



Travmaya cevap ve metabolik değişiklikler: posttravmatik metabolizma

Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism

Turgay Şimşek¹, Hayal Uzelli Şimşek², Nuh Zafer Cantürk³

ÖZET

Cerrahi travma gibi olayların etkisi ile oluşan strese yanıt, endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikleri içerir. Bu reaksiyonların oluşumunda stres hormonları ve sitokinler rol oynar. Stres ne kadar büyük ise o kadar büyük reaksiyonlara ve sonuçta daha büyük katabolik etkilere sebep olabilecektir. Cuthbertson travmalı hastalarda öncelikle erken dönemde hipermetabolizma sonucu protein ve yağ tüketen, vücut sıvı ve elektrolitlerini koruyan karakteristik cevabın oluştuğunu göstermiştir. Travmanın şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun bilinmesi metabolik ve beslenme desteğinin belirlenmesinde önemlidir. Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur. Serbest yağ asitleri travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar. Cerrahi stres ve travmalar protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein yıkımı ile seyreder. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlelerinde oluşan kayıpları engellemektir. Travma ve sepsis gibi majör stres durumlarında cerrahi sonrası hızlı iyileşmenin anahtarı olan katabolik yanıtı azaltma yoluna gidilmesi ve mümkün olan en kısa sürede en az kayıpla dengeli metabolizmaya dönülmesi önemlidir. Bu nedenle bu durumun yönetilmesinde travmaya metabolik yanıtın detaylarının bilinmesi, özümsemesi ve hastalarda uygulamaların buna göre yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Posttravmatik metabolizma, strese yanıt, travmaya cevap

ABSTRACT

Stress response caused by events such as surgical trauma includes endocrine, metabolic and immunological changes. Stress hormones and cytokines play a role in these reactions. More reactions are induced by greater stress, ultimately leading to greater catabolic effects. Cuthbertson reported the characteristic response that occurs in trauma patients: protein and fat consumption and protection of body fluids and electrolytes because of hypermetabolism in the early period. The oxygen and energy requirement increases in proportion to the severity of trauma. The awareness of alterations in amino acid, lipid, and carbohydrate metabolism changes in surgical patients is important in determining metabolic and nutritional support. The main metabolic change in response to injury that leads to a series of reactions is the reduction of the normal anabolic effect of insulin, i.e. the development of insulin resistance. Free fatty acids are primary sources of energy after trauma. Triglycerides meet 50 to 80 % of the consumed energy after trauma and in critical illness. Surgical stress and trauma result in a reduction in protein synthesis and moderate protein degradation. Severe trauma, burns and sepsis result in increased protein degradation. The aim of glucose administration to surgical patients during fasting is to reduce proteolysis and to prevent loss of muscle mass. In major stress such as sepsis and trauma, it is important both to reduce the catabolic response that is the key to faster healing after surgery and to obtain a balanced metabolism in the shortest possible time with minimum loss. For these reasons, the details of metabolic response to trauma should be known in managing these situations and patients should be treated accordingly.

Key Words: Posttraumatic metabolism, stress response, trauma response

¹Sakarya Toyotasa Acil Yardım Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Sakarya, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Nuh Zafer Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye
Tel: +90 505 539 48 28
e-posta:
canturkz@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 09.01.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2014

©Telif Hakkı 2014
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2014
by Turkish Surgical Association

Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

GİRİŞ

Travmaya karşı cevap çeşitli endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikler içerir. Bu değişikliklerin şiddeti, maruz kalınan stresin miktarı ile ilgilidir. Travmaya karşı verilen santral sinir sistemi ve hormonal cevabın aktivasyonunda travmatik dokudan salınan TNF-α ve IL 1 gibi mediatörlerin hipotalamus üzerindeki doğrudan etkisi bilinmekle birlikte yeni bir çok çalışma nükleer faktör kappa B'den (NF-κB) bahsetmektedir. Yanık-rat modeliyle oluşturulan bir çalışmada karaciğer hasarına karşı koruyucu olarak melatoninin inflamatuvar cevabın mediatörü olarak kabul edilen NF-κB'nin supresyonunda rol oynadığı, melatoninin tedavisi ile de önemli derecede artmış hepatik NF-κB, TNF-α aktivitesinin azaltıldığı gösterilmiştir (1).

Protein malnütrisiyonu inflamatuvar cevabı bozarak enfeksiyona karşı savunmayı etkiler. Glutamin non-esansiyel amino asit olarak kabul edilmesine rağmen travma ve cerrahi sonrasında, sitokin sentezinin modüle edildiği sepsis gibi durumlarda esansiyel olduğu ortaya konmuştur. Bir çalışmada glutaminin makrofaj aktivasyonu ve TNF-α sentezi üzerinde doz bağımlı etkisinin olduğu, NF-κB sinyal yolunu negatif etkilediği belirtilmiştir (2). Kakaonun NF-κB'yi inhibe ederek inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (3).

Travma sonrası reaksiyonların oluşumunda stres hormonları ve sitokinlerin salınımı rol oynar. Stres ne kadar büyük ise o kadar büyük reaksiyonlara ve sonuçta daha büyük katabolik etkiye sebep olabilir.

Bu reaksiyonların ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur (4). Yoğun katabolik reaksiyonlar genellikle vücuda zarar verir. Kas dokusunun yıkılması ve enerji depolarının azalması ile seyreden katabolik durum iyileşme süresini uzatır. Cerrahi sonrası hızlı iyileşme katabolik yanıtı azaltmak sureti ile negatif metabolik etkilerin ortadan kaldırılması ve hastanın mümkün olan en kısa sürede dengeli metabolizmaya dönmesi ile sağlanır. Bunun için perioperatif bakımda beslenme desteği iyileşme için esastır.

TRAVMAYA METABOLİK CEVAP

Travmanın metabolik cevap ve mortalite ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Vücut travmaya taşikardi, oksijen kullanımında artış, solunum hızında artma, yüksek vücut sıcaklığı ve negatif nitrojen dengesi yani katabolizma ile karakterize bir yanıt vermektedir. Cuthbertson 50 yıl önce travmalı hastalarda öncelikle erken dönemde hipermetabolizma sonucu protein ve yağ tüketen, vücut sıvı ve elektrolitlerini koruyan karakteristik cevabın oluştuğunu göstermiştir. Bu metabolik değişiklikler şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda da karakteristiktir. Ancak bazen böyle bir tablo olmasına rağmen septik neden genellikle teşhis edilemez. Bu genel inflamatuvar süreci tanımlamak için Göğüs Hastalıkları Amerikan Koleji ve Yoğun Bakım Tıp Derneği Konsensus toplantısında SIRS (Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu) terimi önerilmiştir. Birçok araştırmacı da tüm katabolik durumlar için uygulanabilen son bir ortak yol önermişlerdir. İnfeksiyöz ya da non-infeksiyöz durumlarda benzer metabolik yanıt oluştuğu için hangisinin metabolik yanıtın nedeni olduğu bilinmemektedir (5-7). Cerrahi travma yetişkinlerde enerji metabolizmasını anlamlı olarak etkilemektedir (6). Cuthbertson ve ark. (8) travma sonrası metabolik hızda yaklaşık %20-25 artış ve aynı zamanda metabolik cevabın boyutunun travma derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Metabolizmadaki değişiklikler vücudun iç ısı (core) ve kalp hızındaki değişikliklerle ilişkilidir. Postoperatif dönemde enerji metabolizmasındaki artış çoğu güncel çalışma ile doğrulanmıştır. Metabolizmanın %15-30 oranında arttığı gösterilmiştir. Cuthbertson ve ark. (8) peroperatif ve postoperatif yönetimde yapılacak değişimlerle postoperatif cevapların değişebildiğini göstermiştir. Yenidoğan, çocuk ve yetişkinler arasında enerji metabolizmasında olabilen postoperatif değişiklikler, termoregülasyon ve sıvı ve enerji gereksinimleri farklılık gösterir (6). İnsanların travmaya metabolik yanıtı 3 faz halinde tanımlanmıştır:

- 1) Cezir-Ebb fazı veya erken şok fazındaki azalmış metabolik hız,
- 2) Met-Flow fazı veya katabolik faz,
- 3) Anabolik faz (travmaya karşı metabolik cevap durdurulduğunda kaybedilen doku, tekrar sentez edilerek yerine konabilirse) (9, 10).

Ebb fazı travmadan sonraki ilk saatlerde (24-48 saat) oluşur (6). Vücudun normal doku perfüzyonunu yeniden düzenleme ve hemoastazı koruma çabalarıyla karakterizedir. Bu fazda total vücut enerjisinde azalma ve üriner nitrojen kaybı olur. Katekolamin ve kortizol gibi endokrin hormonlarda erken yükselme görülür. Genellikle azalmış efektif dolaşım hacmine bağlı hemodinamik bozukluklar (hipotansiyon) görülür.

Flow fazı, bir 'Hep ya da hiç' reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Bunun anlamı substrat akışı 'Vur ya da kaç' reaksiyonuna yetecek

düzeyde olmalıdır. Böylece kanama, enfeksiyon gibi durumlar önlenmeye çalışılır. Bu cevap kısa vadede sağkalım için gerekli olmasına rağmen uzun sürer veya aşırı şiddetli bir cevap oluşursa vücut hasarının başlamasına neden olur (2-7. gün). Uzun süren bu cevap sonucunda kas, yağ dokusu, deri ve diğer dokular yıkıma uğrar. Bu nedenle kritik hastalara günümüz yaklaşımında strese karşı cevabı ve bu cevabın ne şekilde modifiye edilerek hastaların tedavi edileceğini anlamamız gerekir. Flow fazı birçok minör yaralanma hariç, başlangıçtaki travmaya ve volüm replasmanına kompanse edici yanıt sağlayan erken dönem katabolizmasıdır. Bu fazda metabolik cevap, doku hasar onarımını ve kritik organ fonksiyonlarını korumak için doğrudan enerji ve protein substratlarının sağlanması ile ilgilidir. Bunlar arasında vücut oksijen tüketimi ve metabolik hızın artması sayılabilir. Erken katabolik safhada enerji üretim ve tüketiminin artmasından en çok katekolaminler (adrenalin) sorumludur (10).

Cerrahi, metabolizmayı ve substrat kullanımını etkilemektedir. Postoperatif insülin direncine bağlı olarak glikoz kullanımı azalır, katekolamin artışıyla trigliserid yıkımı ve serbest yağ asitlerinin salınımı artar (11). Lipid kullanımındaki artış glikoz yönetimini etkilemez (12); fakat rölatif insülin direnci preoperatif glikoz yüklemesi yapılarak azaltılabilir (13). Hiperглиsemisinin derecesi postoperatif sonucu ve morbiditeyi anlamlı olarak etkiler (14). Strese karşı metabolik cevap glukagon, katekolaminler ve kortikosteroidler gibi katabolik hormonlarla ve insülin direnci ile yönlendirilir. Sitokinler, oksijen radikalleri ve diğer lokal mediatörler de bu işte rol alır. Bunların anabolik ve katabolik etkileri vardır. Katabolik etkiler genellikle kas, yağ ve deri gibi periferik dokularda gelişir. Bu durum yara iyileşmesi için gerekli cevabı oluşturmada kullanılır. Aminoasitler; önemi fazla olan akut faz proteinlerinin sentezi dışında, yara iyileşmesi ve hastalıktan başarılı bir şekilde iyileşmede de önemli rol alırlar. Bu aminoasitler hem protein sentezi için gerekli olanlar hem de spesifik fakat esansiyel olmayan glutamin, alanin ve hatta arginin gibi aminoasitlerdir (9). Anabolik faz flow fazının geç dönemidir.

Anabolik fazın erken döneminde vücudun katabolik durumdan anabolik duruma geçmesi yaralanmanın şiddetine bağlıdır. Bu dönüş komplike olmayan elektif cerrahi sonrası 3-8 günde olmaktadır. Ciddi travma ve sepsis sonrası ise haftalar sürer. Bu dönüş durumu kortikoid çekilme fazı olarak bilinir ve net nitrojen atılımının azalması ve uygun potasyum-nitrojen dengesiyle karakterizedir (10).

Klinik olarak da bu dönem diürezin ve oral alım isteğinin başlamasıyla aynı zamana rastlar. Erken anabolik faz; yeterli beslenmenin sağlanması ve protein deposunun kapasitesine bağlı olarak birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir. Nitrojen dengesinin pozitif olması; protein sentezinin artması, kilo ve kas gücünün hızlı ve ilerleyici artışı sağlar. Pozitif nitrojen dengesinin maksimum olarak 4 gr/güne ulaşması, protein sentezinin yaklaşık 25 gr/gün ve vücut kütle artışının 100 gr/güne ulaşmasıyla sonuçlanır (10).

Geç anabolik faz iyileşme döneminin son dönemi olup travmaya karşı metabolik cevap durdurulduğunda vücut protein ve yağ depolarının yerine konulması ile adipoz deponun aşamalı restorasyonu ve pozitif nitrojen dengesinin normale dönmesiyle karakterizedir. Ciddi yaralanma sonrası birkaç haftadan birkaç aya uzayabilir (10).

TRAVMA SONRASI METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Travmanın şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Enerji tüketimindeki artıştan ilk başta sempatik sinir sistemi ve katekolaminler sorumludur. Enerji tüketiminin büyük kısmı endotoksin ve sitokinler yüzünden bozulan membran potansiyellerindeki bozulmanın telafisi için harcanmaktadır. Total vücut enerji tüketiminin %40'ının bu nedenle iyon pompaları ve transport işlemlerinde kullanıldığı düşünülmektedir. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun bilinmesi seçilecek metabolik ve nutrisyonel desteğin belirlenmesinde önemlidir (10). Artmış anyon açığıyla başta yaşlı hastalarda olmak üzere metabolik cevabın şiddeti ve mortalitenin öngörülebileceği vurgulanmıştır (15).

Lipid metabolizması: Serbest yağ asitleri travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar. Artmış glukoneogenez için gerekli olan enerji ya laktattan ya da karaciğerde aminoasitlerden sağlanır. Erken dönemde artan ACTH, kortizol, katekolamin, glukagon, büyüme hormonu, sempatik aktivite ve azalan insülin seviyesi sonucu lipoliz hızlanmaktadır (9, 10). Yağ oksidasyonu ile ortaya çıkan enerji karaciğer hücreleri için en önemli enerji kaynağıdır. Glikoz, sadece kısmi olarak oksidasyona uğradığı ve glukoneogenez için gerekli olan enerjinin %80-90'ı yağ oksidasyonundan ortaya çıktığı için hastanın solunum katsayısı 0,8-1 arasındadır.

Vücut lipid depoları dayanıklı ve büyük miktarlardadır. Etiyolojiye bağlı olmaksızın kritik hastalarda verilen-beklenen metabolik cevaplar içinde her ne kadar artmış hızda lipoliz beklenen bir durum ise de lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitleri miktarı enerji ihtiyacının üstüne çıkabilir. Hastaya okside edilebileceğinden daha yüksek dozda glikoz verilirse karaciğer yağlanması daha fazla olur. Septik, diyabetik, obez hastalarda bu fenomen daha sıktır. Tek başına açlığa göre açlık ve hastalığın birlikte olduğu durumlarda hepatik ketogenez yüksek insülin düzeyleri nedeniyle daha az uyarılır. Bu sayede glikoz periferde yaralı dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır (9).

Aynı zamanda travma ve sepsiste artan proinflatuar sitokinlerin (TNFα) etkisi ile yağ ve kas dokularındaki lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Ebb fazı sırasında lipoliz ile plazma yağ asiti ve gliserol düzeyleri artmaktadır. Flow fazında da lipoliz devam eder ve artan serbest yağ asitleri glikolizi inhibe eder. Glukagon ve hücre içi yağ asitlerinin artmasının etkisiyle yağ asiti sentezi baskılanmaktadır. Buna karşın şiddetli travma, hemorajik şok ve sepsiste inhibisyon yeterli olmaz. Uzamış açlıkta görülen tersine glikoliz ve proteoliz devam eder. Travma sonrasında ketogenez hızı yaralanmanın ciddiyeti ile ters orantılıdır. Major travma şok ve sepsiste insülin artışı ve serbest yağ asiti kullanımının artışı nedeniyle ketogenez azalır. Minör travmada ise ketogenez artar fakat bu artış açlık ketozu seviyesine ulaşmaz (10).

PROTEİN VE AMİNOASİT METABOLİZMASI

Cerrahi stres, protein katabolizmasındaki artış (16) ve negatif nitrojen dengesi (17) artmış protein turnover (18, 19) ile karakterize tüm vücut protein metabolizmasında değişikliğe neden olur (6). Protein katabolizması ve sentezindeki net değişiklikler hasarın süresi ve seviyesiyle bağlantılıdır. Hasar sonrası travmaya metabolik cevapta özellikle glukokortikoidlerin etkisiyle

sistemik proteoliz başlar, katabolizma artar ve üriner nitrojen atılımı 30 gr/gün'e kadar yükselir. Bu vücut kütlelerinde ortalama %1,5 kadar günlük kayıp anlamına gelir (6, 7, 10). Travmaya maruz kalan hiçbir besin almayan bir birey bu hesaba göre 10 gün sonunda vücut kütlelerinin %15'ini kaybedecek demektir. Bu yüzden aminoasitler uzun dönemli yakıt rezervi olarak görülemezler ve aşırı protein kayıpları da yaşam ile bağdaşmamaktadır (10).

Posttravmatik protein katabolizması sonrası glukoneogenez ile akut faz proteinleri, albümin, fibrinojen, glikoproteinler, kompleman faktörleri ve benzeri moleküllerin sentezi için aminoasit sağlanır (9, 10, 20-22). Radyoizotop ile işaretli aminoasitler ile yapılan çalışmalarda ve protein analizlerinde karaciğer ve böbrek gibi organların dokuları korunurken özellikle iskelet kaslarının bu amaçla kullanıldığı anlaşılmıştır (10).

Elektif operasyonlar ve minör travmalar düşük protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein katabolizması ile seyredir (10). Lattermann ve ark. (23) kolektomi yapılan hastalarda postoperatif ilk iki saatte protein sentezinde azalma ve aminoasit oksidasyonunda artışla giden katabolizmayı göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Carli ve ark. (24) intraoperatif dönemde ve postoperatif ilk 2 saatte azalmış protein katabolizmasına işaret etmişlerdir. İdrar nitrojen seviyesinde artış ve negatif nitrojen dengesi injuri sonrası erken dönemde tespit edilebilir ve 7. günde pik yapar. Protein katabolizması 3 ile 7 haftaya kadar sebat ederek uzayabilir (10).

Genç erkekler daha fazla nitrojen kaybederken, yaşlı ve kadınlarda bu kayıp daha az olmaktadır. Hastanın önceki fiziksel durumu yaş ve cinsiyet gibi faktörler proteolizinin derecesini etkiler. Kortizol artışı, insülin direnci, hipoksi ve asidoz kas hücrelerinde erken dönemde erken proteolize neden olur (10). Sepsiste protein katabolizması oldukça artmıştır ve günde 260 gramı bulur. Bu, günde 1kg'dan daha fazla kas kitlesi yıkımıdır. Hasta bu durumda nutrisyonel destek almazsa kas dokularını hızla kaybederek mekanik ventilatörden ayrılmaz ve iyileşemez (9). Protein katabolizması iskelet kasının yıkımıyla gerçekleşir (6). Kas yıkımı ile ortaya çıkan aminoasitler kritik hastalıkta protein sentezi için tekrar kullanılamazlar. Bu nedenle negatif nitrojen dengesi oluşur (9). Protein metabolizmasındaki artış flow fazındaki artış takip eder. Protein metabolizmasındaki artış oksijen kullanımı ve kalp hızındaki değişikliklerle paralellik gösterir. Güncel izotop çalışmaları cerrahi sonrası protein metabolizmasındaki değişikliklerin anlaşılmasını sağlamaktadır (6). Flow fazında kas katabolizması beslenme desteği ile azaltılabilir. Protein sentezi stimüle edilebilir fakat kas katabolizmasının tam olarak süpresyonu mümkün değildir. Net kas protein kazanımı ancak yeterli egzersiz ve nutrisyon desteği verildiği takdirde hastalığın anabolik döneminde elde edilebilir. Bu dönemde protein turnoveri yavaş yavaş azalır. Protein kazanımı protein sentezinin artmasından çok yıkımının azalmasına bağlıdır. Travma sonrası glutamin ve alaninin bağırsaklardan emilimi ve çizgili kas hücrelerinden kana salınımı artmaktadır (9).

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Açlık sırasında protein depoları kullanılarak glikoz üretimi gerçekleştirilir. Bu dönemdeki proteoliz temel olarak iskelet kaslarında gerçekleşse bile solid organlarda da protein yıkımı görülür. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz

verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlesinde oluşan kayıpları engellemektir. Günde 50 gram glikoz infüzyonu yapılması yağ oksidasyonunu artırır ve ketogenezi baskılar. Fazla glikoz verilmesi durumunda aşırı karbondioksit üretimi gerçekleşeceğinden, pulmoner fonksiyonu suboptimal olan hastalarda zararlı etkiler ortaya çıkabilir. Açlık sırasında glikoz verilmesi glukoneogenez için protein yıkımını azaltır fakat travma ve sepsiste bu azalma gereksinimi karşılamak için yeterli değildir. Bu durum, stres hallerinde protein yıkımında etkili başka hormonal ve proinflatuar faktörlerin olduğunu ve bu durumda bir miktar kas yıkımının kaçınılmaz olduğunu açıklamaktadır. Artmış stres durumlarında insülin verilmesi kas dokusunda protein yıkımını azaltır. Bu etkinin kaslarda protein sentezini arttırarak ve hepatositlerde protein yıkımını engelleyerek oluştuğu anlaşılmıştır. Dolaşımdaki galaktoz, früktoz ve ekzojen mannitol (nörolojik hasar için kullanılan) insülin cevabını uyarmazlar. Açlık çeken insanlara verilen intravenöz früktozun nitrojen koruması yaptığı bilinse de früktozun insanda hasar durumundaki etkileri kanıtlanmayı beklemektedir (10).

Kritik hastalık sırasında vücudun travmatik uyarılara verdiği yanıtlar arasında önemli olanlardan birisi, mitokondrial solunumun mümkün olmadığı (tam olarak olmadığı) organ ve hücrelere yeterli substrat sağlamaktır. Lökositler, makrofajlar ve tehlike altındaki organlar mitokondrial solunum yapamazlar. Bu nedenle endojen glikoz üretiminin travmalı hastalarda çok artması gerekir (kontrol değerine göre %150 artar). Bu bağlamda glikoz vazgeçilmez bir substrattır çünkü glikoliz sırasında belli bir dönemde oksijen gereksinimi yoktur ve bu sırada enerji sağlanması devam eder.

Glikoz bu özelliği ile hipoksik ve inflammatuar hücrelerde dokularda kullanılabilir. İyileşmekte olan yaralarda da (mitokondriaların henüz gelişmediği) glikoz önemlidir. Çünkü buralarda kapillerler henüz gelişmediği için "yağ" buraya ulaşamaz ve enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Bu nedenle immün hücreler, fibroblastlar ve granülasyon dokusu ile beyin dokusu esas olarak glikoz kullanır. Dahası, glikozun metaboliti olan piruvat-NH₂ gruplarını içine alabilir ve böylece karaciğere alanin olarak transfer olabilir (9).

Yaralanma ve doku hasarının ciddiyeti ile travmadan sonra görülen hiperglisemi paralellik gösterir. Erken dönemdeki Ebb fazında başta hepatik olmak üzere glikojen deposu sadece 12-24 saat süre ile kullanılır. Septik hastalarda %50-60 arasında, yanık hastalarında %50-100 arasında splanknik glikoz üretiminde net artış tespit edilmiştir (10). Kritik hastalarda daha da kısa süre içinde tükenir. Travmanın geç döneminde flow fazında ise amino asit, laktat, piruvat ve gliserol hepatik ve renal glukoneogenez için kullanılır. Artmış endojen glikoz sentezi kritik hastalıklarda görülür. Bu durum ekzojen glikoz ve insülin vererek tam olarak inhibe edilmez. Açlıkta yaşanan metabolik olayın tersine glukoneogenez inhibe edilmez (9, 10). Glukoneogenez stres hormonları ve sitokinler tarafından yönlendirilen zorunlu bir işlemdir. Travmadan sonra ilk metabolik değişiklik glukoneogenezdir. Artmış glikoz sentezi kritik koşullarda insan hayatının devamı için şarttır ve önemlidir.

Hepatik glukoneogenez, nöronlar, eritrositler ve yara dokusunda bulunan hücreler gibi insüline ihtiyaç duymadan glikozu kullanabilen hücreler için enerji sağlar. Posttravmatik insülin direnci en çok iskelet kasında belirgindir. Gelişen hiperglisemi

aynı zamanda ozmotik etkisi ile efektif dolaşım hacminin korunmasına yardımcı olur (10).

Kantitatif olarak laktat, glukoneogenez için en önemli prekürsördür. Laktat anaerobik glikoz metabolizmasının sonucudur ve glikoz karbonlarını, karaciğerle periferik dokular arasında sirküle eder (Cori siklusu). Normal koşullarda 150 gram olan laktat metabolizma kapasitesi stres koşullarında büyük miktarlarda yükselir. Bu sıklusda total enerji kaybı 4 ATP molekülüdür. Benzer bir şekilde alaninden de glikoz sentezlenir. Alanin esas olarak kaslarda laktat ve amino gruplarından oluşur; bu şekilde aminoasit metabolizmasından oluşan atık nitrojenin kana verilmesi ve karaciğerde glikoz üretiminin sağlanması ile mümkündür. Adipoz doku yıkımından (lipoliz) ortaya çıkan gliserolden de glikoz sentezlenebilir (9).

İNSÜLİNİN FİZYOLOJİK ETKİLERİ VE STRESTE İNSÜLİN DRENCİ

Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur (4). Hinton ve ark. (25) ile Woolfson ve ark. (26) 30 yıl önce stres metabolizmasında insülinin pozitif etkilerini göstermişlerdir. İnsülin vücuttaki en önemli anabolik hormondur. İnsülin sağlıklı insanlarda glikoz düzeyini çok sıkı sınırlarda tutarak glikoz metabolizmasını düzenler. İnsülin, hızlı glikoz alımını aktive etmek ve karaciğerde, kas ve yağ dokusunda glikojen olarak depolamak sureti ile gıda alımından kısa süre sonra glikoz düzeyinde normalleşmeyi sağlar. Bu uptake insülin tarafından aktive edilen spesifik glikoz taşıyıcısı olan GLUT4 yolu ile gerçekleştirilir. Bu taşıyıcılar bu organlara aktif ve hızlı glikoz alımını sağlarlar, diğer pek çok organ ve hücrede karbohidrat alımı sonrası glikoz alımında da geçici bir artışa neden olurlar. Bu alım var olan glikoz düzeyine etki eden diğer taşıyıcıları da kullanır.

İnsülin protein metabolizmasını, öncelikle kaslardaki protein yıkımını azaltmak, aminoasit varlığında da protein sentezini desteklemek sureti ile kontrol eder. İnsülin ayrıca trigliserid oluşumunu uyarmak ve yıkımını engellemek sureti ile yağ metabolizmasını da kontrol eder. İnsülin, kas ve yağ hücreleri gibi insülin duyarlı hücrelerde hücre düzeyinde spesifik reseptörler aracılığı ile etki eder. Bu insülin sensitif hücrelerdeki spesifik sinyal yolları glikojen depolanması, kasta protein sentezi veya yağ hücresinde lipolizi bloke etmek gibi anabolik reaksiyonları sağlayacak şekilde aktive edilir.

Majör ameliyatlar gibi tüm majör streslerde insülinin etkisi, glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi stres hormonlarının salınımı ve sitokinlerce oluşturulan inflammatuar reaksiyonlar sonucu artar. Strese cevapta aminoasit, serbest yağ asitleri ve glikoz çeşitli dokulardan kan dolaşımına salınır. Substrat metabolizması da değişir ve vücutta glikozdan çok yağ tüketimi başlar. Kolorektal cerrahi ameliyatları gibi ameliyatlar sonrasında bu reaksiyonlar ekzojen insülin tedavisi ile düzeltilebilir. Glikozu normal düzeylere getirmek için yeterli miktarda insülin infüze edilerek metabolizmanın geri kalanının normalleştiğini gösteren araştırmacılar çalışmalarında bu durumu gösterdiler (27). Bu hastalarda beslenme çalışmanın seyri sırasında total parenteral beslenme ile sağlanır. Sonuçta beslenme sağlandığında ve insülinin metabolizma üzerine etkisi yeniden oluştuğunda, protein yıkımı normalleşir ve serbest yağ asiti düzeyi ve substrat oksidasyonu normale döner.

Klinik açıdan bakınca glikoz düzeyini normalleştirmek için yeterli insülin infüzyonu bu reaksiyonları başarmak için son hedef olarak kullanılabilir. Sıkı glisemik kontrol kritik hastaların sonuçlarını düzelterektir (6). Elektif cerrahide preoperatif karbonhidrat verilmesi (28), epidural blokaj (29) ve minimal invazif girişimleri (30) içeren spesifik perioperatif uygulamalarla postoperatif insülin direnci önenebilir (31). Kısa veya uzun süreli açlık ile travmalı, sepsisli kritik hastalığı olan hastalar arasında metabolik değişiklikler ve gereksinimler açısından önemli farklar vardır (9).

Stres-hiperglisemisi ve insülin direnci özellikle sepsisli kritik hastalarda son derece yaygındır. Çoğul patojenik mekanizmalar metabolik cevaptan sorumludur. Böylece rol oynayabilen proinflamatuvar mediatörler ve karşıt düzenleyici hormonların salınımı artar. Günümüz verileri insülin zıt etki yaparken hipergliseminin proinflamatuvar cevabı destekleyebileceğini göstermektedir (32). Yapılan kohort çalışmaları, elektif cerrahide intraoperatif hiperglisemi ile postoperatif morbidite arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir ve komplikasyonların erken dönem belirleyicisi olarak kullanılabilirler (31).

Sepsis insidansı son dekatlarda dramatik olarak artmıştır. Bunun nedeni çoğunlukla immünosupresif tedavi, artan sayıda invazif prosedürlerin yapılması, popülasyon yaşının artmasıdır (33). ABD’de her yıl yaklaşık 750 bin sepsisli vaka görülmektedir yaklaşık 225 bini ölümcüldür (34). Antimikrobiyal ajanlar ve ilerlemiş yoğun bakım şartları sayesinde ölüm hızı son üç dekatta %30-40 arasında kalmıştır (34). Günümüz verileri insülin ile yapılan sıkı glisemik kontrolün proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörler arasında dengeyi kurabildiğini ve kritik hastaların durumunu düzelterebileceğini göstermektedir (32).

Kritik hastalıkla ilişkili stres, hormonal cevapta hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aktivasyonu ile karakterizedir; adrenal bezden kortizol salgınır (35). Bu aksın aktivasyonu ile kortizol salgınımı, hastalık ve strese genel adaptasyonun ana komponentidir ve hücre ile organ hemostazını sürdürmeye katkıda bulunur.

Ek olarak strese cevapta kortizol sekresyonundaki artış yanında epinefrin, norepinefrin, glukagon, büyüme hormonu artışı vardır (36). İnsülin seviyeleri genellikle normal veya azalmış olup periferik insülin direnci artmıştır (37). Pankreatik alfa reseptörlerinin artmış aktivasyonu sonucu insülin salgınımı baskılanır (37). İnsülin direncine ek olarak IL1 ve TNFα insülin salgınımını baskırlar. Düşük veya normal insülin seviyeleri ile diğer zıt düzenleyici hormonların artışı stres hiperglisemisi ile sonuçlanır. Glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler, glukokortikoidler gibi zıt düzenleyici hormonlar ve IL1, IL6 ve TNFα gibi sitokinlerin artışı katekolamin, dektroz ve nütrisyonel destek ile kombine edildiğinde rölatif insülin direncinde önemli rol oynarlar (38).

Sepsis insülin direnciyle karakterizedir (37, 39). Sepsisteki insülin direnci stres cevabının şiddetiyle direkt olarak orantılıdır (37). Alfa 2 adrenerjik blokaj septik farelerde azalan insülin direnciyle kendini gösterir (40). Glukokortikoidler iskelet kasına insülin aracılı glikoz alımını düzeltirler.

CERRAHİ HASTADA METABOLİZMA

Kilo kaybı olan ve cerrahi girişim yapılan hastalarda yeterli beslenme kritik önem taşır. Beslenme desteği sadece sağkalm

in değil postoperatif iyileşme süresini kısaltmak ve komplikasyonları azaltmak için gereklidir. Çünkü bu hastalar çoğu kez mevcut hastalıklarından değil, yetersiz beslenmeye bağlı gelişen sekonder komplikasyonlar nedeniyle ölmektedirler.

Açlık durumunda glukagon ve epinefrin cAMP yolu ile glikojenolizi uyandırırken kortizol ve glukagon glukoneogenezi uyandırır. İlk 24 saat açlığı takiben, karaciğer ve böbrek glikojen depoları tükeneyeceği için dokuların glikoz ihtiyacı protein yıkımı ve glukoneogenezele sağlanmaya çalışılır. Açlığın ilk 5 günü boyunca 75 gr/gün’e varan protein yıkımı olur. Beşinci günden sonra ise stres hormon cevabı gerilediği için protein yıkımı 15-20 gr/gün seviyelerine düşer (10).

CERRAHİYE CEVABI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş: Çocuklarda cerrahiye bağlı metabolik ve endokrin cevap genellikle yetişkinlerden farklıdır (41). Hatta term ve preterm yenidoğanlar arasında da farklılık tespit edilmiştir. Yaş arttıkça postoperatif dönemde hormonal cevap daha uzun sürmektedir (42).

Beslenme ve diyet: Perioperatif nütrisyonel durum ve özellikle diyetin derecesi, cerrahiye metabolik cevabı etkiler. Postoperatif metabolik cevap preoperatif beslenme desteği ile artırılır. Uzun süreli periyotlarla beslenen hastalar daha fazla postoperatif insülin direncine sahiptirler (13). İntraoperatif verilen sıvının tipi de direkt veya indirekt olarak metabolik cevabı etkiler.

Anestezi: Anestezi tipi de cerrahi stres cevabını etkiler. Hem genel hem de lokal/rejyonel anestezi cerrahiye inflamatuvar cevabı azaltmak için kullanılmıştır. Araştırmacılar yenidoğan bebeklerde majör kardiyak cerrahiye metabolik cevabı azaltmak için derin anestezi ve postoperatif analjezik kullanarak mortalitenin azaltılabildiğini iddia etmişlerdir (43). Randomize kontrollü bir çalışma genel anesteziye fentanil ekleyerek pretermelerde cerrahiye endokrin cevabın ve postoperatif komplikasyonların azaltılabildiğini göstermiştir (44). Lokal anestetik ajanlarla epidural blokaj özellikle cerrahi strese metabolik cevabı değiştirir (45). Epidural blokaj postoperatif 24 saatte yetişkinde tüm vücut protein sentezini etkilemeden protein yıkımını anlamlı olarak azaltır. Bupivakainli epidural blokajın cerrahi işlem yapılmadığında protein, karbonhidrat, lipid metabolizmasına etkisi yoktur (46). Epidural blokaj metabolizmayı direkt etkilemekten ziyade postoperatif cevabı değiştirmektedir (6).

Operatif stres: Cerrahi travma / stres derecesi cerrahiye inflamatuvar ve metabolik cevabın boyutunu etkileyen faktörlerden biridir. Cuthbertson’un tanımladığı travmaya metabolik cevap daha yeni bulgularla yenidoğan ve çocuklarda doğrulanmıştır (47).

Cerrahi yöntem: CO₂ veya diğer gazlarla abdominal kaviteye insuflasyon metabolizmaya cevabı etkilemektedir. CO₂ pnömoperitoneumuna eşlik eden metabolik değişiklikleri tanımlamak önemlidir. CO₂ insuflasyonu, cerrahiye metabolik cevabı etkileyen hem lokal hem sistemik cevaba sebep olabilir. Kolektomi örneğinde gösterildiği gibi minimal invazif cerrahi yapıldığında cerrahiye metabolik cevap daha az görülmektedir (30). Carli ve ark. (48) laparoskopik yapılan segmental kolektomide de benzer bulguları tespit etmişlerdir. Laparoskopik histerektomi açık cerrahiye göre daha az ve daha kısa süreli IL6 ve CRP yüksekliğine sebep olmuştur. Dolayısıyla daha az doku travması ve daha az inflamatuvar cevap oluşturmuştur. Açık

cerrahiye göre laparoskopi sonrası mezotelyal hücrelerden daha az sitokin sentezi gerçekleşmiştir (49).

Cerrahiye cevapta intraoperatif ve postoperatif termoregülasyon: Intraoperatif termoregülasyon metabolik cevabın ana belirleyicilerinden biridir. Termoregülasyondaki değişiklikler postoperatif metabolik cevabın tespitinde de önemli rol oynar. Termoregülasyon anestetik ilaçların etkileri, açılan vücut boşlukları ve normal düzenleyici kontrol mekanizmalarının çoğunun kaybına bağlı olarak intraoperatif değişir (8).

Yenidoğan, çocuk ve yetişkinlerin termoregülasyonundaki anatomik ve fizyolojik farklılıklar, postoperatif metabolik cevabın farklı paternlerinden kısmen sorumludur (6).

Travma ve sepsis gibi majör stres durumlarında vücudun travma ve cerrahi girişime nasıl yanıt verdiğinin anlaşılması, değişen metabolik gereksinimlerin bilinmesi, kritik bir hastalık esnasında sağkalım için metabolik değişimlerin önceliğinin anlaşılması, cerrahi sonrası hızlı iyileşmenin anahtarı olan katabolik yanıtı azaltma yoluna gidilmesi sureti ile hastanın mümkün olan en kısa sürede, en az kayıpla dengeli metabolizmaya dönmesi için önerilmektedir. Travma sonrası metabolik cevaba etkili olabilen tedaviler hakkında bilgi edinilmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Tasarım - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Denetleme - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Literatür taraması - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Yazıyı yazan - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Eleştirel inceleme - T.Ş., N.Z.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Design - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Supervision - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Literature Review - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Writer - T.Ş., H.U.Ş., N.Z.C.; Critical Review - T.Ş., N.Z.C.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bekyarova G, Apostolova M, Kotzev I. Melatonin protection against burn-induced hepatic injury by down-regulation of nuclear factor kappa B activation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 591-596.
2. da Silva Lima F, Rogero MM, Ramos MC, Borelli P, Fock RA. Modulation of the nuclear factor-kappa B (NF-κB) signalling pathway by glutamine in peritoneal macrophages of a murine model of protein malnutrition. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1343-1351. [CrossRef]
3. Latif R. Health benefits of cocoa. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 669-674. [CrossRef]
4. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 69-78. [CrossRef]
5. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000; 24: 630-638. [CrossRef]

6. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 275-285. [CrossRef]
7. Cuthbertson DP. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *Biochem J* 1930; 24: 1244-1263.
8. Campbell RM, Cuthbertson DP. Effect of environmental temperature on the metabolic response to injury. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1967; 52: 114-129.
9. Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P (eds). *Basics in clinical nutrition*. 3th ed. Czech Republic: Galen, 2004: 57-134.
10. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15-49.
11. Fellander G, Nordenstrom J, Tjader I, Bolinder J, Arner P. Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 150-155. [CrossRef]
12. Carli F, Lattermann R, Schrick T. Epidural analgesia and postoperative lipid metabolism: stable isotope studies during a fasted/fed state. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 132-138. [CrossRef]
13. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71. [CrossRef]
14. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-361. [CrossRef]
15. Leskovan JJ, Justiniano CF, Bach JA, Cook CH, Lindsey DE, Eiferman DS, et al. Anion gap as a predictor of trauma outcomes in the older trauma population: correlations with injury severity and mortality. *Am Surg* 2013; 79: 1203-1206.
16. Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995; 222: 36-42. [CrossRef]
17. Carli F, Webster J, Pearson M, Pearson J, Bartlett S, Bannister P, et al. Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1991; 67: 729-734. [CrossRef]
18. Carli F, Halliday D. Modulation of protein metabolism in the surgical patient. Effect of 48-hour continuous epidural block with local anesthetics on leucine kinetics. *Reg Anesth* 1996; 21: 430-435.
19. Clague MB, Keir MJ, Wright PD, Johnston ID. The effects of nutrition and trauma on whole-body protein metabolism in man. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65: 165-175.
20. Schrick T, Lattermann R, Fiset P, Wykes L, Carli F. Integrated analysis of protein and glucose metabolism during surgery: effects of anesthesia. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2523-2530.
21. Exner R, Weingartmann G, Eliassen MM, Gerner C, Spittler A, Roth E, et al. Glutamine deficiency renders human monocytic cells more susceptible to specific apoptosis triggers. *Surgery* 2002; 131: 75-80. [CrossRef]
22. Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ. Relationship of metabolic indexes to postoperative mortality in surgical infants. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 819-822. [CrossRef]
23. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schrick T. Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. *Anesthesiology* 2002; 97: 374-381. [CrossRef]
24. Carli F, Ramachandra V, Gandy J, Merritt H, Ford GC, Read M, et al. Effect of general anaesthesia on whole body protein turnover in patients undergoing elective surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 373-379. [CrossRef]
25. Hinton PS, Littlejohn SP, Allison SP, Lloyd J. Insulin and glucose to reduce the catabolic response to injury in burned patients. *Lancet* 1971; 1: 767-769. [CrossRef]
26. Woolfson AM, Heatley RV, Allison SP. Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *N Engl J Med* 1979; 300: 14-17. [CrossRef]
27. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 295-299. [CrossRef]

28. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 329-336. [\[CrossRef\]](#)
29. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Perioperative glucose infusion and the catabolic response to surgery: the effect of epidural block. *Anesth Analg* 2003; 96: 555-562. [\[CrossRef\]](#)
30. Thorell A, Nygren J, Essen P, Gutniak M, Loftenius A, Andersson B, et al. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg* 1996; 162: 187-191.
31. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 181-186. [\[CrossRef\]](#)
32. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748-756. [\[CrossRef\]](#)
33. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554. [\[CrossRef\]](#)
34. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310. [\[CrossRef\]](#)
35. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest* 2002; 122: 1784-1796. [\[CrossRef\]](#)
36. Hart BB, Stanford GG, Ziegler MG, Lake CR, Chernow B. Catecholamines: study of interspecies variation. *Crit Care Med* 1989; 17: 1203-1218. [\[CrossRef\]](#)
37. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-551. [\[CrossRef\]](#)
38. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-124. [\[CrossRef\]](#)
39. Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, Odeon M, Bouletreau P, Beylot M. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci* 2000; 99: 321-328. [\[CrossRef\]](#)
40. Lang CH. Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a beta-adrenergic mechanism. *Am J Physiol* 1992; 263: 703-711.
41. Pierro A. Metabolic response to neonatal surgery. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 230-236. [\[CrossRef\]](#)
42. Ward Platt MP, Tarbit MJ, Aynsley-Green A. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 472-428. [\[CrossRef\]](#)
43. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1: 62-66. [\[CrossRef\]](#)
45. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000; 24: 690-695. [\[CrossRef\]](#)
46. Schricker T, Klubien K, Wykes L, Carli F. Effect of epidural blockade on protein, glucose, and lipid metabolism in the fasted state and during dextrose infusion in volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92: 62-69. [\[CrossRef\]](#)
47. Cuthbertson DP, Fell GS, Smith CM, Tilstone WJ. Metabolism after injury. I. Effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein potassium, zinc, and creatine. *Br J Surg* 1972; 59: 926-931. [\[CrossRef\]](#)
48. Carli F, Galeone M, Gzodziec B, Hong X, Fried GM, Wykes L, et al. Effect of laparoscopic colon resection on postoperative glucose utilization and protein sparing: an integrated analysis of glucose and protein metabolism during the fasted and fed states using stable isotopes. *Arch Surg* 2005; 140: 593-597. [\[CrossRef\]](#)
49. Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59: 265-269. [\[CrossRef\]](#)