

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

POSTOPERATİF ERKEN DÖNEMDE CERRAHİ
TRAVMA, OKSİDATİF STRES VE SERUM ALBUMİNİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
DR. TOLGA ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.ATILLA ENGİN

ANKARA – 2006

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|--------------|
| GİRİŞ..... | 3-5 |
| GENEL BİLGİLER..... | 4-19 |
| Travmada “hormon-sellüler reseptör etkileşimi..... | 5-6 |
| “Ebb” fazda cerrahi travmaya sitokin cevabı..... | 7-9 |
| “Ebb” fazda cerrahi travmaya hormonal cevap..... | 9-13 |
| “Ebb” fazda cerrahi travmaya metabolik cevap..... | 13-15 |
| “Ebb” fazda postoperatif oksidatif stres..... | 15-17 |
| “Ebb” fazda postoperatif oksidatif stresin klinik belirtileri..... | 17-19 |
| HASTALAR VE YÖNTEM..... | 20-22 |
| BULGULAR..... | 22-25 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 25-31 |
| ÖZET..... | 32-33 |
| KAYNAKLAR..... | 34-50 |

Postoperatif Erken Dönemde Cerrahi Travma, Oksidatif Stres ve Serum

Albumini Arasındaki İlişki

GİRİŞ

Nöral, immün ve endokrin sistemlerin sinyal moleküllerinin tanımlanmasından sonra, bu farklı sistemlerin travma karşısında tek ve integre bir direnç mekanizmasının komponentleri olarak görev aldıkları anlaşılmıştır. (2, 8, 128). Posttravmatik dönemde lenfoid, endokrin ve nöral dokularda meydana gelen immün ve nöroendokrin mediatörler; immün, endokrin veya nöral hücreler tarafından eksprese edilen sitokin, hormon, nörotransmitter ve nöropeptid reseptörleri aracılığı ile bu dokuları etkilemektedir (15). Modern tıp uygulamaları arasında elektif cerrahi girişimler, en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Cerrahi travmaya sebep olan bu yöntem, konakçıda az veya çok nöral, hormonal veya metabolik cevabın meydana gelmesine yol açmaktadır. David Cuthbertson, yaklaşık 65 yıl önce posttravmatik dönemi, metabolik olarak; erken (“ebb phase”) veya hipometabolik ve hipermetabolik olmak üzere iki ayrı faza ayırmıştır (6, 7). Ebb faz genel bir enerji mobilizasyonu ile karakterize olup yaklaşık 24 saat sürer (21, 7). Hipermetabolik faz ise travma sonrası ilk 24 saattan sonra başlayarak, travmanın şiddetine göre 2-8 haftalık bir süre alır (21) ve katabolik bir dönemden sonra anabolik bir evre ve daha sonra da iyileşme dönemi ile sonuçlanmaktadır (21, 7). Hipermetabolik fazla ilgili çok ayrıntılı çalışmalar yapılmış olmasına karşın ebb fazla ilgili bilgiler son derece kısıtlıdır.

Fizyolojik koşullarda, nöral, immün ve endokrin fonksiyonlar dengededir. Ancak posttravmatik dönemde bu fonksiyonlardan biri, diğerleri ile ilişkili olarak patolojik bir karakter kazanabilir. Travmaya, öncelikle nöral sistem cevap verir, daha sonra

immün ve endokrin cevaplar gelişmektedir (4, 5). Fiziopatolojik olarak; posttravmatik lokal inflamatuvar cevabın başlıca üç evresinden birincisi, ebb faz olarak da bilinen erken veya nöral evre olup; bu dönemde önce vazokonstrüksiyon, daha sonra vazodilatasyon görülür (43, 82). Bu evrede reperfüzyon hasarı ve endotelial permeabilitenin artışına bağlı eksudasyon meydana gelir (86). İmmün veya intermediyet evre olarak adlandırılan ikinci dönemde koagülasyon ve fagositozisle birlikte lökodiapedezis meydana gelmektedir (82, 1, 151, 146, 41). Üçüncü evre ise, geç faz olup anjiyogenezis, doku rejenerasyonu veya yara iyileşmesini kapsar (41, 55, 27, 85). Ebb fazdaki vazokonstrüksiyon ve bunu takiben meydana gelen vazodilatasyon erken bir iskemi-reperfüzyona sebep olmaktadır. Ancak, reperfüzyonu sağlayan vazodilatasyonun etkisi inflamatuvar cevap esnasında giderek azalır. İskeminin önemli bir sonucu, sellüler iyonik homeostasisin kaybına bağlı sellüler ödemdir. Sellüler ödem, oksidatif stres, hidrolaz aktivasyonu, mitokondrial disfonksiyon, ATP azalması ve asidoza sebep olur. Travma sonrası vazokonstrüksiyon sebebi ile iskemik olan dokuda biriken süperoksid anyonlar, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksidin de içinde bulunduğu reaktif oksijen radikalleri (ROS), vazodilatasyonu takiben, reperfüzyon hasarına yol açar (91, 69). İskemi esnasında ortadan kalkan transmembran iyon konsantrasyon farkı, kalsiyumun sitozolik konsantrasyonunun artması ile sonuçlanır. Bu da, xantine dehidrogenazı, xantin oksidaza irreversibl olarak dönüştüren bir proteazı aktive eder. Aynı anda, sellüler ATP, hipoxantine katabolize olur ve hipoxantin birikir. Vazodilatasyonla birlikte başlayan reperfüzyon esnasında, sisteme tekrar giren oksijen, hipoxantin ve xantin oksidaz üzerinden de sitotoksik süperoksid radikaller ve hidrojen peroksid meydana getirmektedir (91, 69). Ancak, elektif cerrahi travmadan sonra ebb fazda

oksidatif stres ve antioksidan kapasite konusunda kaynaklardan elde edilen bilgiler çelişkili ve yetersizdir (99, 90, 134).

Bu çalışmanın amacı; elektif major cerrahi girişim yapılan hastalarda ebb fazda cerrahi travmanın meydana getirdiği oksidatif stresin, vücut sıvılarındaki antioksidan kapasitenin en büyük bölümünü oluşturan albumin üzerine etkisini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Travmada “hormon-sellüler reseptör” etkilişimi

Travmaya endokrin cevapta, hasarlı dokudan salınan mediatörlerle, nöral uyarı ve olası intravasküler volüm eksikliğine bağlı baroreseptör uyarısı, hormonal yolu aktive eder. Bu uyarılara cevap olarak; primer hipotalamopitüiter kontrol altında ve primer otonom sinir sistemi kontrolü altında olan iki ayrı grup hormon serbestleşmektedir. Sellüler seviyede hormon aracılı cevap; hormon-reseptör etkileşimi ve daha sonraki postreseptör aktiviteyi kapsamaktadır (142). Hedef hücre, spesifik reseptörleri aracılığı ile hormonu tanır ve selektif olarak o hormona bağlanır. Hormonun reseptör tarafından tanınması ve o reseptöre bağlanması, hormonun etkisini ortaya koyan bir seri intrasellüler olaylar zincirini başlatır. Hücrenin, hormona spesifik reseptör sayısı, hücrenin, hormona verdiği cevabı belirleyen faktördür. Hormon düzeyi, sellüler gelişimin evresi ve hücrenin genotipi, hücre reseptör sayısını etkiler. Hücrelerde, nükleer reseptörler, tiroid hormon reseptörleri, steroid hormon reseptörleri, hücre yüzey reseptörleri, insülin reseptörleri ve gelişme hormonu reseptörleri olmak üzere altı farklı reseptör tanımlanmıştır. Bütün steroid hormonlar için farklı genlerle kodlanmış reseptörler vardır. Her steroid hormon için ise, tek bir gende kodlanmış bir tek fonksiyonel reseptör proteini bulunmaktadır. Örneğin: kortizol, plazma transport proteininden ayrıldıktan sonra plazma membranından hücre içine difüzyonla girer ve

sitoplazmada bulunan reseptör proteinine bağlanır. Reseptör, hormon yokluğunda fonksiyonel durumunu muhafaza etmek için stres proteinleri veya “heat shock protein” (HSP) lere bağlanırlar. Travmadan sonraki ilk 24 saat içinde intrasellüler glukokortikoid reseptörleri, stres proteinleri ve “heat shock protein” (HSP) lere bağlanarak aktif durumda muhafaza edilirler. Hormon, reseptöre bağlandığında, stres proteinleri ve HSP’lerin reseptörlerden ayrılması, reseptör-hormon kompleksinin aktive olarak nukleusa taşınmasını sağlar. Olay, gen transkripsiyonu, mRNA oluşumu ve hücre fonksiyonlarında değişikliğe sebep olan yeni düzenleyici proteinlerin sentezi ile sonuçlanır (144, 3, 30, 16). Steroid hormonların etki mekanizmasında rol oynayan diğer bir transkripsiyon faktörü de intrasellüler ikinci aracı olan cyclic 3’-5’-adenosine monophosphate (cAMP) dir. Stimülatör hormonlarla reseptörlerin uyarılması, hücre membranı aracılığı ile adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bu da, adenosine triphosphate (ATP) dan cAMP’ye dönüşümü katalize etmektedir (133). cAMP çeşitli intrasellüler protein kinazları aktive eder. Epinefrin, norepinefrin ve glukagon gibi hormonal aminler ve peptid hormonlar hücre membranının lipid matriksini geçemediğinden hedef hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağımlıdır. Bu hormonlar etkilerini, intrasellüler postreseptör yollarla, G-protein bağımlı reseptörler üzerinden cAMP sistemini veya phosphatidinositol- Ca^{+2} yolunu kullanarak gösterirler (16). İnsülin ise, etkisini, cAMP dışında ve bazı enzimlerin intrasellüler fosforilasyonunu değiştirerek gösterir. Ancak, bunun için tirozin kinaz aktivitesi ile hücre yüzey reseptörlerine spesifik bağlanmaya gerek vardır. İnsülin reseptörü bir transmembran heterotetramerdir. Kromozom 19 üzerindeki tek bir genle eksprese edilir. (16).

“Ebb” fazda cerrahi travmaya sitokin cevabı

Organizmada intermedier metabolik yollar; substrat temini, sellüler redoks potansiyeli ve sellüler enerji temini gibi lokal kontrol mekanizmaları ile düzenlenmektedir. Bu kontrolün integrasyonu, nöroendokrin sistemle sağlanır. Bu refleks fizyolojik iletim ağı, homeostasisdeki değişiklikleri periferik ve santral reseptörler aracılığı ile algılar. Reseptörler algıladıkları bilgileri, afferent sinyallerin yorumlandığı santral sinir sistemine transfer ederler. Sonuçta, homeostasisdeki değişiklikleri düzeltme amaçlı çok sayıda nöroendokrin mediyatör inhibe olur veya serbestleşir.

Ebb fazda iskemi-reperfüzyona bağlı olarak endotelial permeabilitede artma meydana gelir. Kapiller sızma, ROS ve perivasküler hücrelerden histamin, eikosanoid ve triptazların serbestleşmesi sonucudur (106). Ayrıca kinin, trombin ve kompleman sisteminin de etkisi vardır (96). İskemi sonucu meydana gelen sellüler ödem, kapiller sızma ile interstisiel ödeme dönüşür. Sellüler hidrasyon, hücre fonksiyonları ve oksidatif stres için önemli bir faktördür. Enerji substratları ve hormonlar, hücre metabolizması ve gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini hücre volümünün modifikasyonu sureti ile gösterirler. Ebb fazda intrasellüler sinyal iletimi hücre hidrasyonundaki değişikliklerle aktive olur (71).

Major cerrahi girişimlerin hastaların bağışıklık sisteminde meydana getirdiği baskılanma postoperatif komplikasyonların önemli sebeplerinden biridir (119, 110, 62). Postoperatif sellüler bağışıklıkta Th1 tipde cevap ve tip1/tip2 sitokin sekresyonunda ise Th2 tipde bir cevap söz konusudur. Cerrahi travma ile uyarılan sistemik sitokin cevabı, bağışıklık sisteminde değişikliklere sebep olmaktadır (155). Major cerrahi travmanın ebb fazında, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 serbestleşmesinde artma, nötrofil aktivasyonu ve mikrovasküler adherens, polimorfonükleer hücrelerin

ve makrofajların oksidatif aktivitesinde artma ile karakterize bir hiperinflamatuvar cevap gelişir (94). Postoperatif erken dönemde ortaya çıkan bu kontrolsüz hiperinflamasyon ve hücre aracılı immünoşüpresyon, postoperatif immün disfonksiyonun gelişmesinde en önemli faktördür (94). Ayrıca, yoğun ve devamlı IL-6 serbestleşmesi akut faz cevabını indükler. Bu uyarı, monosit deaktivasyonu ve monositik TNF-alfa sentezinin azalması, buna karşılık Th2 sitokinlerinin sentezinde artma ile sonuçlanır (46, 94). Major ve minör cerrahi girişimler arasında plazma IL-6 ve IL-10 düzeyleri bakımından önemli fark bulunmaktadır (155). IL-6 düzeyinin cerrahi girişimden bir saat sonra yükselerek dört saat içinde maksimum seviyeye geldiği (75), IL-1ra düzeyinin ise, insizyondan 4 saat sonra yükseldiği gösterilmiştir (24). Major cerrahi girişimlerden sonra organ disfonksiyonunun etyolojisinde nötrofiller tarafından sentezlenen süperoksit radikallerin katkısı göz önüne alındığında, ebb fazda IL-6 yüksekliğinin, doku hasarındaki rolü daha iyi anlaşılmaktadır (155). IL-6 düzeyinin travmaya cevapta sistemik epinefrin ve norepinefrin düzeyinden daha sensitif olduğu kabul edilmektedir (81). Cerrahi girişimlerden sonra IL-6 artışı nötrofil apoptosisini geciktirmektedir, bu da cerrahi travmadan sonraki 24 saat içinde nötrofil popülasyonunun çok artmasına sebep olur (148). Lenfosit sayısındaki azalma ise (35), cerrahi hasarın derecesi ile paralel olup bunun, cerrahi travmaya bağlı kortizol sekresyonunun artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (36). Sitokinler ve C-reaktif protein (CRP), hem konakçının immünojenik cevabında, hem de operatif travmaya cevapta somut belirleyicilerdir (93, 83, 124).

Vasküler inflamatuvar cevabın önemli bölümü nükleer faktör kappa-B sistemi (NF-k B) aracılığı ile gerçekleşmektedir. İndüklenen gen ekspresyonu ile sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri ve otokoidler sentezlenir. İnflamasyon

mediatörlerinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri arasında NF-kB en önemli rolü oynar (9, 67). İnflamasyonun başlangıcında lökositlerde NF-kB aktivasyonu proinflamatuvar gen ekspresyonu ile birlikteyken, inflamasyonun rezolüsyonu esnasında, anti-inflamatuvar gen ekspresyonu ve apoptozisin uyarılması ile beraberdir (67, 137).

Nöral evredeki vasokonstrüksiyon ve vasodilatasyondan sonra gelişen immün veya intermediyet evrede inflamasyon, interlökin-1, TNF-alfa, interferon-gamma, interlökin-12, interlökin-18, ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile ilerler ve daha sonra interlökin-4, interlökin-10, interlökin-13, interferon-alfa, TGF-beta ve antimikrobial peptidler gibi anti-inflamatuvar sitokinlerle geriler (106, 96, 137, 95, 57). Bu evrede travmaya sistemik cevap olarak salınan sitokinler veya akut faz proteinleri hem immün uyarıcı, hem de immüno-supresif etki gösterirler (73). İmmün sistemin uzun süreli ve aşırı uyarılması doku hasarına ve sonuçta çoklu organ yetmezliği ve ölüme sebep olmaktadır (68).

“Ebb” fazda cerrahi travmaya hormonal cevap

Nöroendokrin sistemin efferent kolu iki primer alandan kaynaklanır; hipotalamik-pitüiter yol ve beyin sapının otonomik bölgeleri. Travma sonucu endokrin organlar tarafından sentezlenen hormonlar ve otokoidler; kortizol ve prostaglandinler gibi yağ asidi yapısında, insülin, glukagon gibi protein yapısında, ACTH ve CRH gibi glikoprotein yapısında, vazopressin, enkefalinler gibi küçük polipeptid yapısında ve kateşolamin, serotonin gibi amin yapısında olmak üzere başlıca beş grupta yer almaktadır. Bunlardan cerrahi travmaya hormonal cevapta belirleyici rol oynayanlar aşağıda tartışılmıştır.

ACTH, kortizol ve epinefrin

Herhangi bir travmaya cevap olarak serbestleşen primer hormonlar, glukokortikoidler ve kateşolaminlerdir. Travma sonucu meydana gelen nöral sinyaller, hipotalamusta paraventriküler nükleusdan “corticotropin-releasing hormone” (CRH) sentezini uyarır. CRH, hipotalamik-hipofizeal portal dolaşım ile ön hipofize gelir. CRH ön hipofizde “adrenocorticotropin” hormon (ACTH) un sentez ve serbestleşmesinde major uyarıcı olarak rol oynar. Adrenin siklazın CRH- aracılı aktivasyonu ile intrasellüler cAMP seviyesi artar ve ACTH sentez hızlanır. Dolaşımdaki glukokortikoidler negatif “feed-back” sinyalle hipotalamusta CRH mRNA transkripsiyonunu azaltırlar. Ayrıca, karaciğer tarafından sentezlenen CRH bağlayıcı proteinler de CRH aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bunlar, travmaya CRH- aracılı cevabın düzenlenmesinde endojen mekanizmalardır.

ACTH, CRH uyarımını takiben ön hipofiz tarafından sentezlenen, depolanan ve serbestleştirilen bir hormondur. Posttravmatik dönemde, CRH ve ACTH yükselmesi travmanın şiddeti ile doğru orantılıdır. Vazopressin, anjiyotensin-2, kolesistokinin, vazoaftif intestinal peptit, kateşolaminler, oksitosin ve proinflatuvar sitokinler posttravmatik dönemde ACTH sekresyonunu artırıcı mediatörlerdir (59, 88).

Epinefrin, norepinefrin ve dopaminden meydana gelen kateşolaminler nörotransmitter ve hormon olarak fonksiyon görürler (39). Adrenal medulladan sekrete edilen epinefrin primer olarak hormon fonksiyonu görmesine karşın, norepinefrin ve dopamin primer olarak nörotransmitter fonksiyonu görür (39). Kortizol, karaciğerde muhtelif glikolitik enzimleri, pentoz-fosfat şantını ve insülin etkisini inhibe eder (33). Buna karşılık, hepatik amino asit tutulmasını, transaminazları ve muhtelif glukoneojenik enzimleri stimüle ettiği gibi, glukagon ve epinefrin etkisini de artırır (33, 50, 152). Sonuçta, karaciğerde glukoz, laktat ve pirüvat oluşumu artar.

Epinefrinin ise metabolik etkileri glukagona benzemekle beraber, hem karaciğerde, hem de periferik dokularda daha yaygın bir etkiye sahiptir. Epinefrin karaciğerde glikogenolizisi, lipolizisi, ketogenezi ve glukoneogenezi stimüle eder (58, 53, 126). Her ne kadar hem glukagon hem de epinefrin karaciğerde glukoz sentezini artırsa da, periferik dokular tarafından glukoz kullanımı epinefrin varlığında, glukagon varlığında olduğu gibi değildir (79). Glukagon, insülin sekresyonunu stimüle ederek periferik dokuların glukoz kullanımını hızlandırır. Buna karşılık, epinefrin insülinin hem serbestleşmesini hem de etkisini inhibe eder. Bu sebeple, insülin-bağımlı periferik dokularda glukoz kullanımı azalır. Epinefrin, insülin bağımsız dokularda glukoz tutulmasını artırmasına rağmen, glukagon insülin bağımsız dokulara glukoz geçişini sağlayamaz (79). İskelet kaslarına glukoz girişinin artması, glikolizisi artırarak fazla miktarda laktat sentezine ve dolaşıma serbestleşmesine yol açar. Dolaşımdaki laktat karaciğer tarafından tutularak “Cori” siklusunda glukoneogeneze katılır. Ebb fazda, epinefrin ve kortizolün her ikisi de, kan glukozunu yükseltir ve glukoz-bağımlı dokuların glukoz tutmasını sağlar.

İnsülin ve glukagon

Pankreastaki beta hücrelerden insülin ve alfa hücrelerden glukagon salgılanmasında, dolaşımdaki glukoz, aminoasit ve serbest yağ asitleri gibi maddelerle, otonom sinir sistemi ve dolaşımdaki diğer hormonların düzenleyici etkileri vardır. Normal fizyolojik koşullarda glukoz, insülin ve glukagon sekresyonunda en önemli düzenleyicidir. Glukozun plazma konsantrasyonu arttığı zaman insülin sekresyonu artar, glukagon sekresyonu azalır. Plazma glukoz konsantrasyonu düştüğünde ise, insülin sekresyonu düşer, glukagon sekresyonu artar. Glukagonun temel fizyolojik rolü, hepatik glukoz salınımını artırmaktır (120, 152). Plazma amino asit konsantrasyonlarında artma, hem insülin hem de glukagon sekresyonunu stimüle eder.

Ancak, amino asidlerin glukagon sekresyonunu uyarma potansiyelleri farklıdır (11, 109). Pankreatik alfa ve beta hücrelerinde bulunan adrenerjik reseptörler, uyarı düzeyine göre insülin ve glukagon sekresyonunu değiştirebilirler. Pankreasın alfa adrenerjik uyarısı hem insülin hem de glukagon sekresyonunu inhibe eder, beta adrenerjik uyarı ise stimüle eder (76, 112). Diğer bir deyimle, pankreasın adrenerjik stimülasyonu veya dolaşımında epinefrin veya norepinefrin düzeylerinin artması, glukagon sekresyonunu artırır, fakat insülin sekresyonunu azaltır. Kortizolün glukagon sekresyonunu artırmasının, plazma amino asid konsantrasyonunu artırmak sureti ile olduğuna, insülin sekresyonunu artırmasının ise, plazma glukozunu artırmak sureti ile yaptığını inanılmaktadır. Sonuçta hem kortizol hem de epinefrin, insülinin periferik etkilerini inhibe etmektedir. Bu olay posttravmatik dönemdeki insülin direncinde son derece önemlidir (47).

Glukagonun fizyolojik etkileri, primer olarak karaciğerde ve intrasellüler cAMP-aracılı glikogenolizis ile ortaya çıkar. Ayrıca, glukoneogenezisi de uyarır. Bazal koşullarda, glikogenolizis ve glukoneogenezisle hepatik glukoz sentez ve serbestleşmesi, karaciğer tarafından üretilen total glukozun %75'idir (102).

Glukagonun hepatik glukoz sentezini artırıcı etkisi yanında yağların mobilizasyonu ve ketogenezisi de hızlandırıcı etkisi vardır. Buna karşılık insülin primer bir anabolik hormon olarak lipid, protein ve glukoz depolanmasını sağlar. İnsülin/ glukagon oranı, kantitatif olarak hepatik glukoz dengesini gösterir (143). Bu oran, beşden büyükse metabolik dengede protein sentezi öne çıkar. Eğer üçten küçükse metabolik dengede glikogenolizis, glukoneogenezis ve lipolizis öne çıkmaktadır. Ancak ebb fazda hiperglisemiye sebep olan en önemli faktör kateşolamin serbestleşmesine bağlı hepatik glikogenolizis, yani doğrudan sempatik aktivite ile meydana gelen glikojen yıkılmasıdır (25).

Ebb fazda kortizol, kateşolamin, ACTH ve glukagon düzeylerinin yükselmesi, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır, insülin konsantrasyonunda azalma ise, lipolizisi hızlandırmaktadır. Ortamda kortizol düzeyinin artması, diğer hormonların etkinliği bakımından önemlidir.

“Ebb” fazda cerrahi travmaya metabolik cevap

Travmaya metabolik cevap, adaptif bir olaydır. Starvasyonda, organizma proteinlerini korur. Kan glukoz ve insülin seviyelerinde azalma, glukagon ve serbest yağ asidi düzeyinde ise artma meydana gelir. Glukagon ve epinefrin cAMP aracılığı ile glikogenolizisi artırır. Kortizol ve glukagon ise glukoneogenezisi hızlandırır.

Karaciğerin yağ asitlerini keton cisimciklerine çevirme kapasitesi yüz kat artar.

İnsülin bağımlı dokularda glukoz kullanımı son derece azalır. Beyin, günlük zorunlu 100-150 gram glukoz kullanımının yarısından fazlasını ketondan sağlamaya başlar.

Bu durum, karaciğer ve böbreklerde glukoneogenezisle adele proteinin kullanımını azaltır ve net nitrojen kaybı günde 6 gramın altına düşer. Ancak, posttravmatik dönemde starvasyona göre substrat gereksinimi çok artmaktadır. İnflamasyon mediyatörleri ve akut faz proteinlerinin sentezi için amino asid gereksinimi artar (60).

Sonuçta, hepatik protein katabolizması ve plazma amino asid konsantrasyonunda artma görülür (52). Ameliyattan hemen sonra ise, bir çok amino asidin plazma konsantrasyonlarında ameliyat travmasının şiddeti ile paralellik göstermeyen bir azalma olmaktadır (40).

Travmaya metabolik cevap, negatif nitrojen dengesi, adele proteolizisinin hızlanması, ureagenezisin artması ve karaciğerde akut faz proteinlerinin artması ile karakterizedir.

Amino asid tutulumunun inhibisyonu ve adele proteinin yıkılması, periferden karaciğere amino asid transferini hızlandırır. Aynı anda, hepatik amino asid tutulumunun artması, karaciğerde inflamasyon mediyatörlerinin sentezi ve

glukoneogenezisin hızlanmasına sebep olur. Makrofajlardan IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin salınması, adele ve karaciğerdeki amino asid metabolizması üzerinde etkilidir, ancak, kortizol, glukagon ve kateşolaminler gibi katabolik hormonların etkisi daha fazladır (70). Postoperatif dönemde akut faz proteinlerinden CRP düzeyi ilk 24 saat içinde yükselmektedir (87, 75). Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, enerji ve oksijen kullanımının artması, CRP yüksekliği ve negatif nitrojen dengesi ile beraberdir. Sonuç; nöroendokrin aktivasyon, protein katabolizması ve nitrojen atılımının artmasıdır (17, 28, 31). Glukoneogenezisin hızı, laktat, pirüvat, gliserol ve alanin gibi glukojenik prekürsörlerin sağlanması ile orantılıdır (74). Hepatik oksijen kullanımı ve serbest yağ asidi tutulumu da glukojenik hızla doğrudan ilişkilidir (74). Ebb fazda önemli bir metabolik değişiklik olan hiperglisemi, kateşolamin serbestleşmesine sekonder olarak meydana gelen geçici hepatik glikogenolizis ve glukoz kullanım hızının azalmasına bağlıdır (104, 105). Cerrahi prosedürlerden sonra hem insüline duyarlılığın azalması, hem de insülin sekresyonundaki değişiklikler glukoz homeostazını bozar. Cerrahi girişimden sonra ortalama iki saat içinde insülin sekresyonu azalmaya başlar (132). Postoperatif erken dönemde periferik glukoz kullanımında azalma, endojen insülin sekresyonunun epinefrinle süpresyonu ve insülin aracılı glukoz kullanımı üzerindeki doğrudan inhibitör etkiden dolayıdır (126). Sonuçta, glukoz sentezinin artması ve periferik insülin rezistansının gelişmesi ile birlikte bazal metabolik gereksinim azalır (153). Ebb fazda hepatik glukoz serbestleşmesi geçici bir olaydır, çünkü, karaciğer glikojen depoları hızla boşalır. Periferik insülin rezistansı, iskelet kasları tarafından insülin-aracılı glukoz alımını sınırlayan en önemli faktördür. Buna ilaveten hepatik insülin direnci de, hipergliseminin genezisinde önemli rol oynayan faktörlerden biridir. Genel olarak, hiperglisemi ve insülin direncinin derecesi, strese cevapla orantılıdır (153). Ayrıca,

ebb fazda, plasma insülin düzeyindeki düşme de hipergliseminin derecesi ile ilişkilidir (29). Elektif cerrahi girişimlerden 24 saat sonra ölçülen insülin sensitivitesinin yaklaşık %50 azaldığı tesbit edilmiştir (139). Cerrahi girişimden 30 dakika sonra artan IL-6 konsantrasyonu ile postoperatif insülin direnci arasında ilk 24 saatte istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunduğu görülmüştür (140). Farklı genişlikteki cerrahi girişimlerde postoperatif insülin sensitivitesindeki azalmada bir doz-cevap ilişkisi vardır (7). Cerrahi teknik ve cerrahi girişimin süresi, postoperatif dönemde insülin sensitivitesinin azalmasında son derece önemli rol oynamaktadır (138, 141).

“Ebb” fazda postoperatif oksidatif stres

İnsan organizmasında oksijenin sellüler metabolizması esnasında sürekli olarak reaktif oksijen radikalleri meydana gelmektedir. Travma, iskemi veya enfeksiyon söz konusu olduğunda, fizyolojik koşullardakinden daha fazla ROS sentez edilmektedir. ROS düzeyinde meydana gelen aşırı artışlar, prooksidan-antioksidan dengesinin bozulmasına ve prooksidan radikallerin doku hasarı meydana getirmesine yol açar. ROS, oksijen merkezli veya oksijenin radikal olmayan ürünleridir. Serbest radikaller; hidroksil radikaller, süperoksit radikaller, nitrik oksit gibi bir veya daha fazla serbest elektron içerirken, nonradikal hidrojen peroksit serbest elektron içeren oksijen verir (107). Fizyolojik koşullarda ROS'nin major kaynağı, mitokondrial ve mikrozomal elektron transport zincirlerinden gelen elektronlardır. Bütün aerobik solunum yapan hücreler moleküler oksijeni redükleyerek radikal oksijen meydana getirir (122, 65, 123). Antioksidan sistemler ise organizmayı ROS ine karşı korurlar. Bu savunma mekanizmaları, ya radikal zincir reaksiyonunu durdururlar, ya da meydana gelen ROS ini daha az hasar meydana getirici hedeflere yönlendirirler (127). ROS nin kontrolundan sorumlu başlıca üç temel enzim mevcuttur; süperoksid dismutaz, glutathion peroksidaz ve katalaz (80). Major non-enzimatik savunma ise albumin, ürik

asid, bilirubin, sistein, glutathion, beta-karoten, dihidrolipoat, ubikinon, seruloplazmin, transferrin, çinko, manganez, selenyum, A vitamini, C vitamini ve E vitamini ile sağlanır (56, 131). Bunlar arasında en önemlilerinden biri plazma albuminidir.

Hücre membranındaki poliansature yağ asitlerinin ROS ile oksidasyonu sonucu meydana gelen lipid peroksidasyon olayı, hücre membran akışkanlığını, permeabilitesini ve bütünlüğünü değiştirerek hücre membran hasarına veya doğrudan DNA hasarına sebep olur (64, 122, 34, 123). Daha sonra bu lipid peroksitler, aldehidler ve alkoksil radikaller gibi son derece sitotoksik bileşiklere parçalanır. Bu bileşikler, lipid membranlardan dışarı sızarak diğer hücrelerin de hasarına yol açar (34, 107). ROS nin meydana getirdiği hasar sonucu ölen hücrenin morfolojisine ve DNA sında oluşan fragmantasyon veya hasara göre nekroz ve apoptosis olmak üzere iki farklı hücre ölümü tanımlanmıştır (72). Her ikisinde de hücre ölümü, oksidatif strese bağlı kromozomal DNA hasarı sonucu meydana gelir. Oksidatif stres altında, hidroksil radikaller, süperoksit anyonlar ve hidrojen peroksidin kromozomal DNA ve diğer sellüler komponentleri tahrip ettiği gösterilmiştir (72). ROS, posttravmatik hastada ya doğrudan sellüler toksisite ile, ya da intrasellüler sinyal iletim sistemi aracılığı ile multiorgan yetmezlik sendromu veya enfeksiyöz komplikasyonların patogeneğinde etkili olur (113). Ancak, abdominal cerrahi girişim esnasında veya öncesinde rutin profilaktik antioksidan kullanılmasının erken sistemik inflamatuvar yanıtta herhangi bir değişiklik meydana getirdiği gösterilememiştir (26).

İnflamatuvar yanıtta yer alan üç tip fagositik hücre; nötrofiller, polimorfonükleer lökositler ve marofajlar, bakterileri tahrip etmek için ROS ine ihtiyaç göstermektedir (136). Fagositlerde bazal metabolizma anaerobik glikolizistir, ancak aktive oldukları zaman oksijen kullanmaya başlarlar ve fazla miktarda aktif oksijen meydana

getirirler, bu oksijenin dismutasyonu ile de hidrojen peroksit oluşur. Serbest oksijen, aynı zamanda kemotaksiyi uyararak nötrofillerin endotele yapışmasını, daha sonra da dokuya göç etmesini sağlar. Bu bölgede aktive olmuş nötrofiller, oksidatif ve hidrolitik enzimlerle lokal doku hasarına yol açar (54). Polimorfonükleer lökositlerin otooksidasyonu, ROS sentezini artırır ve antioksidan kapasiteyi azaltır.

“Ebb” fazda postoperatif oksidatif stresin klinik belirtileri

Klinik uygulamada oksidatif stresin derecesinin tayini için standardize edilmiş bir yöntem bulunmadığından, bu parametre, klinik tanıda kullanılamamaktadır. ROS nin yarılanma süresi son derece kısa ve doğrudan ölçümleri güçtür. Bu sebeple ROS yerine, oksidatif stresle meydana gelen muhtelif doku hasar ürünleri (114), veya periferik kanın antioksidan kapasitesinin azalması ölçülmektedir. Posttravmatik akut faz cevabı, oksidatif stresin varlığına bağlıdır (18). Bazı çalışmalarda CRP konsantrasyonunda artma ile cerrahi girişimin şiddeti arasında korelasyon bulunduğu ifade edilirken (49), bazılarında ise cerrahi girişimden sonra travmanın şiddetine bağlı olmaksızın maksimal CRP sentez kapasitesi kullanıldığı tesbit edilmiştir (37). Plazma akut faz proteinleri, doku hasarına cevap olarak artar (37). Ancak, akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarında artma ile vücut sıvı kompartımanlarındaki değişiklik arasında bir ilişki bulunmamaktadır (37). Cerrahi travma, CRP gibi akut faz araçlarında artma meydana getirirken plazma albumin düzeyinde de düşmeye sebep olmaktadır (101, 121). Cerrahi girişimden sonra, cerrahi travma ile akut faz proteinlerinin konsantrasyonunda artma arasında 6-8 saatlik bir interval vardır. Daha sonra akut faz proteinleri giderek yükselir (37, 101).

Bir çok epidemiyolojik çalışma serumdaki en yüksek antioksidan kapasiteyi oluşturan serum albumin düzeyi ile mortalite riski arasında ters orantı olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı insanlar ve hastalarda yapılan çalışmalar, serum albumin konsantrasyonunda

her 2.5 g/dL azalmanın, ölüm olasılığı oranlarını %24 den %56 ya kadar artırdığını göstermiştir (61). Normal serum albumin konsantrasyonu 3.5-5 g/dL olup, bu miktar, uzun sürede, sentez, katabolizma ve transkapiller kayba bağlı olarak değişmektedir. İnsan serum albumini, molekül taşıyıcı özelliği olan, antioksidan ve enzimatik aktivite gösteren çok fonksiyonlu, non-glikolize ve negatif yüklü bir plazma proteindir (117). Primer olarak karaciğerde sentezlenen bir negatif akut faz proteini olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bir erişkinde albumin sentezi günde 10-15 g olmak üzere hepatositlerin polizomlarında yapılır ve total karaciğer protein sentezinin %10 dur. İki gramdan biraz fazlası karaciğerde depolanır, büyük bir kısmı intravasküler bölgeye serbestleşir. Sentezlenen albuminin yaklaşık %30-40'ı plazmada kalır, ancak, plazma ve interstisiyel bölge arasında dinamik bir denge halindedir. Geri kalanı ise dokulara katılır. Yarılma süresi ortalama 14.8 gündür (13).

Albumin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, bazı nadir konjenital hastalıklar, nefrotik sendrom ve yaşlılık gibi serum albumin düzeyini düşüren az sayıda faktör dışında, genelde uzun süreli nutrisyonel durumdaki değişikliklerini yansıtır.

Hiperalbuminemi nadirdir. Buna karşılık, karaciğer hastalıkları, kanser veya sepsis gibi muhtelif patolojik olaylarda uzun sürede hipoalbuminemi meydana gelebilir. (97, 111, 150). Albumin, fizyolojik olarak, plazma kolloid ozmotik basıncın sağlanmasından sorumlu olup, mikrovasküler bütünlüğü ve inflamatuvar cevabı etkiler. Albumin, total plazma protein içeriğinin ve plazma kolloid onkotik basıncının %75'ini oluşturur. Albumin homeostasisi, bütün dokularda görülen ancak, iyi bilinmeyen dengeli bir katabolizma ile sağlanır. Albuminin %40-60'ı adele, karaciğer ve böbreklerde parçalanır.

Albuminin moleküler yapısındaki değişiklikler biyolojik özelliklerinin modifikasyonu ile sonuçlanır. Kan glukoza, albumindeki lizin yan zincirine non-enzimatik kovalan

bağlanma ile birleşir ve tipik glukoz-albumin bağlanması gerçekleşir. Normal erişkinde serum albumininin yaklaşık %6-10'u non-enzimatik glikolizasyonla modifiye edilir (125). Bu oran, hiperglisemi halinde 2-3 kez artar (154). İn-vitro koşullarda albumin muhtelif glukoz konsantrasyonları ile inkübe edildiğinde, giderek antioksidan özelliğini kaybetmektedir (19). Diyabetik hastalarda albumin aşırı glikolizasyona uğradığından demir ve bakır iyonlarının artması ile serbest radikal oluşumu hızlanır (44). Sonuçta, aşırı radikal teşekkülü, proteinlerin oksidatif hasarını indükler (108). Albumin molekülü, sürekli oksidatif strese maruz bulunan insan organizmasında, dolaşımdaki major ve en önemli antioksidandır (129, 32, 149, 65). Albuminin antioksidan özelliğinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber oksidatif strese karşı etkin bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir (66). Ancak, albumin molekülünün bütünlüğü, antioksidan aktivitesi bakımından son derece önemlidir(42, 45). İn vitro koşullarda, albumin serbest radikallerle muamele edildiğinde, yapısında bulunan antioksidan tiyol gruplarının %77'den fazlasını kaybettiği tesbit edilmiştir (19). Tiyol grupları, radikalleri bağlayarak proteinlerin denature olmasını engellemeye çalışmaktadır.

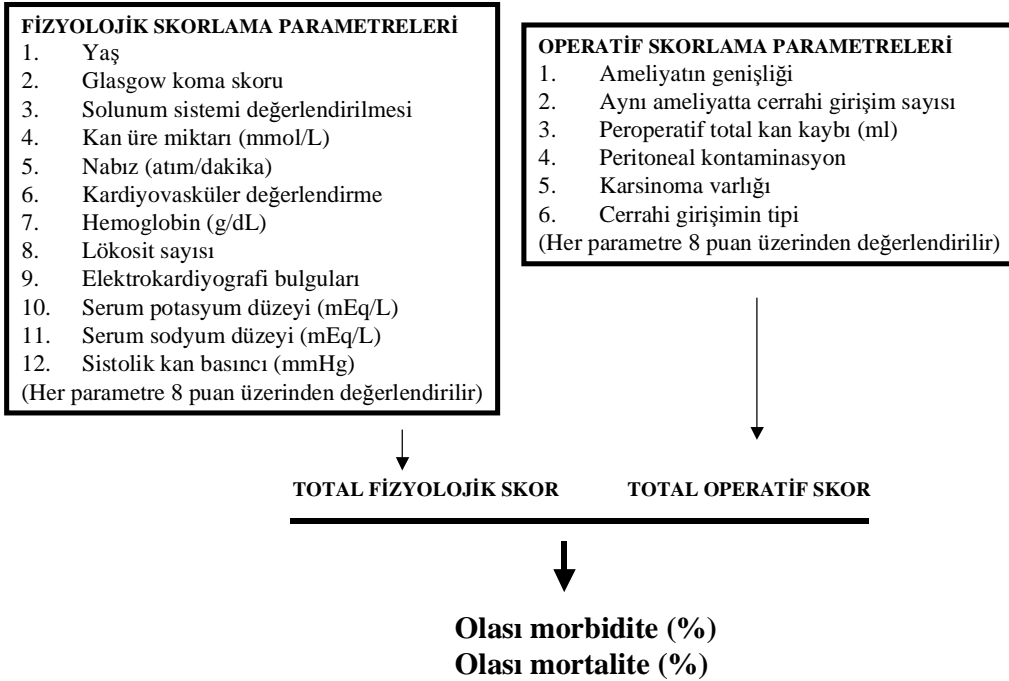
Bu çalışmanın amacı, standart olarak gruplandırılmış farklı genişlikteki cerrahi girişim uygulanan hastalarda, serum albumin düzeylerinin ve albuminin antioksidan özelliğini belirleyen tiyol radikallerinin kaynağının saptanmasında önemli bir ürün olan serum homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Sonuçlar, travmanın şiddeti ile oksidatif strese cevap olarak serum albumin konsantrasyonlarındaki azalmanın derecesi arasındaki ilişki bakımından tartışılacaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Prof.Dr.Atilla Engin'in sorumlu araştırmacısı olduğu 106.S.116 (SBAG-HD-131) Nolu TÜBİTAK Projesi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından verilen 06.02.2006 tarih ve 22 sayılı onay ile adı geçen proje kapsamı içinde yapıldı.Gazi Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılacak her türlü tedavi için "bilgilendirilmiş onam formu"ndaki koşulları kabul eden 59 hasta, POSSUM sınıflandırması ile cerrahi girişimin genişliğine göre gruplandırılarak çalışmaya alındı. Cerrahi hastaların risk oranlarının tahmininde, standardize edilmiş verilerle hastaların doğrudan karşılaştırılmasına olanak veren "The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)" cerrahi uygulamada yoğun olarak kullanıma girmiş bulunmaktadır (22, 38). Bu sistem, genel cerrahi ünitelerinde yatan hastaların risk değerlendirmesini yaparken fizyolojik karakteristikleri yanında geçirdikleri operatif travmanın şiddetini de dikkate almaktadır. Bu çalışmada: 1. Doğmalık bağışıklık yanıt bozukluğu bulunması; 2. İleri evre karsinoma veya otoimmün hastalıklar nedeni ile tedavi edici cerrahi girişimin yapılamaması; 3. POSSUM fizyolojik ve operatif skorlarının hesabında kullanılan parametrelerde eksiklik olması, 4. POSSUM fizyolojik skorlarının istatistiksel olarak farklı olması, olguların çalışmadan çıkarılma koşulları olarak saptandı. Araştırma kapsamına, POSSUM tanımlarına göre; laparotomi, barsak rezeksiyonu, kolesistektomi+koledokotomi, radikal mastektomi gibi "Major" (evre 4) elektif cerrahi girişim yapılan 32 hasta ile; abdomenoperineal rezeksiyon, pankreas veya karaciğer rezeksiyonu ve esofagogastrektomi+ lenf nodu diseksiyonu gibi "Major +" (evre 5) genişlikte elektif cerrahi travma geçiren 27 hasta olmak üzere toplam 59 hasta alındı. Bu iki hasta

grubunda POSSUM fizyolojik (12 adet) ve operatif skorları (6 adet) **TABLO I**'de belirtilen laboratuvar ve klinik parametrelerle tesbit edilerek:

TABLO I. "The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)*" risk değerlendirmesinde fizyolojik ve operatif skor parametreleri



Copeland GP et al. POSSUM : a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*;78 : 356-60, 1991.

$$x=(0.16*\text{fizyolojik skor})+(0.19*\text{operatif skor})-5.91.$$

$$\text{POSSUM tahmini morbidite} = 1/(1+e^{(-x)}).$$

$$y=(0.13*\text{fizyolojik skor})+(0.16*\text{operatif skor})-7.04.$$

$$\text{POSSUM tahmini mortalite} = 1/(1+e^{(-y)})$$

[<http://www.sfar.org/scores2/possum2.html>] tahmini morbidite ve mortalite oranları elektronik ortamda hesaplandı (38).

Elektif cerrahi girişim planlanan ve çalışmaya dahil edilme koşullarını taşıyan hastalardan ameliyat öncesi sabah ve ameliyat sonrası ilk 12-24 saat içinde venöz kan örnekleri alınarak serumları ayrılıp -70°C da saklandı. Operatif travmanın şiddetinin standardize edilmesi için; serum kortizolü RIA ile, serum laktikdehidrogenaz

düzeyleri (LDH), kan glukoz konsantrasyonları ve “high sensitivity (hs)”C-reaktif protein (Sentinel-Italy Cat. No 11508) düzeyleri otoanalizörle ölçüldü. Oksidatif stresin belirlenmesi için ise serum homosistein düzeyleri ile serum total protein ve serum albumin konsantrasyonları ölçüldü. Hastaların klinik izlemlerinde, Copeland ve ark.(1) tarafından kullanılan kriterlere göre saptanan postoperatif hastane morbiditesi ve 30 günlük mortalite, POSSUM’la hesaplanan tahmini morbidite ve mortalite değerleri ile karşılaştırılarak gözlenen/ tahmin edilen morbidite ve mortalite oranları tesbit edildi. Vücut-kitle indeksleri (BMI) ve POSSUM fizyolojik skorları arasında istatistiksel fark olmayan iki hasta grubu POSSUM morbidite ve mortalite tahminlerine göre değerlendirildi. Bu gruptaki hastalar arasında otuz günlük takipleri esnasında hastane morbidite ve mortalitesi gözlenenler POSSUM morbidite ve mortalite tahminlerine bakılmaksızın çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel Analiz Yöntemi

Evre 4 elektif cerrahi girişim yapılan 32 hasta ile evre 5 genişlikte elektif cerrahi yapılan 27 hastadan elde edilen parametreler, Wilcoxon rank ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırılarak aynı gruptaki hastaların preoperatif değerlerinin postoperatif değerlerinden farklı olup olmadığı veya evre 4 cerrahi grup ile evre 5 cerrahi grup arasında fark bulunup bulunmadığı araştırıldı.

Grup içi veya gruplar arasındaki farkların istatistiksel irdelenmesinde $p < 0.05$ önemli olarak kabul edildi.

BULGULAR

POSSUM sınıflandırmasına göre ameliyat genişliği Evre 4 olan 32 hasta ile ameliyat genişliği evre 5 olan 27 hastanın travmaya hormonal, metabolik ve oksidatif stres cevaplarının karşılaştırıldığı bu kontrollü randomize çalışmada iki grup arasında yaş ortalamaları ve POSSUM fizyolojik skorları bakımından istatistiksel fark tesbit

edilmemiştir (**TABLO II**). Evre 4 ve evre 5 gruplarından cerrahi girişimden önce ve sonra elde edilen ortalama serum kortizol, glukoz ve LDH değerleri birbirinden farklı değildir. Ancak, her iki grupta da postoperatif kortizol, glukoz ve LDH değerleri, preoperatif kontrolleri ile karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuçlar, POSSUM fizyolojik skoru benzer olan bu

TABLO II. Evre 4 ve evre 5 ameliyat geçiren hastalarda POSSUM skorları ile ameliyat travmasına endokrin ve metabolik cevapların istatistiksel karşılaştırması

| Hastaların özellikleri | Evre 4 (n=32) (Ortalama±standart hata) | Evre 5 (n=27) (Ortalama±standart hata) | p değeri |
|--|---|---|----------|
| Yaş (Yıl) | 58.4 ± 1.9 | 57.6 ± 3.2 | 0.767 |
| POSSUM Fizyolojik skor (%) | 14.7 ± 0.6 | 16.0 ± 0.7 | 0.113 |
| POSSUM Operatif skor (%) | 12.4 ± 0.4 | 19.6 ± 0.5 | 0.000* |
| POSSUM olası morbidite (%) | 25.1 ± 2.7 | 57.8 ± 3.2 | 0.000* |
| POSSUM olası mortalite (%) | 5.2 ± 0.9 | 15.7 ± 1.8 | 0.000* |
| Vücut-kitle indeksi (Kg/m ²) | 26.5 ± 0.7 | 25.2 ± 0.8 | 0.297 |
| Kortizol A (mikrog/dl) | 13.2 ± 0.9 | 11.9 ± 1.0 | 0.420 |
| Kortizol B (mikrog/dl) | 23.2 ± 3.2 | 22.1 ± 1.8 | 0.508 |
| Kan glukozu A (mg/dl) | 104.7 ± 6.1 | 101.7 ± 6.2 | 0.743 |
| Kan glukozu B (mg/dl) | 123.8 ± 7.3 | 130.3 ± 7.7 | 0.229 |
| LDH A (U/L) | 182.7 ± 8.9 | 189.3 ± 14.8 | 0.456 |
| LDH B (U/L) | 248.3 ± 13.5 | 291.7 ± 19.2 | 0.068 |
| hsCRP A (mg/L) | 7.2 ± 0.9 | 13.1 ± 2.9 | 0.022* |
| hsCRP B (mg/L) | 66.8 ± 8.5 | 86.6 ± 9.8 | 0.081 |

A: Ameliyat öncesi değer, B: Ameliyat sonrası değer

*p < 0.05 önemli.

hasta gruplarında, hastaların cerrahi travmaya verdikleri cevapların da benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Bir başka ifade ile, hormonal ve metabolik cevapla doku travmasını belirleyen bu parametrelerin, evre 4 ve evre 5 ameliyat geçiren hastalarda farklı çıkan POSSUM operatif skoruna rağmen, fiziksel travmanın genişliği ve şiddetinin ölçülmesinde yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Aynı şekilde, bir reaktif akut faz proteini olan hsCRP nin hem evre 4 hem de evre 5 grupta, grup içi ortalama preoperatif düzeyleri ile ortalama postoperatif düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark tesbit edilmiştir ($p=0.022$). Buna karşılık, evre 4 ve evre 5 grupları arasında preoperatif hcCRP düzeyleri farklı olmasına rağmen, postoperatif değerler arasında bir fark tesbit edilememiştir. Bu sonuç, preoperatif hsCRP'nin hastaların klinik problemlerine bağlı olarak başlangıçta yüksek bulunduğunu, cerrahi travmadan sonra elde edilen hsCRP düzeylerinin, travmanın şiddeti ile paralel olmadığını göstermektedir.

Evre 4 ve evre 5 cerrahi girişim geçiren hasta grupları arasında hem preoperatif hem de postoperatif serum total protein ve serum albumin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark tesbit edilmesine rağmen, sadece postoperatif serum homosistein düzeyleri birbirinden farklı bulunmuştur (**TABLO III**). Preoperatif serum

TABLO III. Evre 4 ve evre 5 ameliyat geçiren hastaların POSSUM skorları ile ameliyat travması sonucu oluşan oksidatif strese cevaplarının istatistiksel karşılaştırması

| Hastaların özellikleri | Evre 4 (n=32) (Ortalama±standart hata) | Evre 5 (n=27) (Ortalama±standart hata) | p değeri |
|----------------------------------|---|---|----------|
| POSSUM Operatif skor (%) | 12.4 ± 0.4 | 19.6 ± 0.5 | 0.000* |
| POSSUM olası morbidite skoru (%) | 25.1 ± 2.7 | 57.8 ± 3.2 | 0.000* |
| POSSUM olası mortalite skoru (%) | 5.2 ± 0.9 | 15.7 ± 1.8 | 0.000* |
| Total protein A (g/dl) | 6.94 ± 0.14 | 6.17 ± 0.17 | 0.001* |
| Total protein B (g/dl) | 6.22 ± 0.11 | 5.24 ± 0.15 | 0.000* |
| Albumin A (g/dl) | 4.31 ± 0.07 | 3.04 ± 0.08 | 0.002* |
| Albumin B (g/dl) | 3.67 ± 0.06 | 3.04 ± 0.08 | 0.000* |
| Albumin A-B (g/dl) | 0.64 ± 0.04 | 0.88 ± 0.06 | 0.016* |
| Homosistein A (mikromol/L) | 13.45 ± 0.74 | 12.04 ± 0.83 | 0.277 |
| Homosistein B (mikromol/L) | 8.87 ± 0.55 | 6.67 ± 0.76 | 0.006* |

A: Ameliyat öncesi değer, B: Ameliyat sonrası değer

* $p < 0.05$ önemli.

homosistein düzeyleri ise birbirinden farklı değildir ($p=0.277$). Evre 4 ve evre 5 cerrahi girişim geçiren hasta grupları arasında serum total protein ve albumin düzeyleri arasında gözlenen bu farka karşın, her iki grup arasında ortalama BMI değerleri arasında herhangi bir fark tesbit edilmemiştir ($p=0.297$). Bu sonuç, evre 5 ameliyat grubunda yer alan hastaların preoperatif serum albumin düzeylerindeki düşüklüğün hastalarda kronik bir beslenme bozukluğuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Her iki grupta, cerrahi travmaya ikincil albumin azalmasını gösteren preoperatif ve postoperatif serum albumin düzeyleri farkları karşılaştırıldığında, evre 5 ameliyat grubunda albumin denaturasyonunun daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır ($p=0.016$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmalarda cerrahi hastada serum albumin düzeyi ile morbidite ve mortalite arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (61, 147). En önemli prognostik faktörlerden biri olan serum albumin konsantrasyonu, aynı zamanda visseral protein düzeyi için de iyi bir belirleyicidir (61). Bizim çalışmamızda, aynı grupta bulunan hastaların preoperatif ve postoperatif total protein ve albumin değerleri arasındaki fark önemli bulunmuştur. Evre 4 ve evre 5 ameliyat gruplarında bulunan hastalar arasında ise fizyolojik skor bakımından bir fark olmamasına rağmen ortalama operatif skoru 12.47 ± 0.36 olan birinci grupta, operatif skoru 19.59 ± 0.50 olan ikinci grup arasında total protein ve albumin düzeyleri bakımından farkın önemli olduğu görülmüştür. Buna paralel olarak evre 5 cerrahi girişim geçiren hastalarda, evre 4 cerrahi girişim geçirenlerle oranla POSSUM tahmini morbidite ve mortalite yüzdeleri yüksek bulunmuştur.

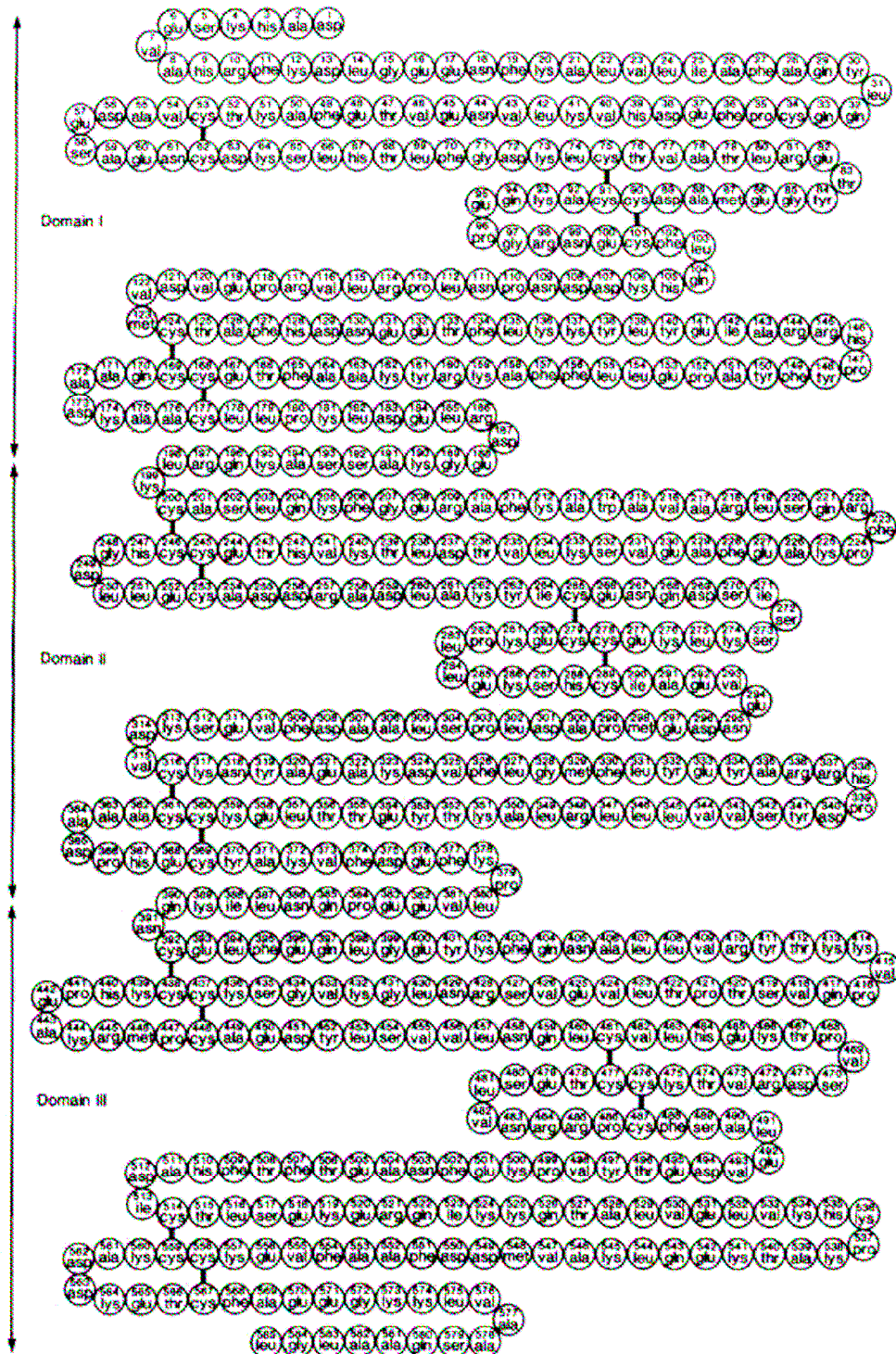
Serum albumin konsantrasyonu ile plazma tiyol düzeyi ve antioksidan kapasite arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir (116). Bizim hastalarımızda

elde edilen sonuçlar, evre 5 ameliyat geçiren hastalarda oksidatif stresin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Gerçekten de evre 5 ameliyat geçiren hasta grubunda postoperatif albumin düşüş miktarı, evre 4 ameliyat geçirenlere oranla daha önemlidir ($p=0.01$).

Albumin, plazmadaki en büyük tiyol kaynağı olarak (77, 78), serumda sürekli oksidatif strese maruz kalan en önemli antioksidan maddedir (20). Bu sebeple ekstrasellüler sıvıdaki ROS'nin süpürülmesinde önemli rol oynar (63, 51, 32, 48).

İnsan serum albumini, 585 amino asidden meydana gelen globuler bir proteindir. Dolaşımında "albumin-Cys 34-SH (merkaptalbumin)" ve "albumin-Cys 34-S-S-Cys" olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Merkaptalbumin, total serum albumininin 2/3'ünü, diğer faksiyon ise 1/3'ünü meydana getirir (89). Albuminin yapısında bulunan methionin (Met) ve sistein (Cys) insan serum albumininin total antioksidan kapasitesinin %40-80'nini oluşturur. Sistein serbest radikal süpürücü olarak fonksiyon görürken, methionin metal bağlayıcıdır (20).

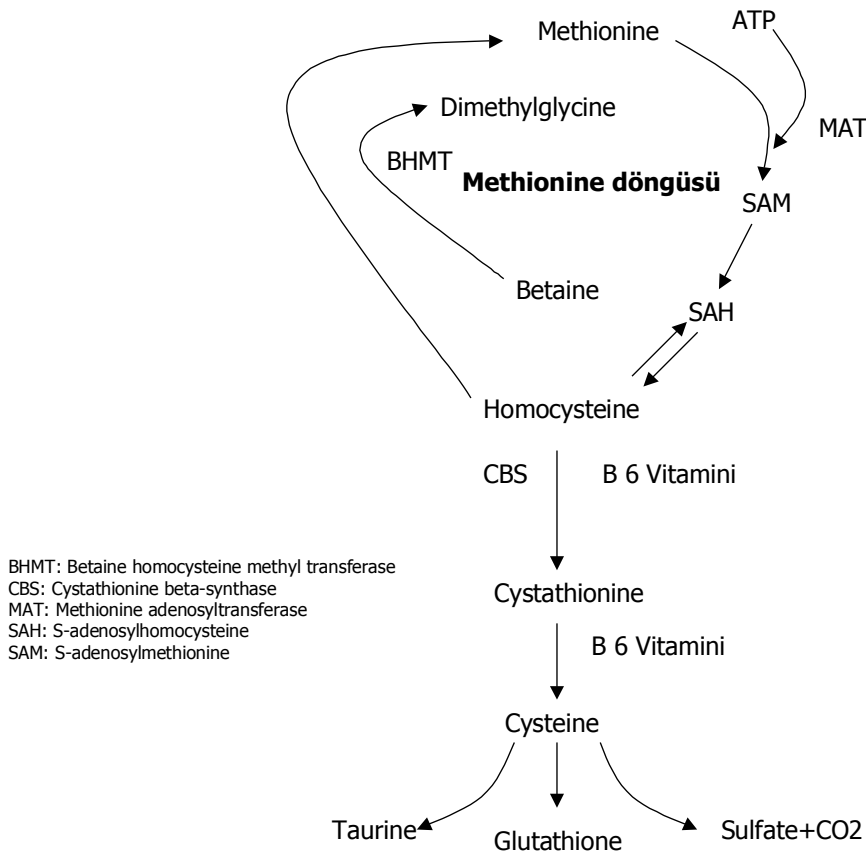
Albuminde, çoğunluğu disülfid köprüleri içeren ve tersiyer yapıya katılan 35 sistein molekülü bulunur. Sadece 34 nolu amino asit olan sistein-34 (Cys-34) redoks-aktif tiyol grubu içeren serbest sisteindir, bu da plazma tiyolünün %80'nini meydana getirir. Diğer bir deyişle, albumin serumdaki reaktif tiyol gruplarının major kaynağıdır ve Cys-34'ün tiyol grubu, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin süpürülmesinde etkindir (103). Albumin, bu fonksiyonunu kısmen molekülün yüzeyinde bulunan Cys-34'ün tiyol grupları ile yapar (**ŞEKİL 1**). Elde edilen bulgular, albuminle okside tiyol grupları bulunan başka moleküller arasında tiyol değişimi olduğunu göstermektedir (115). Plazmada yüksek konsantrasyonda ROS'nin bulunması halinde Cys-34 okside olur (118). Aslında, albuminin yapısında Cys gibi sülfür içeren ikinci amino asit



ŞEKİL 1. İnsan serum albuminin amino asit sırası ve simetrik sistein (Cys) amino asit disulfide bağlanma bölgeleri ile 34 Nolu serbest Cys. (Dugaiczky A, Law SW, Dennison OE: Nucleotide sequence and encoded amino acids of human serum albumin mRNA. Proc Natl Sci USA. 79:71-75, 1982.)

methionine'dir. Yapılan çalışmalar, Met'nin de aynen Cys gibi oksidasyona çok duyarlı olduğunu ve ROS ve RNS ile birleştiğinde sulfoksid meydana geldiğini göstermiştir (14, 23). Proteinlerin yapısında bulunan Met'nin ROS ile okside olduğu tesbit edilmiştir (145). Ancak, kaynaklarda postoperatif ebb fazda oksidatif strese bağlı Met oksidasyon-redüksiyon döngüsü ile ilgili herhangi bir veri bulunamamıştır. Met oksidasyon-redüksiyon döngüsü biyolojik sistemlerde ROS'nin süpürülmesinde önemli mekanizmalardan biridir. Organizmada oksidatif stres varlığında bütün ROS, proteinlerin Met amino asidini okside eder ve methionine sulfoxide izomerleri meydana gelir (130).

ŞEKİL II. Methionine döngüsü



Daha sonra sulfoksidlerin, thioredoxin-bağımlı redüksiyonla methionine sulfoxide redüktaz enzimi tarafından tekrar Met'e çevrildiği ve bu oksidasyon-redüksiyon döngüsünün Met'nin ROS süpürücü bir antioksidan olarak fonksiyon görmesini

sağladığı ileri sürülmektedir (84, 130). Bu antioksidan sistemin, proteinlerin aşırı modifikasyona uğramasını engelleyerek mevcut tiyoller aracılığı ile redoks dengesini koruduğu belirtilmektedir (98) (**ŞEKİL II**).

Aslında, her iki sülfür içeren amino asit, Met ve Cys, transsülfürasyon metabolik yolu aracılığı ile birbirine bağlıdır. Bu metabolik yolda, Met, homosistein üzerinden Cys'e çevrilir. Bu reaksiyon sonucunda Cys, major intrasellüler radikal süpürücüsü olan glutathione sentezi dahil olmak üzere bir çok sellüler protein sentezinde kullanılır. İnsan karaciğerinde transsülfürasyon yolu, glutathione biyosentezini sağlayıcı en önemli kaynaktır (10) (**ŞEKİL II**). Oksidatif stres meydana geldiğinde Met'nin Cys'e dönüşümü hızlanır (135). Cys'den de glutathione sentezi ile antioksidan kapasite artırılır (92). Glutathione sentezinde artış, oksidatif strese etkin bir cevaptır.

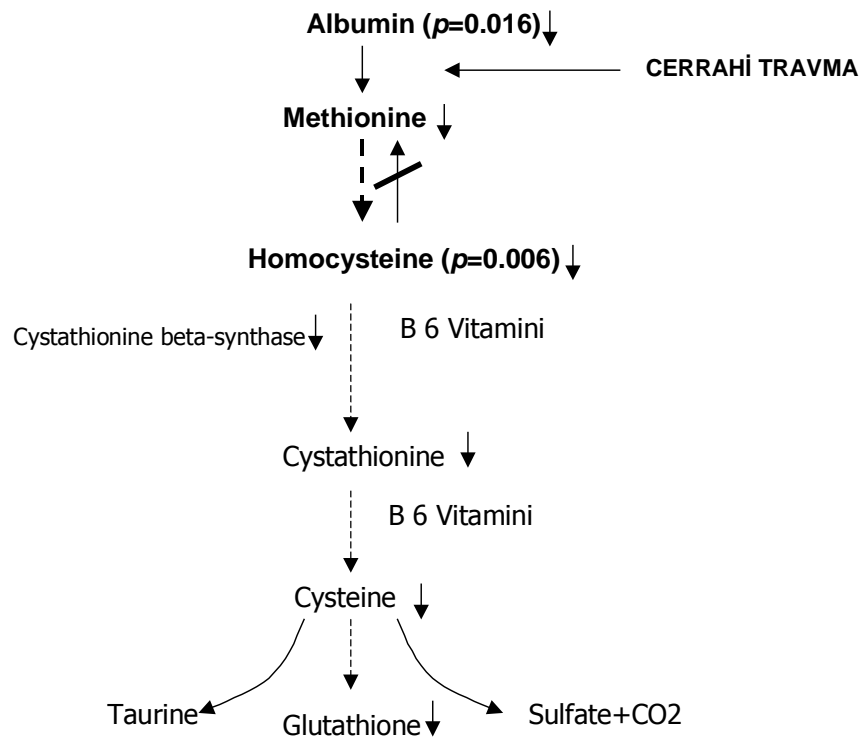
Transsülfürasyon metabolik yolu, bu anlamda, intrasellüler Cys havuzuna önemli bir katkı sağlar. Bu yolla sentezlenen Cys, karaciğerde homosisteinden sentezlenen glutathione'daki Cys'nin %50 sidir (12, 100). Bizim çalışmamızda, postoperatif erken dönemde serum homosistein düzeyinde meydana gelen önemli düşüş, serum Met'ninin postoperatif oksidatif stres karşısında oksidasyona uğradığını ve transsülfürasyon metabolik yoluna gidemediğini göstermektedir (**ŞEKİL III**).

Sonuçta, yeterli Cys sentezlenemediğinden antioksidan kapasitenin glutathione havuzu da yeteri kadar desteklenememektedir.

Methionine sulfoxide redüktaz eksikliği, oksidatif strese duyarlılığı şiddetli biçimde artırmaktadır (130). Sonuçta, bütün proteinlerde olduğu gibi albuminin de Met ve Cys amino asitleri ROS nin oksidatif etkisine son derece duyarlıdır. Bu çalışmada, postoperatif ebb fazda her iki hasta grubumuzda preoperatif serum homosistein düzeyi birbirinden farklı değilken ($p= 0.277$), postoperatif serum homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur ($p= 0.006$). Homosisteindeki

azalma ile birlikte serum albumin düzeyinde istatistiksel olarak meydana gelen önemli düşüş, oksidatif strese ikincil olarak albuminin modifikasyona uğradığını ve burada hedef molekülün Met olduğunu göstermektedir. Met metabolizmasının kritik belirleyicisi olan homosisteinde görülen düşüş ise ebb fazda ROS'nin "cystathionine beta-synthase" ı aktive ettiğini Met'nin Cys ve glutathion sentezini yönlendiğini göstermektedir. Mevcut bilgilere göre bu metabolik yolun oksidatif stres varlığında

ŞEKİL III. Cerrahi travma sonrası serum albumin düzeyinin düşmesinde cerrahi travmanın etkisi



alternatifi bulunmamaktadır. Homosistein ve albumin düzeyindeki bu paralel düşme, postoperatif erken dönemde Met döngüsünde Met'nin rejenere olamamasının bir sonucudur. Büyük olasılıkla, postoperatif yoğun oksidatif stres albumin yüzeyinden molekülün karbon çekirdeğine iletilerek denaturasyona veya fragmantasyona sebep olmaktadır.

Her iki grup hastada ameliyat sonrası dönemde kortizol, hsCRP ve LDH da meydana gelen önemli yükselme, hastalarımızda ebb fazda travmaya cevapta bir sorun bulunmadığını göstermektedir. Ancak, evre 4 ve evre 5 hasta grupları arasında, operatif skorlar bakımından önemli fark bulunmasına rağmen, travmaya kortizol ve hsCRP cevaplarında fark bulunmamıştır. Bu sonuç, ebb fazda operatif travmanın şiddetine göre cevabı belirleyen en önemli parametrelerin serum albumini ve homosistein düzeyleri olduğunu ortaya koymaktadır.

Evre 5 hastalarımızda POSSUM tahmini morbidite ve mortalite oranlarının evre 4 gruba nazaran yüksek olması, postoperatif dönemde ROS ve RNS nin hastanın antioksidan kapasitesinin üzerinde artmasının, postoperatif morbidite ve mortalitede önemli olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Cerrahi hastada postoperatif erken dönemde oksidatif stres ve antioksidan kapasite ilişkisi, elektif cerrahi girişimlerden sonra ortaya çıkan morbidite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır. “Ebb” faz olarak bilinen postoperatif erken dönem, genel bir enerji mobilizasyonu ile karakterize olup yaklaşık yirmidört saat sürer. Bu süre içinde, hastanın maruz bulunduğu posttravmatik oksidatif strese karşı koyma mekanizması hakkındaki bilgilerimiz çelişkili ve son derece yetersizdir. Bu çalışmanın amacı; elektif major cerrahi girişim yapılan hastalarda ebb fazda cerrahi travmanın meydana getirdiği oksidatif stresin, vücut sıvılarındaki antioksidan kapasitenin en büyük bölümünü oluşturan albumin üzerine etkisini incelemektir. Çalışmaya, POSSUM tanımlarına göre; evre 4 cerrahi girişim yapılan 32 hasta ile evre 5 genişlikte cerrahi girişim yapılan 27 hasta alındı. Bu iki hasta grubunda POSSUM fizyolojik ve operatif skorları ile travmaya hormonal, metabolik ve oksidatif stres cevapları karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ortalamaları, vücut-kitle indeksleri ve POSSUM fizyolojik skorları bakımından istatistiksel fark tesbit edilmedi. Ancak, her iki grupta postoperatif kortizol, glukoz LDH ve hsCRP değerleri, kendi preoperatif değerleri ile karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu anlaşıldı. Evre 4 ve evre 5 gruplarından cerrahi girişimden önce ve sonra elde edilen ortalama serum kortizol, glukoz, hsCRP ve LDH değerleri birbirinden farklı değildir. Bu sonuçlar, POSSUM fizyolojik skoru benzer olan hasta gruplarında, hastaların cerrahi travmaya verdikleri metabolik ve hormonal cevapların da benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Evre 4 ve evre 5 cerrahi girişim geçiren hasta grupları arasında hem preoperatif hem de postoperatif serum total protein ve serum albumin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark tesbit

edilmesine rağmen, sadece postoperatif serum homosistein düzeyleri birbirinden farklı bulunmuştur

Albumin, sistein-34 redoks-aktif tiyol grubu ile plazmadaki tiyolünün %80 nini oluşturur ve serumda sürekli oksidatif strese maruz kalan en önemli antioksidan maddedir. Evre 4 ve evre 5 hasta grupları arasında, operatif skorlar bakımından önemli fark bulunmasına rağmen, travmaya hormonal ve metabolik cevaplarında fark bulunamamıştır. Bu sonuç, ebb fazda operatif travmanın şiddetine göre, cevabı belirleyen en önemli parametrelerin serum albumini ve homosistein düzeyleri olduğunu ortaya koymaktadır.

Evre 5 hastalarımızda POSSUM tahmini morbidite ve mortalite oranlarının evre 4 gruba nazaran yüksek olması, postoperatif dönemde reaktif oksijen radikallerinin, hastanın antioksidan kapasitesinin üzerinde artmasının, postoperatif olası morbidite ve mortalitede önemli olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams DH, Shaw S: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 343: 831-836, 1994.
2. Ader R, Cohen N, Felten D: Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and immun system. *Lancet* 345: 99-103, 1994.
3. Ali M, Allen HR, Vedeckis WV, Lang CH: Depletion of rat liver glucocorticoid receptor hormone-binding and its mRNA in sepsis. . *Life Sci.* 48: 603-611. 1991.
4. Aller MA, Lorente L, Arias JL, Rodriguez-Fabian G, Alonso MS, Begega A, Lopez L, Rodriguez-Gomez J, Arias J: The psycho-neuro-immune-endocrine response: a physiological and pathological way of life. *Psicothema* 8: 375-381, 1996.
5. Aller MA, Loorente L, Nava MP, Duran HJ, Arias J: Neuro-immune-endocrine functional system and vascular pathology. *Med Hypotheses* 57: 561-569, 2001.
6. Aller MA, Arias JL, Nava MP, Arias J: Posttraumatic inflammation is a complex response based on the pathological expression of the nervous, immune and endocrine functional systems. *Exp Biol Med* 229: 170-181,2004.
7. Anders T, Jonas N, Olle L: Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Crit Care* 2: 69-78, 1999.
8. Auerhammer CJ, Strasburger CJ: Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on the immune system. *Eur J Endocrinol* 133: 635-645, 1995.
9. Baldwin AS. The NF-kappaB and I Kappa B proteins: new discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 14: 649-683, 1996.

10. Banerjee R, Evande R, Kabil Ö, Ojha S, Taoka S. Reaction mechanism and regulation of cystathionine beta-synthase. *Biochim Biophys Acta* 1647: 30-35, 2003.
11. Barrett EJ, Gusberg R, Ferrannini E, Tepler J, Felig P, Jacob R, Smith D, DeFronzo RA. Amino acid and glucose metabolism in the postabsorptive state following amino acid ingestion in the dog. *Metabolism* 35:709-717, 1986.
12. Beatty PW, Reed DJ. Involvement of the cystathionine pathway in the biosynthesis of glutathione by isolated rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 204: 80-87, 1980.
13. Beeken WL, Volwiler W, Goldsworthy PD, Garby LE, Reynolds WE, Stogsdill R, Stemler RS. Studies of I-131-albumin catabolism and distribution in normal young male adults. *J Clin Invest* 41: 1312-1333, 1962.
14. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress. *J Biol Chem* 272: 20313-20316, 1997.
15. Besedovsky HO, Del Rey A: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17: 64-102, 1996.
16. Bhagavan NV: *Medical Biochemistry* (Harcourt/Academic press, San Diego, San Francisco). 2001. s: 710- 721.
17. Bistran BR. A simple technique to estimate severity of stress. *Surg Gynecol Obstet* 148: 675-678, 1979.
18. Boosalis MG, Snowdon DA, Tully CL, Gross MD. Acute phase response and plasma carotenoids in older woman: findings from the nun study. *Nutrition* 12:475-478, 1996.
19. Bourdon E, Loreau N, Blache D. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin. *FASEB J* 13:233-244, 1999.

20. Bourdon E, Loreau N, Lagrost L, Blache D: Differential effects of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin. *Free Radi Res* 39: 15-20, 2005.
21. Breznock EM: The systemic response of the traumatized patient: an overview. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 10: 523-532, 1980.
22. Brooks MJ, Sutton R, Sarin S. Comparison of Surgical Risk Score, POSSUM and p-POSSUM in higher-risk surgical patients. *Br J Surg.* 92: 1288-1292, 2005.
23. Brot N, Weissbach H. Biochemistry and physiological role of methionine sulfoxide residues in proteins. *Arch Biochem Biophys* 223: 271-281, 1983.
24. Bruce DM, Simith M. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* 178: 232-234, 1999.
25. Buczkowska EO. Alterations of blood glucose homeostasis during septic or injury stress-hyperglycemia *Wiad Lek* 55: 731-44, 2002.
26. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 20: 342-350, 2005.
27. Buschmann I, Schaper W: Arterogenesis versus angiogenesis: two mechanisms of vessel growth. *News Physiol Sci* 14: 121-125, 1999.
28. Byrne J, Hallett JW, Ilstrup DM. Physiological responses to laparoscopic aortofemoral bypass grafting in an animal model. *Ann Surg* 231: 512-518, 2000.
29. Carey LC, Lowery BD, Cloutier CT. Blood sugar and insulin response in human shock. *Ann Surg* 172: 342-350, 1970.

30. Carson-Jurica MA, Schrader WT, O'Malley BW: Steroid receptor family: structure and functions. *Endocr Rev.* 11:201-220 1990.
31. Cerra FB, Siegal JH, Border JR. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurement in patients after trauma, general surgery and sepsis. *J Trauma* 19: 621-629, 1979.
32. Cha MK, Kim IH. Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: a possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 222: 619-625, 1996.
33. Chan TM. The permissive effects of glucocorticoid on hepatic gluconeogenesis. Glucagon stimulation of glucose-suppressed gluconeogenesis and inhibition of 6-phosphofructo-1-kinase in hepatocytes from fasted rats. *J Biol Chem.* 259: 7426-7432, 1984.
34. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 49:481-493, 1993.
35. Cioffi WG, Burleson DG, Pruitt BA. Leukocyte responses to injury. *Arch Surg* 128: 1260-1267, 1993.
36. Claman HN. Corticosteroids and lymphoid cells. *N Engl J Med* 287: 388-397, 1972.
37. Cooley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. Early time course of the acute phase protein response in man. *J Clin Pathol* 36: 203-207, 1983.
38. Copeland GP, Jones D, Walters M: "The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)": a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 78: 356-360, 1991.
39. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med.* 303: 436-44, 1980.

40. Dale G, Young G, Latner AL, Goode A, Tweedle D, Johnston ID. The effect of surgical operation on venous plasma free amino acids. *Surgery* 81: 295-301, 1977.
41. Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 218: 593-609, 1993.
42. Davies MJ, Gilbert BC, Haywood RM. Radical-induced damage to bovine serum albumin: role of the cysteine residue. *Free Rad Res Commun* 18: 353-367, 1993.
43. Davis PF, Tripathi SC: Mechanical stress mechanism and the cell: an endothelial paradigm *Circ Res* 72: 239-245, 1993.
44. Dean RT, Hunt JV, Grant AJ, Yamamoto Y, Niki E. Free radical damage to proteins: the influence of the relative localization of radical generation, antioxidants and target proteins. *Free Rad Biol Med* 11: 161-168, 1991.
45. Dean RT, Fu SL, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 324: 1-18, 1997.
46. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 119: 316-325, 1996.
47. DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest.* 68:1468-1474, 1981.
48. De Lorgeril M, Guidollet J, Renaud S: Serum albumin and mortality. *Lancet* 335: 349, 1996.

49. Dominiononi L, Dionigi R, Cividini F. Determination of C-reactive protein and alpha-1-antitrypsin for quantitative assessment of surgical trauma. *Eur Surg Res Suppl* 1: 133, 1980.
50. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog: a model for stress-induced hyperglycemia. *J Clin Invest.* 63: 114-123, 1979.
51. Era S, Kuwata K, Imai H, Nakamura K, Hayashi T, Sogami M: Age-related change in redox state of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta* 1247: 12-16, 1995.
52. Ewyn DH, Parikh HC, Stahr LJ, Kim SI, Shoemaker WC. Interorgan transport of amino acids in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 231: 377-386, 1976.
53. Fain JN, Garcija-Sainz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res.* 24: 945-966, 1983.
54. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Pasini E, De Giuli F, Albetini A. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium. *Am J Clin Nutr* 53: 15S-22S, 1991.
55. Flame I, Frolich T, Risau W: Molecular mechanism of vasculo-genesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 173: 206-210, 1997.
56. Frei B, Stocker R, Ames B. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci* 85: 9748-9752, 1988.
57. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 110: 823-831, 2002.
58. Gann DS, Dallman MF, Engeland WC. Reflex control and modulation of ACTH and corticosteroids. *Int Rev Physiol.* 24:157-199, 1981.

59. Gibbs DM. Measurement of hypothalamic corticotropin-releasing factors in hypophyseal portal blood. *Fed Proc.* 44: 203-206, 1985.
60. Goldstein SA, Elwyn DH. The effect of injury and sepsis on fuel utilization. *Annu Rev Nutr* 9: 445-473, 1989.
61. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 50: 693-703, 1997.
62. Goodman JS, Schaffner W, Collins HA, Battersby EJ, Koenig MC. Infection after cardiovascular surgery. *N Engl J Med* 18: 117-123, 1968.
63. Halliwell B, Gutteridge MC: The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 280: 1-8, 1990.
64. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species: its mechanism and measurement in mammalian systems *FEBS Lett* 281: 9-19, 1991.
65. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 119: 598-620, 1992.
66. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 16: 33-50, 1996.
67. Hanada H, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 13: 413-421, 2002.
68. Harris BH, Gelfand JA. The immune response to trauma. *Semin Pediatr Surg* 4: 77-82, 1995.
69. Harrison R: Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med* 33: 774-797, 2002.

70. Hasselgren PO, Pedersen P, Sax HC, Warner BW, Fischer JE. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg* 123: 992-999, 1988.
71. Haussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J* 313: 697-710, 1996.
72. Higuchi Y. Glutathione depletion-induced chromosomal DNA fragmentation associated with apoptosis and necrosis. *J Cell Mol Med* 8: 455-464, 2004.
73. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348: 138-150, 2003.
74. Imamura M, Clowes GH, Blackburn GL, O'Donnell TF, Trerice M, Bhimjee Y, Ryan NT. Liver metabolism and gluconeogenesis in trauma and sepsis. *Surgery* 77: 868-880, 1975.
75. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ, Carli F. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 81: 127-131, 1994.
76. Kaneto A, Kajinuma H, Kosaka K. Effect of splanchnic nerve stimulation on glucagon and insulin output in the dog. *Endocrinology*. 96: 143-150, 1975.
77. Kaufmann MA, Castelli I, Pargger H, Drop LJ: Nitric oxide dose-response study in isolated perfused rat kidney after inhibition of endothelium-derived relaxing factor synthesis: the role of serum albumin. *J Pharm Exp Therapeutics* 273: 855-862, 1995.
78. Keany J, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, Loscalzo J: NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest* 91: 1582-1589, 1993.

79. Kraus-Friedmann N. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. 64: 170-259, 1984.
80. Krinsky NI. Mechanism of action of biological antioxidants. Proc Soc Exp Biol Med 200: 248-254, 1992.
81. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thorne A. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 43: 146-152, 1999.
82. Lawrence WT: Physiology of the acute wound. Clin Plastic Surg 25: 321-340, 1998.
83. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, Lau WY. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. Ann Surg 231: 506-511, 2000.
84. Levine RL, Berlett BS, Moskowitz J, Mosoni L, Stadtman ER. Methionine residues may protect proteins from critical oxidative damage. Mech Ageing Dev. 107: 323-32, 1999.
85. Lingen MW: Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing. Arch Pathol Lab Med 125: 67-71, 2001.
86. Lum H, Malik AB: Regulation of vascular endothelial barrier function. Am J Physiol 267: L223-L241, 1994.
87. Luo K, Li JS, Li LT, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. World J Gastroenterol. 9: 847-850, 2003.
88. Makara GB. Mechanisms by which stressful stimuli activate the pituitary-adrenal system. Fed Proc. 44: 149-153, 1985.

89. Mansoor MA, Svardal AM, Ueland PM: Determination of the in vivo redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem.* 200:218-229, 1992.
90. Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R Jr, Treska V, Spidlen V, Novak I: Effects of intestinal surgery on pulmonary, glomerular, and intestinal permeability, and its relation to the hemodynamics and oxidative stress. *Surg Today* 34: 24-31, 2004.
91. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312: 159-163, 1985.
92. Meister A. Glutathione metabolism. *Methods Enzymol* 251: 3-7, 1995.
93. Mendoza-Sagaon M, Hanly EJ, Talamini MA, Kutka MF, Gitzelmann CA, Herreman-Suquet K, Poulou BF, Paidas CN, De Maio A. Comparison of the stress response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 14: 1136-1141, 2000.
94. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg* 389: 475-484, 2004.
95. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen B, Marincola FM. The dual role of IL-10. *Trends Immunol* 24: 36-43, 2003.
96. Monaco JL, Lawrence T. Acute wound healing. An overview. *Clin Plastic Surg* 30: 1-12, 2003.
97. Montgomery DAD, Neill DW, Dowd EBD. Idiopathic hypoalbuminemia. *Clin Sci* 22: 141-154, 1962.
98. Moran LK, Gutteridge JM, Quinlan GJ. Thiols in cellular redox signaling and control. *Curr Med Chem* 8: 763-772, 2001.

99. Morris DM, Smith HO, Liu W, Genesen MC, Jagt DHV, Glew RH, Fry DE: Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury. *Am J Surg* 180: 212-216, 2000.
100. Mosharov MR, Cranford R, Banerjee. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry* 39: 13005-13011, 2000.
101. Myers MA, Fleck A, Sampson B, Cooley CM, Bent J, Hall G. Early plasma protein and mineral changes after surgery: a two stage process. *J Clin Pathol* 37: 862-866, 1984.
102. Nanni G, Siegel JH, Coleman B, Fader P, Castiglione R. Increased lipid fuel dependence in the critically ill septic patient. *J Trauma*. 24: 14-30, 1984.
103. Narazaki R, Maruyama T, Otagiri M. Probing the cysteine 34 residue in human serum albumin using fluorescence techniques. *Biochim Biophys Acta* 1338: 275-281, 1997.
104. Naruko M, Ogawa Y, Kido Y, Niwa H, Abe Y, Kobayashi M, Mori T, Tanaka T. Studies on the energy expenditure following surgical stress (I. The effects of the severity of stress and the administration of nutrients). *Jpn J Surg*. 18: 194-202, 1988.
105. Naruko M, Ogawa Y, Kido Y, Niwa H, Abe Y, Kobayashi M, Mori T, Tanaka T. Studies on the energy expenditure following surgical stress (II. The correlation between energy expenditure and hormonal changes). *Jpn J Surg*. 18: 694-704, 1988.
106. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 420: 846-852, 2002.

107. Oldham KM, Bowen PE. Oxidative stress in critical care : Is antioxidant supplementation beneficial? *J Amer Diet Assoc* 98: 1002-1008, 1998.
108. Pacifici RE, Davies KJA. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free radical theory of aging revisited. *Gerontology* 37: 166-180, 1991.
109. Pacy PJ, Cheng KN, Ford GC, Halliday D. Influence of glucagon on protein and leucine metabolism in man: a study in fasting man with induced insuline resistance. *Br J Surg* 77: 791-794, 1990.
110. Parks SK, Brody JI, Wallace HA, Blakemore WS. Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* i: 53-55, 1971.
111. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 16: 1434-1436, 1989.
112. Porte, D Jr, Smith PH, Ensink JW. Neurohumoral regulation of the pancreatic islet A and B cells. *Metabolism*. 25:1453-1456, 1976.
113. Porter JM, Ivaturt RR, Azimuddin K, Swami R. Antioxidant therapy in the prevention of drgan dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg* 65: 478-483, 1999.
114. Pryor WA. The antioxidant nutrients and disease prevention: what do we know and what we need to find out? *Am J Clin Nutr* 53: 391S-393S, 1991.
115. Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM: Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci* 95: 459-465, 1998.

116. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW: Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 32: 755-759, 2004.
117. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41: 1211-1219, 2005.
118. Radi R, Bush KM, Cosgrove TP, Freeman BA. Reaction of xanthine oxidase-derived oxidants with lipid and protein of human plasma. *Arch Biochem Biophys* 286: 117-125, 1991.
119. Riddle PR, Berenbaun MC. Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Lancet* i: 746-748, 1967.
120. Russell RCG, Walker CJ, Bloom SR. Hyperglucagonaemia in the surgical patient. *Br Med J* 1: 10-12, 1975.
121. Sager G, Trovik T, Slordal L, Jaeger R, Prytz PS, Brox J, Reikeras O. Catecholamine binding and concentrations in acute phase plasma after surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 48: 419-424, 1988.
122. Sardesai VM. Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract* 10: 19-25, 1995.
123. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. Antioxidant therapy. *Crit Care Med* 21: S92-S102, 1993.
124. Sendt W, Amberg R, Schoffel U, Hassan A, von-Specht BU, Farthmann EH. Local inflammatory peritoneal response to operative trauma: studies on cell activity, cytokine expression and adhesion molecules. *Eur J Surg* 165: 1024-1030, 1999.

125. Shaklai N, Garlick RL, Bunn HF. Non enzymic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *J Biol Chem* 259: 3812-3817, 1984.
126. Sherwin RS, Shamoon H, Hendler R, Sacca L, Eigler N, Walesky M. Epinephrine and the regulation of glucose metabolism: effect of diabetes and hormonal interactions. *Metabolism*. 29: 1146-1154, 1980. *Physiol Rev*.
127. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 215: 213-219, 1993.
128. Smith T, Cuzner ML: Neuroendocrine-immune interactions in homeostasis and autoimmunity. *Neuropathol Appl Neurobiol* 20: 413-422,1994.
129. Soriani M, Pietraforte D, Minetti M. Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Arch Biochem Biophys* 312: 180-188, 1994.
130. Stadtman ER, Moskovitz J, Berlett BS. Levine RL. Cyclic oxidation and reduction of protein methionine residues is an important antioxidant mechanism. *Mol Cell Biochem*. 234-235: 3-9. 2002.
131. Stocks J, Gutteridge M, Sharp R, Dormandy L. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clin Sci Mol Med* 47:215-222, 1974.
132. Strommer L, Wickbom M, Wang F, Herrington MK, Ostenson CG, Arnelo U, Permert J: Early impairment of insulin secretion in rats after surgical trauma. *Eur J Endocrinol*. 147: 825-833, 2002.
133. Sutherland EW: Studies on the mechanism of hormone action. *Science* 177: 401-408, 1972.
134. Szakmany T, Marton S, Molnar Z: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal

- tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial. *Anaesth Intensive Care* 31: 267-271, 2003.
135. Taoka S, Ohja S, Shan X, Kruger WD, Banerjee R. Evidence for heme-mediated redox regulation of human cystathionine beta-synthase activity. *J Biol Chem* 273: 25179-25184, 1998.
 136. Tate RM, Repine JE. Phagocytes, oxygen radicals and lung injury. *Free Radiol Biol Med* 6:199-209, 1984.
 137. Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 88: 877-887, 2001.
 138. Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Haggmark T, Ljungqvist O. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg*. 159: 593-599, 1993.
 139. Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, Gutniak M, Haggmark T. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 81: 59-63, 1994.
 140. Thorell A, Essen P, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr* 15: 75-79, 1996.
 141. Thorell A, Nygren J, Essen P, Gutniak M, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg*. 162: 187-191, 1996.
 142. Udelsman R, Holbrook NJ. Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Prob Surg* 31: 653-720, 1994.
 143. Unger RH. Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes*. 20: 834-838, 1971.

144. Vedeckis WV, Ali M, Allen HR: Regulation of glucocorticoid receptor protein and mRNA levels. *Cancer Res* 49: 2295s-2302s, 1989.
145. Vogt W. Oxidation of methionine residues in proteins: tools, targets and reversal. *Free Radic Biol Med* 18:93-105, 1995.
146. Walzog B, Gaehtgens P: Adhesion molecules: The path to a new understanding of acute inflammation. *News Physiol Sci* 15: 107-113, 2000.
147. Warnold I, Lundholm K: Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 noncancer patients. *Ann Surg* 199: 299-305, 1984.
148. Water LB, Ernest EM, Frederich AM, Carlton CB, Virginia SC, Verlyn MP. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis. *Arch Surg* 131: 24-30, 1996.
149. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Locke SJ. Quantitative measurement of total peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. *FEBS Lett.* 187: 33-37, 1985.
150. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes and consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 23: 331-346, 1994.
151. Williams MA, Cave CM, Quaid G, Solomkin JS: Chemokine regulation of neutrophil function in surgical inflammation. *Arch Surg* 134: 1360-1366, 1999.
152. Wilmore DW, Mason AD, Pruitt BA, Colonel MD. Insulin response to glucose in hypermetabolic burn patients. *Ann Surg* 183: 314-320, 1976.
153. Wolfe RR. Review: acute versus chronic response to burn injury. *Circ Shock* 8: 105-15, 1981.
154. Woodside JV, Yarnell JWG, McMaster D, Young IS, Harmon DL, McCrum EE, Patterson CC, Gey KF, Whitehead AS, Evans A. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind,

- randomized, factorial-design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 67: 858-866, 1998.
155. Yamauchi H, Kobayashi E, Yoshida T, Kiyozaki H, Hozumi Y, Kohiyama R, Suminaga Y, Sakurabayashi I, Fujimura A, Miyata M. Changes in immune-endocrine response after surgery. *Cytokine* 10: 549-554, 1998.