalar sürebilen Flow fazı başlar. Ebb fazı genel bir yakıt mobilizasyonu ile karakterizedir, ortalama 24 saat sürer ve aşamalı olarak Flow fazına yükselir. Daha sonra anabolizma ve iyileşmeye dönüşecek olan, katabolizma evresi gelir. Katabolik faz sırasında enerji harcaması artmıştır ve vücut dokularında genel bir bozulma oluşur. Bu iki fazda oluşan değişiklikler, farklı substratlar, hormonlar ve mediatörlerin turnoverı ve dolaşımdaki seviyelerindeki tipik bozulmalar şeklinde yansır (2).

Flow fazı→ Kompansasyon dönemini kapsar. Bu devrede metabolizma hızı artmış, enzim düzenlemeleri glukoz yapımına yöneltilmiştir. Kompansatuar sistemler etkili olursa enerji harcaması durumu düzelir ve metabolizma, anabolizma yönüne kayar (2).

Glukoz, hipotalamik ventromedial nükleusda bulunan reseptörler aracılığı ile nöroendokrin refleksi aktive edebilen asıl substrattır. Nöroendokrin sistemdeki santral ve otonom cevapların oluşmasında en önemli substrat

glukozun düşmesidir (hipoglisemi). Plazma glukoz seviyesindeki azalma periferik, santral ve pankreasda bulunan reseptörler aracılığı ile algılanır. Hipoglisemi; Adrenokortikotropik hormon (ACTH) , GH, beta endorfin, AVP ve katekolamin salgılanmasını uyarır. Otonom sinir sistemi ve direkt pankreas hücrelerinin etkisi ile glukagon salınımı uyarılırken insülin salınımı inhibe edilir. Bireysel olarak aminoasit konsantrasyonundaki değişimler, çeşitli hormonların sekresyonunda değişiklik yaratırsa da bu etki değişiklik göstermektedir. Örneğin; arginin, insülin ve glukagon salınımı için kuvvetli bir uyarıcı iken lösin insülin salınımını uyarmakla beraber glukagon salınımını etkilememektedir. Hormonal salgıların aminoasitler tarafından uyarımını kısmen de olsa hücre yüzeyindeki reseptörlerle ilgilidir. Aminoasitlerin birçoğu, bazı nörotransmitterlerin ve hormonal bileşiklerin ana maddeleri olmaları ile ayrıca nöroendokrin yanıtta önemli rol oynamaktadırlar (2-3) .

İnsülin ve Travmadan Sonra İnsülin Direnci

İnsülin direnci ; periferik dokularda glukoz uptake' inin sağlanmasında insülinin kısmi yetersizliği şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yetersizlik ; moleküler hücre içi ve doku seviyesinde pek çok nedene bağlı olarak , ortaya çıkabilmekle birlikte, nadiren insülin molekülündeki defekten de kaynaklanabilmektedir (3). Bu durum normal ya da artmış glukoz seviyesi olan hastalarda pankreastan insülin salınımı artışı ile kompanse edilmeye çalışılmaktadır.

1987'de Hollenbeck ve Reaven ,nonobez ve gukoz toleransı normal olan sağlıklı bireylerin yaklaşık %25 'inde glukoz tolerans bozukluğu olan kişilerle karşılaştırılabilir düzeylerde insülin direnci olduğunu saptamışlardır (4). Daha sonraki çalışmalarda , insülin direncinin diabet, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, hipertiroidizm, Cushing sendromu, akromegali, travma, yanıklar, stres gibi bir grup hastalığa ikincil bir durum olmasının yanı sıra

sağlıklı olarak kabul edilen popülasyonun bir bölümünde de bulunabileceği gösterilmiştir (5).

İnsülin direncinin genetik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, reseptör ve postreseptör düzeyinde bazı eksiklikler üzerinde durulmaktadır. Bir teoriye göre, genel popülasyonda insülin direnci için endemik olarak genler bulunmakta, ancak çoğu kişide bu genin fenotipik ekspresyonu belirsiz kalmaktadır (5).

Pankreasın beta adacık hücrelerinden insülin sentezi, depolanması ve salgılanmasının kontrolü, bazı hormonların etkisi, kanda dolaşan glukoz, aminoasitler, yağ asitleri gibi bazı substratların konsantrasyonu ve otonom sinir sisteminin aktivitesi ile olmaktadır. Kanda glukoz, aminoasit, serbest yağ asitleri ve keton cisimciklerinin artması insülin salınımını uyarmaktadır. Fizyolojik şartlarda insülin salgılanmasındaki en önemli faktör kan glukoz konsantrasyonudur (2).

Travmadan hemen sonra nöral ve humoral mekanizmalar ile glukozun insülin sekresyonu üzerine olan etkisinde değişiklikler ortaya çıkar ve " insülin direnci " de denilen bu mekanizmalar ile glukozun etkisi engellenir. Stress sonucu ortaya çıkan hiperglisemi, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve plazma epinefrin düzeyinin artması sonucu insülin salınımının azalması ile oluşmaktadır. İlave olarak, glukagon, somatostatin, beta endorfin, IL 1, beta adacık hücrelerini etkileyerek insülin salınımını azaltır. Kortizol, östrojen ve progesteron ise insülinin periferik etkilerini engellemektedir. İnsülin günümüzde bilinen anabolik hormonların en önemlisidir. Özellikle açlıkta, insülinin, karaciğer, yağ dokusu, ve iskelet kasında karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. İnsülin hücre zarında glukoz transportunu uyararak hücre içine glukoz girişini ve glukoneogenezis, glukolizi arttırarak, karaciğerde ise glukoneogenezisi azaltarak karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir. Lipit metabolizmasını ise lipit sentezini arttırıp yıkımını azaltmak şeklinde etkilemektedir. İnsülin

protein sentezini arttırmaktadır. Bunu, periferal dokuda aminoasit oksidasyonunu ve glukoneogenezisi azaltıp, aminoasitlerin karaciğere naklini arttırarak gerçekleştirmektedir. Glukoz metabolizması anlamında insülin, insüline duyarlı dokularda glukoz uptake' ini stimule eder ve özellikle karaciğerde endojen glukoz üretimini baskılar (2,5).

Travmadan sonra insülinin, glukoz metabolizması üzerindeki etkilerine karşı bir direnç geliştiği oldukça iyi bir şekilde ortaya konmuştur(6). Ek olarak, travmadan sonra gliserol ve serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyeleri ve lipid oksidasyonundaki artışa dair bulgular, insülinin anti-lipolitik etkisinde bir azalmaya işaret etmektedir. Travma ile meydana gelen yaralanma sonrasındaki Flow fazı sırasında insülin direncinin, artan nitrojen kayıpları ile sıkı bağlantılı olarak oluştuğu gösterilmiştir (6,7).

Nitrojen kaybının çoğunluğunun kaynağı olan iskelet kası üzerinde, insülinin protein sentezi üzerindeki etkisi çok az veya hiç olmadığından travmanın aynı zamanda insülinin protein yıkımı üzerindeki inhibitör etkisine karşı sensitiviteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Travmaya cevapta vücut metabolizmasındaki en belirgin değişiklikler, bu nedenle insülinin normal anabolik etkileri üzerindeki etkinliğinde bir azalma ile ilişkilendirilebilir (2).

Travmadan hemen sonra hipergliseminin derecesine bağlı olarak plazma insülin konsantrasyonu baskılanır. Bu olay katekolamin, kortisol ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artma sonucu, beta adacık hücrelerinin glukozu olan duyarlılığının azalması sonucu ortaya çıkar. Bu cevabın ortaya çıkabilmesi için surrenal dokusunun sağlam olması gereklidir. Flow fazında insülin konsantrasyonunun artmasına rağmen hiperglisemi devam eder (2).

Hipergliseminin kalıcı olmasının nedeni, normalde insüline duyarlı dokularda, insüline direnç oluşması sonucu glukoz kullanımındaki azalmadır. Travma sonrası dönemde, dokuların insüline direncinde meydana gelen postreseptör intrasellüler bir defekt sorumlu tutulabilir (2).

Son dönemde izoosmolar karbonhidrattan zengin içeceğin, mide boşalmasının içecek alımından 120 dakika sonra tamamlandığı gösterilmiştir (8). Bu karbonhidrat yüklemesi ile normal bir öğünden sonraki serum insülin seviyeleri sağlanmaktadır(9). Bu nedenle, bu içecek cerrahiden önce metabolizmayı değiştirebilecek nütrisyonel bir tedavi olma potansiyeline sahiptir.

İnsülin Direncinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

İnsülin direnç ve sekresyonunu belirlemeye yönelik hiperinsülinemik öglisemik klemp, insülin supresyon testi, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi gibi testler geliştirilmişse de bu testler pahalı olmaları ve uygulamadaki zorlukları nedeniyle hastalardan sınırlı oranda kabul gören yöntemlerdir. Bunun yanı sıra sık örneklemeli intravenöz glukoz testi dışındakiler insülin sekresyonu konusunda bilgi verememektedirler (5,10).

Hastanın açlık plazma insülin ve glukoz konsantrasyonlarından insülin direnci ve β hücre fonksiyon yetersizliğinin saptandığı bu model Homeostasis Model Assesment (HOMA) olarak isimlendirilir. HOMA ilk defa 1985' de Matthews ve ark. tarafından tarif edilmiştir(11). Fizyolojik dozlarda verilen glukozu, bireyin endojen insülin sekresyon yanıtını değerlendirmek için kullanılan hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğine alternatif olarak kullanılır. HOMA ile elde edilen veriler diğer yöntemlerle elde edilen veriler ile korelasyon gösterir(5).

HOMA metodunda 10 saat açlığı takiben 0., 5. ve 10. dakikalarda serum glukoz ve insülin düzeylerinin ölçümü için üç kez kan örneği alınır.

Örneklerden elde edilen değerlerin matematiksel işlemlerde kullanılmak üzere ortalamaları alınarak, serum glukoz değeri mmol/L , insülin değeri ise $\mu\text{U/L}$ birimine çevrilir. Elde edilen veriler insülin direnci ve β hücre fonksiyonu ölçümü için hazırlanmış olan formüllere konarak sonuçlar elde edilir (5,11).

$$\text{İnsülin direnci} = \frac{\text{Açlık insülin}(\mu\text{U/L}) \times \text{Açlık glukoz (mmol/L)}}{22,5}$$

HOMA yöntemi uygulama kolaylığı, elde edilen sonuçların güvenilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle insülin direncinin ölçümünde kullanılan diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç

-Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde Temmuz 2001-Ekim 2002 tarihleri arasında elektif kolorektal cerrahi uygulanan diabetes mellitus ve belirgin yandaş hastalığı olmayan 20 olgu

-200 ml %12,5 izosmolar karbonhidrat solüsyonu (Preop ® NutriciaComp.)

-No:18 anjioket (Braun Comp. ®)

-Heparin (Nevparin ® - Mustafa Nevzat İlaç Sanayi)

Yöntem

Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı ve tüm prosedürün nedeni, seyri ve riskleri hakkında tam açıklama yapıldıktan sonra ,çalışmaya girmeden önce olgular tarafından bilgilendirme onayları verildi.

Çalışma randomize ve prospektif olarak tasarlandı.

Olgular kontrol grup (Aç grup) ve çalışma grubu (İçecek grubu) olarak ikiye ayrıldı.

Olguların ameliyat öncesi ve sonrası bakımları standartize edildi.

Tüm olgular aynı cerrahi ekip tarafından standart cerrahi teknikler kullanılarak ameliyat edildi.

Her iki grupta olgulara ameliyat öncesi dönemde, 90 ml. fleet soda içirilerek barsak hazırlığı yapıldı.

İnsülin direnci HOMA(Homeostasis Model Assesment) yöntemiyle hesaplandı. HOMA yönteminde ölçümde elde edilen insülin düzeyi formülde kullanılarak anlık veriler değerlendirilmiş oldu.

Tüm kan örnekleri periferik venden takılan No : 18 anjioketten alındı.

Olgulardan ameliyat öncesi , ameliyat sonrası 1. , 8. saat ve ameliyat sonrası 2, 3, 5, 7. günlerde kan örneği alınarak serum glukoz, insülin, C-Peptit düzeyleri ölçüldü. Tüm ölçümlerden 10 saat öncesine kadar hastalara ekzojen glukoz verilmedi. Ölçümlerin öncesinde hastalara ½ normal saline infüzyonu yapıldı.

Çalışma grubundaki olgularda karbonhidrat veriminden sonra glukoz , insülin ve C- Peptit ölçümü için kan örneği alındı.

Kontrol grubundaki olgular rutin olarak gece boyunca açlığı takiben ameliyat edildi.

Çalışma grubundaki olgulara ameliyat öncesi gece 800 ml. ve anestezinin başlamasından 120 dakika öncesine kadar 200 ml. (toplam 600kcal.) %12,5 izosmolar karbonhidrat solusyonu (Nutricia Preop ®) içirilerek ameliyata alındı.

Tüm olgularda ameliyat süresi, anestezi indüksiyonu, ameliyat süresince ve sonrasında gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Tüm olgular ameliyat sonrası dönemde barsak sesleri, oral gıda alımına geçiş zamanı, oral gıda alımında karşılaşılan sorunlar açısından takip edildi.

Hastanede kalma süreleri kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı uygulama laboratuvarlarında yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda " Mann-Whitney U " testi, grup içi karşılaştırmalarda ise " Wilcoxon-Ranks " testi kullanıldı. " $p < 0.05$ " değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grupta da; olguların demografik verileri, beden kitle indeksleri (BMI), ameliyat süresi ve tipleri benzerdi (Tablo-1,Tablo-2) ($p>0.05$) .

Tablo-1 Demografik veriler

	GRUP A (n=10)	GRUP İ (n=10)
Yaş (yıl)	53,6±11.89	59.20±11.14
Cinsiyet (E/K)	6/4	6/4
BMI (kg/m²)	23,4±3,83	24,1±2,37
Ope.süre (dk)	150.5±25.10	136.5±20.14

Grup A: Aç grup

Grup İ : İçecek grubu

* Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

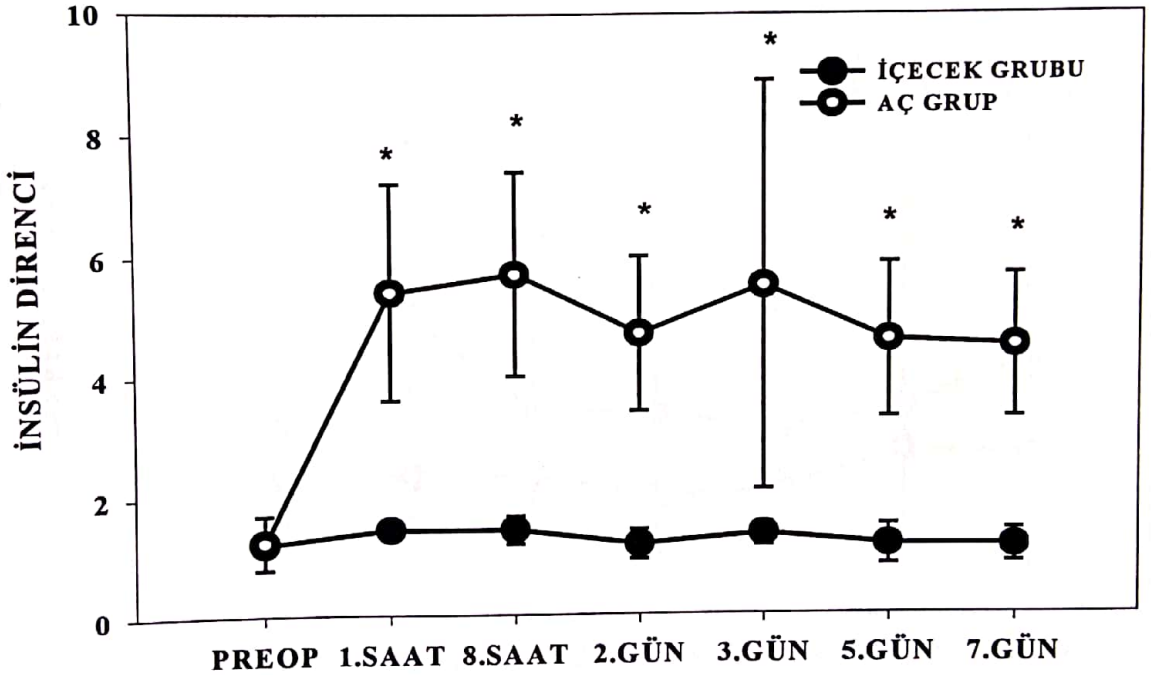
İçecek alımı ve cerrahinin başlaması arasındaki süre hiçbir olguda 150 dakikayı geçmedi. Ameliyatın hemen başlangıcında takılan nazogastrik sonda ile aspirasyonda midede rezidü kalmadığını gözlemledik.

Tablo-2 Olgularda yapılan ameliyatlar

	GRUP A (n=10)	GRUP İ (n=10)
Sağ kolektomi	2	2
Sol kolektomi	1	1
Total kolektomi	1	--
Anterior rezeksiyon	1	1
Low anterior rezeksiyon	2	4
Abdominoperineal rezeksiyon(APR)	3	1
Hartman kapatılması	--	1

Hiçbir olguda anesteziye bağlı komplikasyon görülmedi. Aç grupta sağ kolektomi uygulanan bir olgu ameliyat sonrası 6. gün anastomoz kaçağı nedeniyle tekrar ameliyat edilip ileostomi-müköz fistül oluşturuldu. Yine aç grupta; APR uygulanan bir olguda da evisserasyon gelişti ve bu olgu ameliyat sonrası 28. günde solunum problemleri nedeniyle ex oldu.

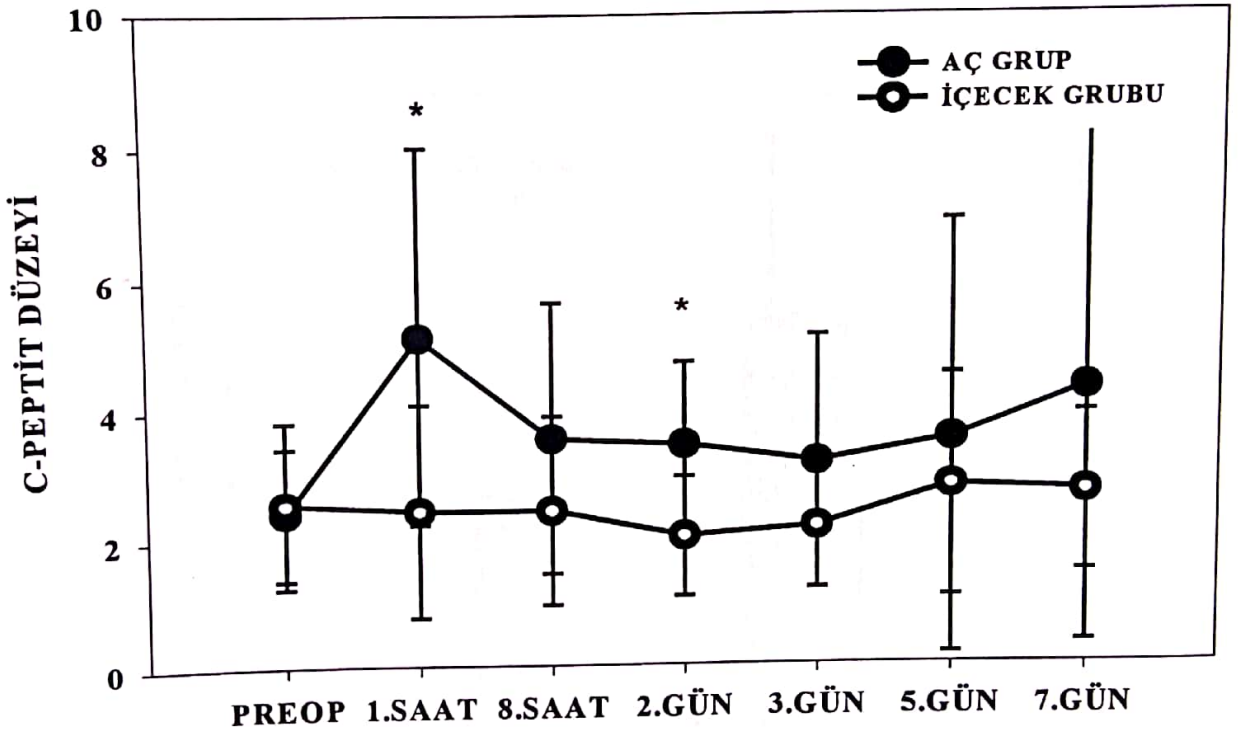
Her iki grupta ameliyat öncesi dönemde ölçülen insülin direnci benzerdi ($p>0.05$). Ameliyat sonrası dönemde ölçülen bütün insülin direnç değerleri içecek grubunda anlamlı olarak azalmış bulundu (Şekil 1.) ($p<0,05$).



* $p < 0,05$

Şekil - 1 Her iki grup İnsülin Direnci değerleri

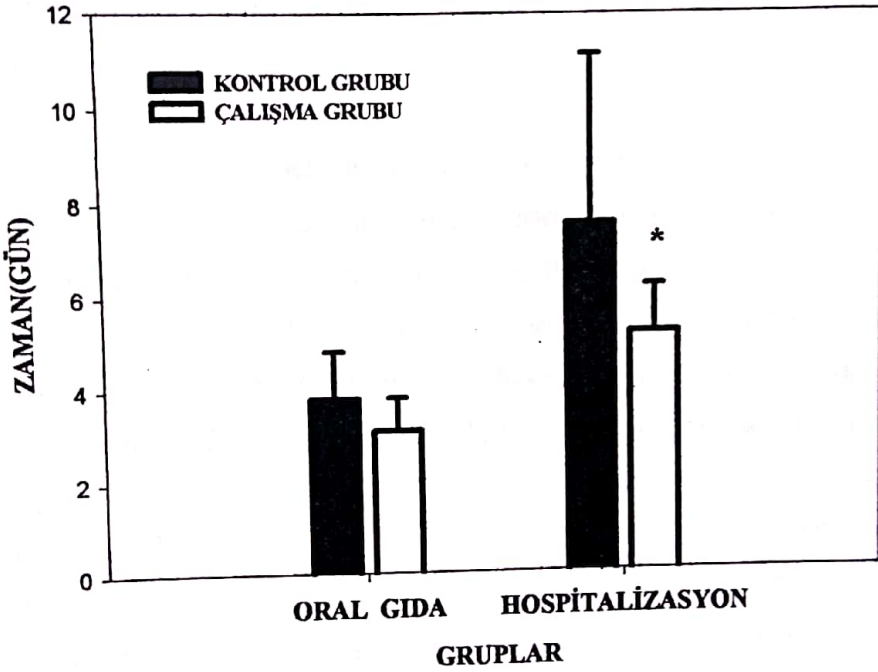
C-peptit düzeylerinde ise; her iki grup arasında ameliyat öncesi dönemde sonuçlar benzerdi ($p>0,05$). Ameliyat sonrası dönemde sadece 1. saat ve 2. günde yapılan ölçümlerde içecek grubunda azalma yönünde anlamlı fark saptanırken, diğeri yapılan ölçümlerde istatistiksel fark yoktu (Şekil 2).



* $p < 0,05$

Şekil - 2 Olgularda C- Peptit değeri dağılımı

İçecek grubunda oral gıda alımına geçiş zamanı daha erken olma eğilimindeydi. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İçecek grubunda hastanede kalım süresi aç gruba göre anlamlı olarak kısalmış bulundu ($p<0,05$) (şekil-3) .



* $p<0,05$

Şekil – 3 Hastanede kalım süresi ve Oral gıda alımına geçiş süresi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ameliyat öncesi karbonhidrat tedavisi kavramının arkasındaki hipotez aç bırakılmış hastaya kıyasla, beslenmiş hastada cerrahi uygulandığında, cerrahi travmaya daha az stresli bir cevap oluşacağıdır. İnsülin, günümüzde açlık durumundan, beslenme durumuna geçişin en önemli parametresi gibi görünmektedir. Gece boyunca açlık durumu rutin karbonhidrat rezervlerini tüketmekte ve metabolizmayı gün içindeki normal "beslenmiş durumundan" farklı olacak şekilde değiştirmektedir. Çalışmalarda ameliyat sonrası insülin direnci gelişiminin, ameliyat sonrası metabolik yanıtta anahtar bir faktör olabileceği gösterilmiştir(12).

Bu çalışmada ameliyat öncesi dönemde oral yoldan verilen karbonhidrat içeceğinin ameliyat sonrası dönemde insülin direnci üzerine olan etkisi araştırıldı. Cerrahiden sonraki insülin direncini minimize etmeyi amaçlayan yeni bir yaklaşım sunulmaktadır ve elektif cerrahi hastasına açlık yerine uygun miktarda karbonhidrat verilmesinin ameliyat sonrası insülin direncini azaltabileceği öne sürülmektedir. Cerrahiden sonraki insülin direnci gelişimi için en önemli mediatörlerin hangileri olduğu netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte elektif cerrahiden sonra beraberinde stress hormonları artışı olmaksızın belirgin insülin direnci gelişebilir. İnsülin direncinin esas bölgeleri, glukoz transport sisteminin yer aldığı muhtemelen iskelet kasını içeren karaciğer dışı dokulardır(12).

Yapılan çalışmalarda elektif abdominal cerrahiden önce karbonhidrat infüzyonunun, ameliyat sonrası insülin sensitivitesini iyileştirdiği gösterilmiştir(13). Bizim çalışmamız ile bu savın, cerrahiden kısa bir süre önce verilen oral karbonhidrat içeceği ile de gerçekleştirilebileceği gösterildi. Ayrıca, karbonhidrat içeceğinin anestezinin başlamasından 120 dakika öncesine kadar uygulanmasının da mümkün olduğu gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan gruplar yaş, cins ve vücut kompozisyonu anlamında benzerdi. İnsülin direnci HOMA yöntemiyle saptandı. HOMA yöntemi tıpkı insülin direncinin saptanabildiği geleneksel klemp tekniği gibi tüm vücut insülin direncinin ölçülmesini sağlar(5). Hem karaciğer, hem de periferel dokular (başlıca iskelet kası ve yağ dokusu) bu değişikliklere katkıda bulunabilir. Stabil glukoz izotoplarının kullanıldığı izleme tekniklerinin bu metod ile kombine edilerek yapılan çalışmalarda , iç organlara ait dokuların minör rol oynadığı, insülin direncinde periferik dokuların önemli rol oynadığı gösterilmiştir. İskelet kasında, spesifik intrasellüler glukoz taşıyan proteinler (GLUT4) postoperatif insülin direncinin gelişiminde yer alıyor gibi görünmektedir (14,15).

Ameliyat öncesi karbonhidrat tedavisi ancak iki kriter sağlandığında klinik yaklaşımda uygulanabilir. İlk olarak içecek mideyi güvenli olacak sürede hızlı geçmelidir. İkinci olarak da; içeceğin alımı istenilen metabolizma değişikliğini sağlayacak endojen insülin cevabını tetiklemelidir. Sağlıklı gönüllülerde ve cerrahi aday hastalarda yapılan çalışmalarda bu içeceğin 400 mililitresinin mideyi ortalama 90 dakikada geçtiğini ve normal bir öğüne eşdeğer endojen insülin cevabı oluşturabildiğini göstermiştir(12). Çalışmamızda , içeceğin mide boşalımı ile ilgili bir araştırma yapmamıza rağmen; operasyonun hemen başlangıcında takılan nazogastrik sonda ile aspirasyonda midede rezidü kalmadığını gözlemledik.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, gece boyunca aç bırakıldıktan sonra ameliyat edilen hastalara kıyasla cerrahiden kısa süre önce karbonhidrat içeceği verilmiş hastaların daha az bozulmuş ameliyat sonrası insülin sensitivitesi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Endojen glukoz üretimi ölçümlerinin yapıldığı benzer çalışmalarda endojen glukoz üretiminin, cerrahiden karbonhidrat tedavisi dikkate alınmaksızın benzer şekilde etkilendiğini ve cerrahiden sonra tüm vücut glukoz yıkımındaki azalmanın , glukoz oksidasyonu ve non-oksidatif glukoz yıkımındaki eş zamanlı azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir(14,16). Bu da ameliyat öncesi karbonhidrat içeceği

uygulanımının, insülin sensitivitesindeki azalmayı, primer olarak periferel insülin sensitivitesindeki azalmayı engelleyerek sağladığını düşündürmektedir. Bu veriler ana defektin glukojen sentaz ve/veya glukoz transportunda olduğuna işaret etmektedir (16).

Bu kavram, insülinle stimüle erken ameliyat sonrası durumda glukoz taşıyıcılarının (GLUT-4) plazma membranına translokasyonu ve glukojen sentaz aktivitesinin daha az aktive olduğunu gösteren Thorell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ait verilerle desteklenmektedir(17). Aç bırakılmış hastalara kıyasla, karbonhidrat verilmiş hastalarda izlenen iyileştirilmiş insülin direnci, daha yüksek tüm vücut glukoz yıkımı sayesinde sağlanmaktadır. Bu, cerrahiden sonraki insülinle stimüle glukoz transportunun, ameliyat öncesi oral karbonhidrat tedavisi ile korunabileceğine işaret etmektedir.

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere dayanarak; insülinle stimüle glukoz uptake için en önemli organ olması nedeniyle, cerrahi ile indüklenmiş insülin direncinin ilgili olduğu asıl bölge olarak iskelet kasını kabul etmek oldukça anlamlıdır(1,2,18). Plazma membranından glukoz transportu, glukoz kullanımının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Glukoz transportu bir substratın membrandan transportu için taşıyıcı bir proteinin kullanıldığı enerjiye bağımlı bir proses olan kolaylaştırılmış difüzyonla gerçekleştirilir. İnsan iskelet kasında GLUT-4 en çok bulunan glukoz transporter izoformudur. İnsan iskelet kasında yapılmış çalışmalarda, glukoz uptake' inde bir azalmanın insülinle stimüle GLUT-4 translokasyonundaki bir defekt ile ilişkili olabileceğini göstermiştir(18).

Cerrahiden sonraki metabolik cevabın diğer bir mediatöründe sitokinlerdir. Yaralanma ve cerrahinin dolaşımdaki sitokin konsantrasyonundaki belirgin yükselmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan tek bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada da ameliyat sonrası 1. günde interlökin 6 (IL-6) plazma konsantrasyonları ile insülin

direncinin belirgin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (19). Ameliyat sonrası insülin direncinin regülasyonunda sitokinlerin rol oynaması olası gibi gözükmektedir.

Elektif cerrahiden sonra, operasyonun büyüklüğü ile ilişkili olarak daha fazla insülin direnci gelişir. Komplike olmayan abdominal cerrahiden 2-3 hafta sonrasına kadar devam eder. Bu metabolik bozulmanın klinik önemi, son zamanlarda yapılmış bir çalışma ile açıklanmıştır. Birkaç çalışmadan elde edilen veriler toplanmış ve bu verilerinin analizi elektif cerrahiye takiben insülin sensitivitesindeki değişikliğin derecesinin hastanede kalım süresini açıklayan bağımsız bir değişken olduğunu ortaya koymuştur(12).

Farklı genişlikteki cerrahi prosedürlere maruz kalan hastalardaki ameliyat sonrası insülin direncinde rölatif azalma karşılaştırılırken, bir cerrahi travma dozu / cevap ilişkisi olduğu açıkça görülmüştür. Çalışmamızda; operasyondan sonraki 2. gün izlenen insülin sensitivitesindeki %50' den fazla azalmanın, kalça replasmanı yapılan hastalardaki benzer bir çalışmada ölçülen değerden fazla bulunması gerçekleştirilen cerrahideki farklılıklara bağlanabilir. Zira, ameliyat sonrası insülin direncinin cerrahi travmanın genişliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir(20,21).

İnsülin direncinin kırılması cerrahi sonrası dönemde önemli bir parametredir. Bunu sağlayabilmek için, son dönemde yapılmış birkaç çalışma ile optimal ağrı engellenmesi, erken enteral nutrisyon ve mobilizasyonun da elektif kolorektal cerrahiden sonra; insülin sensitivitesini, iyileşmenin hızlanması ve hastanede kalış süresinin kısalmasını içeren ameliyat sonrası metabolizmayı iyileştirebileceği gösterilmiştir. Elektif cerrahi uygulanıp ameliyat sonrası komplikasyon gelişmeyen hastalara ait son dönem veriler, ameliyat sonrası insülin direncinin hastanede kalım süresinin bağımsız bir prediktörü olduğuna işaret etmektedir (12,15).

Glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi klasik stress hormonlarının travmaya katabolik cevaba katkıda bulunduğu daha önce de ortaya konmuştur (22).Çalışmamızda stress hormonları ölçülmemiştir. Bununla birlikte, son dönemde tekrarlanan çalışmalarda, ameliyat sonrasında bu hormonlarının seviyelerinde sadece minör değişiklikler meydana geldiği ve stress hormonları seviyelerindeki ameliyat sonrası değişiklikler arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, gece boyunca aç bırakıldıktan sonra ameliyat edilen ameliyattan önce glukoz infüzyonları verilen hastalarda yapılmış daha önceki çalışmalar plazma ve idrar da katekolaminlerde sadece minör ameliyat sonrası değişiklikler olduğunu göstermiştir (19).

Metabolik parametrelerin farklı tedavileri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, klinik sonuçlar ile ilişkileri hakkında oldukça az bilgi mevcuttur. Thorell ve arkadaşları (12), ameliyat sonrası insülin direncinin klinik sonuçlar ile ilişkili olup olmadığı test etmek için, bir dizi çalışmadaki verileri kombine etmişler ve hastanede kalım süresi ile ilişkilendirmişlerdir. Ameliyat sonrası birinci günde insülin direncinde azalma ameliyattan sonra hastanede kalım süresinin uzunluğu ile kıyaslanmış, ve ameliyat sonrası insülin direncinin derecesinin ameliyat sonrası hastanede kalım süresi ile belirgin derecede korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik.

C-Peptid insülin prekürsörü olduğu için, pankreas tarafından insülin üretimini değerlendirebilme amaçlı ölçüldü. Bulgularımızda C-Peptid düzeyinin her iki grup için anlamlı değişmediğini gördük. Yalnız ameliyat sonrası 1. saat ile ameliyat sonrası 2. günde çalışma (içecek) grubunda azalma yönünde anlamlı fark saptadık. Buradan yola çıkarak; ameliyat travması sonucu pankreas insülin yapımının azalma yönünde olduğu ve daha sonra kontrol (aç) grubu olgularla aynı ya da yakın değerlere ulaştığı görülmektedir. Bu da dolaşımdaki insülinin ameliyat öncesi verilmiş olan glukoz ile artmış olması sonucu olabilir. Bunu destekleyen literatüre

ulaşamadık. Diğer ölçümler kontrol grubu ile kıyaslandığında pankreasın standart düzeyde C-Peptid üretimi yaptığı görülmektedir.

Sonuç olarak ; elimizdeki veriler göz önüne alınarak, gece boyunca açlıktan sonra uygulanan elektif cerrahinin, ameliyat sonrası insülin direncini artırdığı sonucuna varılabilir.

Ameliyat öncesi uygulanan oral karbonhidrat solüsyonu; ameliyat sonrası dönemde gelişen insülin direncini önemli ölçüde azaltmış nekahata geçiş süresini kısaltmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Ljunqvist O, Thorell A, Nygren J. Preoperative nutrition therapy-novel developments. *Scandinavian journal of Nutrition* 2000;44:3-7
- 2) Edward L, Stephen F, Lowry, and Steve E. The Systemic Response to Injury. In: Seymour I,G.Tom, Frank C, John M (eds). *Principles Of Surgery*. 7th edition. New York: Mc Graw-Hill Comp;1999. 3-46
- 3) Lithell H. The effect of ACE inhibitors and other antihypertensive agents on insulin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 1995;5:589-591
- 4) Hollenbeck C, Reaven G M.Variations in insulin stimulated glucose uptake in healy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*.1987;64:1169-1173
- 5) Özyardımcı Ersoy C. Hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda Trandolaprilin,İnsülin Direnci, Lipit Metabolizması ve Arteriyel Kan Basıncı Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi 1999.
- 6) Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury, *Ann Surg* 1982 ;196:420-435
- 7) Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986; 24:577-599
- 8) Nygren J, Thorell A, Jacobson H, Larsson S, et al. Preoperative gastric emptying: Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995; 222:728-734
- 9) Gutniak M, Grill V, Efendic S. Effect of composition of mixed meals low versus high-carbohydrate content, on insulin,glukagon and somatostatin release in healthy humans and in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1986; 9:244-249
- 10)Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* .1997;20:1087-1092
- 11)Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor DA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-415
- 12)Thorell A, Nygren J, Ljunqvist O. İnsulin resistance – a marker surgical stress. *Curr Op Clin Nutr. Metab Care* 1999;2:69-79
- 13)Ljungqvist O, Thorell A ,Gutniak M, Haggmark R, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994;178:329-336
- 14)Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair K S, Ljunqgvist O. Site of insulin resistance after surgery:the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci* 1997;46:571-578

- 15) Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br. J. Surg* 1988; 75:557-562
- 16) Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K et al. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance *Clinical Nutrition* 1999;18:117-120
- 17) Thorell A, Nygren J, Hirshman M. F, Hayashi T et al. Surgery-induced peripheral insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999; 276:754-761
- 18) King PA, Horton ED, Hirshman MF, Horton ES. Insulin resistance in obese rat skeletal muscle is associated with a failure of glucose transporter translocation. *J Clin Invest* 1992;90:1568-1575
- 19) Thorell A, Ssen P, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr.* 1996;15: 75-79
- 20) Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endoc. Metab* 2001;280:576-583
- 21) Thorell A, Ljungqvist O, Effendic S, Gutniak M. Development of insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J. Surg.* 1993;159:593-599
- 22) Gelfand R A, Matthews D E, Bier DM, Sherwin R S. Role of counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest* 1984;74:2238-224

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nusret KORUN' a, ve yetişmemde emeği geçen Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmam sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı ve Genel Cerrahi çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren, yetişmemde büyük emekleri olan sevgili aileme, her zaman desteğini hissettiğim eşim Müge' ye çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

17. 08. 1974 tarihinde Erzurum'da doğdum. İlk öğretimim ilk dört yılına Erzurum' da devam edip sonra Bursa Cumhuriyet Lisesi' nde tamamladım. 1990 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne girdim. 1997 'de mezun olduktan sonra, 03. 06. 1998 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında ihtisas yapmaya başladım. Evliyim. Tezimi hazırlarken baba olma heyecanını yaşadım.