

Farklı Şiddetteki Cerrahi Travmalara Erken Yanıtta Serum Albumin ve Homosisteininin Önemi

[The importance of serum albumin and homocystein in earlier response to graded surgical trauma]

Atilla Engin¹,
Tevfik Tolga Şahin¹,
Osman Kurukahvecioğlu¹,
Aylin Sepici-Dinçel²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Beşevler/Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Araştırma
ve Uygulama Merkezi, Beşevler/Ankara

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Tevfik Tolga Şahin.

İlke sokak 9/28 Dikmen- Ankara. GSM:
05336136882

E-mail: tevfiktolgaa@gmail.com

Kayıt tarihi : 21 Temmuz 2009; Kabul tarihi : 30 Aralık 2009

[Registered: 21 July 2009; Accepted: 30 December 2009]

ÖZET

Amaç: Postoperatif erken dönemde (ameliyat sonrası 6-12 saat) cerrahi travmanın şiddeti ile serum albumin ve homosistein düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve yöntemler: Fizyolojik skorları benzer olan 59 hasta cerrahi travma skoruna göre Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim uygulanan olgular olmak üzere iki gruba ayrıldı. Preoperatif ve ameliyat sonrası ilk 6-12 saat içinde alınan venöz kan örneklerinin kortizol, LDH, homosistein, hs-CRP düzeyleri ile plazma dilüsyon sabitlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları yapılarak cerrahi travma skoru ile korelasyonu araştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında anlamlı bir plazma dilüsyon farkı yoktu. Her iki grupta da cerrahi travma sonucu inflamatuvar yanıt meydana gelmekle birlikte, çalışma gruplarında travmanın şiddeti ile inflamatuvar yanıtın şiddetinin değişmediği görüldü. Cerrahi travma bütün hastalarda, albumin ve homosistein düzeylerinde akut bir azalmaya sebep oldu. Buna ek olarak cerrahi travma skoru ile olası mortalite, albumin ve homosistein düzeyleri arasında doğrudan ilişki bulundu. Travmanın şiddetinin artmasının, serum albumin ve homosistein düzeyinde daha fazla düşmeye sebep olduğu anlaşıldı.

Sonuç: Bu çalışma, cerrahi travmanın şiddetine göre cevabı belirleyen parametreler arasında plazmanın en büyük nonenzimatik antioksidan kapasitesini oluşturan albumin ve homosisteinin önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ebb fazı, oksidatif stres, albümin, cerrahi travma

ABSTRACT

Aim: The relationship between the surgical trauma and serum albumin and homocysteine levels is investigated in the early postoperative period (postoperative 6-12 hours).

Patients and Methods: Fifty-nine patients with similar physiological scores were allocated into two groups according to the severity score of surgical trauma; stage 4 and 5. Initial venous blood samples were drawn preoperatively. Second samples were collected 6-12 hours after surgery. Cortisol, LDH, homocysteine, hs-CRP levels and plasma dilution constant were evaluated regarding to the severity of surgical trauma.

Results: There was no significant difference between the plasma dilutions of both groups. Although an evident inflammatory response was observed in all patients but its intensity did not significantly increase with the severity of surgical trauma. Surgery caused an acute decrease in albumin and homocysteine. Furthermore, a linear relationship was observed between the surgical severity score, estimated mortality rate and non-enzymatic antioxidant capacity.

Conclusions: This study suggests; albumin and homocysteine, major non-enzymatic antioxidants present in plasma, may serve as parameters that define the response with respect to the severity of the surgical trauma.

Words: Ebb phase, oxidative stress, albumin, operative trauma, homocysteine

Giriş

Cerrahi travma sonrası dönemde, metabolik yanıt; erken (Ebb faz veya hipometabolik) ve hipermetabolik olmak üzere iki ayrı evreye ayrılmaktadır (1). Ebb faz genel ve hızlı bir katabolizma ile tanımlanan ve yaklaşık 24 saat süren erken bir yanıttır (2). Hipermetabolik faz ise travma sonrası ilk 24 saatten sonra başlar, travmanın şiddetine göre 2-8 hafta sürmektedir (3). Ebb fazda, önce vazokonstriksiyon ve bunu takiben meydana gelen vazodilatasyon iske-mi-reperfüzyon hasarına sebep olur (3, 4). Buna ilaveten, tümör nekroze edici faktör alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin salınımında artma, polimorfonükleer lökosit ve makrofajların aktivasyonu ve reaktif oksijen radikallerinin (ROR) aşırı sentezi ile ortaya çıkan bir inflamatuvar cevabın oluştuğu gösterilmiştir (5). Ebb fazda oksidatif stresle birlikte gelişen akut faz cevabı, hem inflamatuvar yanıt, hem de iske-mi-reperfüzyon sonucudur (6). Travma sonrası dönemde ROR' deki artma ya doğrudan hücre hasarı ile ya da hücre içi sinyil iletim sistemi aracılığı ile multiorgan yetmezlik sendromu (MODS) ve enfeksiyöz komplikasyonlar gibi istenmeyen durumların gelişmesine de sebep olmaktadır (7).

Fizyolojik koşullarda ROR'nin ana kaynağı, mitokondriyal elektron transport zincirlerinden gelen elektronlar (8) olup, bunların kontrolünden sorumlu olan enzimatik mekanizma, süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi üç temel enzimi içerir (12). ROR'ne karşı enzimatik olmayan savunmada ise öncelikle serum proteinleri ve bunlar arasında da en önemlisi olan serum albümini yer almaktadır. İnsan serum albümini, molekül taşıyıcı, antioksidan ve enzimatik aktivite gösteren çok fonksiyonlu, non-glikolize ve negatif yüklü bir plazma proteini olup, oksidatif strese maruz kalan bireyde dolaşımdaki başlıca ve en önemli antioksidandır (10-13). Albüminin total antioksidan kapasitesinin %40-80'i, yapısında bulunan tiyol gruplarını içeren metiyonin (Met) ve sistein'e (Cys) bağlıdır (10, 14). Met ve Cys ise, transsülfürasyon metabolik yolu aracılığı ile homosistein üzerinden birbirine bağlıdır. Bu sebeple albüminde oksidatif strese bağlı olarak kalitatif ve kantitatif olarak meydana gelebilecek değişiklikler homosistein döngüsünü de yakından ilgilendirmektedir.

Birçok çalışmada, serum albümin düzeyi ile mortalite arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir. Serum albümin konsantrasyonunda kronik olarak; her 2,5 g/dL azalmanın, mortaliteyi %24 den %56 ya kadar değişen bir aralıkta artırdığı ileri sürülmektedir (15). Yarılanma süresi ortalama 14,8 gün (5) olduğundan postoperatif akut oksidatif strese bağlı akut albümin azalmasının postoperatif dönemde ilk 12 saat içinde olması beklenir.

Postoperatif Ebb fazda oksidatif stres ve antioksidan kapasite konusunda sınırlı sayıdaki kaynaklardan elde edilen bilgilerin çelişkili ve yetersiz olduğu görülmüştür (16-18). Bu çalışmanın amacı; elektif majör cerrahi girişim yapılan hastalarda Ebb fazda cerrahi travmanın meydana getirdiği oksidatif stresin, serum albümin ve homosiste-

in düzeylerine etkisini incelemek ve travmanın şiddeti ile oksidatif stres ve antioksidan kapasite arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığını tartışmaktır.

Materyel ve Metod

Bu prospektif randomize çalışmaya, Şubat 2006 – Ekim 2006 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda elektif cerrahi girişim geçiren kalıtsal metabolik ve bağışıklık sorunu olmayan ve yapılacak her türlü tedavi için "bilgilendirilmiş onam formu"ndaki koşulları kabul eden 59 hasta alındı. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Bu çalışmada, Copeland ve arkadaşlarının (19) tanımladığı POSSUM kriterlerine göre; laparotomi, barsak rezeksiyonu, kolesistektomi+koledokotomi, radikal mastektomi gibi "Majör" (Evre 4) elektif cerrahi girişim yapılan 32 hasta ile abdominoperineal rezeksiyon, pankreas veya karaciğer rezeksiyonu ve özefagogastrektomi+ lenf nodu diseksiyonu gibi "Major +" (Evre 5) genişlikte elektif cerrahi travma geçiren 27 hasta olmak üzere toplam 59 hasta değerlendirildi. Hastaların POSSUM fizyolojik skorlarının hesaplanmasında, yaş, Glasgow koma skoru, solunum sistemi verileri, kan üre miktarı, nabız, kardiyovasküler verileri, hemoglobin, lökosit sayısı, elektrokardiyografi bulguları, serum potasyum düzeyi, serum sodyum düzeyi ve sistolik kan basıncı dikkate alındı. POSSUM cerrahi skorlarının hesaplanmasında ise ameliyatın genişliği, aynı ameliyat esnasında cerrahi girişim sayısı, ameliyat esnasındaki total kan kaybı, peritoneal kontaminasyon, karsinoma varlığı, cerrahi girişimin tipi gibi parametreler dikkate alındı. Travmaya verdikleri metabolik ve hormonal cevap farklılıklarını ortadan kaldırmak amacı ile cerrahi skorları ne olursa olsun, sadece fizyolojik skorları benzer olan hastalar çalışmaya alındı. Otuz günlük takipleri sırasında hastane morbidite ve mortalitesi gözlenenler POSSUM fizyolojik ve cerrahi skorlarına bakılmaksızın çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca, herhangi bir sebeple tedavi edici cerrahi girişim yapılamayan ve postoperatif plazma dilüsyonu farklı olan hastalar da çalışmaya alınmadı. Serum albümin ve homosistein konsantrasyonlarının vücut-kitle indeksi (BMI) ile doğrudan ilişkili olması nedeni ile hastalar arasında BMI'in benzer olmasına dikkat edildi.

Kan Örneklerinin Toplanma ve Değerlendirilme Yöntemleri

Hastalardan venöz kan örnekleri ameliyat öncesi sabah saat 6.00-8.00 arasında alındı. Tüm ameliyatlarda elektif koşullarda saat 8.30-9.00 arasında başladı ve postoperatif kan örnekleri ilk 6-12 saat içinde alındı. Örnekler, homosistein çalışması için EDTA'lı tüplerde, diğer ölçümler için ise biyokimya laboratuvarı tarafından rutin olarak kullanılan düz tüplerde toplandı. Ameliyat esnasında volüm ve tam kan kayıplarının eritrosit süspansiyonu ve sıvı-elektrolit infüzyonu ile uygun biçimde karşılanıp karşılanmadığının tespiti, anestezi takip çizelgelerinin irdelenmesine ek olarak ameliyat öncesi ve hemen pos-

toperatif erken dönemde tam kanda hemoglobin ve hematokrit değerleri ölçülerek yapıldı. Postoperatif plazma dilüsyonu ve ozmotik dinamiğinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olan ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunu yansıtan hemoglobin/hematokrit oranı hesaplanarak ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldı (20). Ameliyat öncesi ve sonrası kan örnekleri beş dakika, 3000 rpm'de santrifüj edildi. Plazma ve serum örnekleri analiz gününe kadar -70°C 'de saklandı.

Cerrahi travmaya normal hormonal cevabın varlığının değerlendirilmesi için serum örneklerinde kortizol ($\mu\text{g/dL}$) ölçümleri DPC Immulite Sistemi ("sistemi" şeklinde değişecek) kemiluminesan yöntem ile yapıldı. Plazma örneklerinde homosistein ($\mu\text{mol/L}$) düzeyleri ise HPLC-floresans dedektör ile Chroma System hazır kiti kullanılarak çalışıldı. Serum albumin (g/dL) ve laktat dehidrogenaz (U/L) düzeyleri fotometrik yöntem ile Abbott Aeroset otoanalizöründe, inflamatuvar cevabın değerlendirilmesi için yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP, mg/L) düzeyleri ise BN ProSpec® Sistemi (Siemens Healthcare Diagnostics IL, USA) ile nefelometrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel Analiz Yöntemi

Veriler ortalama \pm standart hata olarak bildirildi. Ameliyat öncesi ve sonrası değerlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ile ayrı ayrı kontrol edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin önem kontrolü bağımsız gruplar (Student) t-testle, grup içi değerlendirmesi ise eşleştirilmiş örneklem t-testle yapıldı. Değişkenler arası ilişkinin önem kontrolü Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında; aynı gruptaki hastaların ameliyat öncesi ve sonrası grup içi değerleri arasında fark bulunup bulunmadığı Wilcoxon rank ve gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı ve Mann-Whitney U nonparametrik testleri ile araştırıldı. Grup içi veya gruplar arasındaki farkların istatistiksel değerlendirmesinde $p < 0,05$ önemli olarak kabul edildi.

Bulgular

İki grup arasında POSSUM fizyolojik skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Evre 4 ve Evre 5 gruplarında cerrahi girişimden önce ve sonra elde edilen ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunun istatistiksel bakımdan farksız olması, hem Evre 4 ($p=1.000$), hem de Evre 5 ($p=0.355$) grubunda plazma dilüsyon ve ozmotik dinamiğinin aynı kaldığını; total intravasküler plazma volümünde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Serum kortizol ve LDH değerleri birbirinden farklı bulunmadı ($p>0.05$). Ancak, her iki grupta da postoperatif kortizol ve LDH değerleri, ameliyat öncesi kontrolleri ile karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$), (Tablo 2). Aynı şekilde, hs-CRP'nin hem Evre 4, hem de Evre 5 grubunda, grup içi ameliyat öncesi ve sonrası düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$), (Tablo III). Buna karşılık, gruplar arasında ameliyat öncesi serum hs-CRP düzeyleri farklı olmasına rağmen, postoperatif değerler arasında bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim geçiren hasta grupları arasında ortalama BMI değerleri bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak, ameliyat öncesi serum albümin düzeylerinin, postoperatif değerlere nazaran farklı olduğu görüldü. Grup içi ve gruplar arası ameliyat öncesi ve sonrası plazma dilüsyon katsayıları farklı olmadığından, postoperatif albümin ve homosistein düzeylerindeki azalmanın plazma dilüsyonuna bağlı göreceli bir azalma olmadığı kanısına varıldı (Tablo 2 ve 3). Her iki grupta, postoperatif serum albümin düzeylerinin karşılaştırılması, Evre 5 ameliyat grubunda albüminin major antioksidan olarak daha fazla azaldığını ortaya koydu ($p<0.05$), (Tablo 2 ve 3).

Seçilen parametrelerin cerrahi travma ve olası mortalite oranları ile ilişkisini araştırılması için, Evre 4 ve Evre 5 cerrahi geçiren 59 hastanın tamamı dikkate alındığında; cerrahi skorla, olası mortalite oranının ($p<0.001$, $r=+0.702$) arttığı, ameliyat öncesi serum albümin ($p=0.03$, $r=-0.282$), postoperatif serum albümin ($p<0.001$, $r=-0.502$) ve serum homosistein düzeylerinin ($p=0.002$, $r=-0.379$) ise anlamlı olarak azaldığı görüldü. Postoperatif albümin düzeyleri göz önüne alındığında; olası mortalitede artmanın albümin düzeyinde azalma ile paralel olduğu ($p=0.005$, $r=-0.357$), buna karşılık postoperatif homosistein düzeylerinin serum albümin düzeyinde azalma ile birlikte olduğu ($p=0.01$, $r=+0.329$) anla-

Tablo 1. POSSUM skorumla sistemine göre Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim uygulanan olguların özellikleri ve değişkenlerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırması (Bağımsız gruplar [Student] t-test) (* $p < 0.05$; önemli).

Olgu özellikleri	Evre 4 (n=32) (Ortalama \pm SD)	Evre 5 (n=27) (Ortalama \pm SD)	p^*
Yaş (Yıl)	58.4 \pm 1.9	57.6 \pm 3.2	0.767
Vücut-Kitle İndeksi (Kg/m ²)	26.5 \pm 0.7	25.2 \pm 0.8	0.297
POSSUM Fizyolojik skor (%)	14.7 \pm 0.6	16.0 \pm 0.7	0.113
POSSUM Cerrahi skor (%)	12.4 \pm 0.4	19.6 \pm 0.5	<0.001
POSSUM Olası morbidite (%)	25.1 \pm 2.7	57.8 \pm 3.2	<0.001
POSSUM Olası mortalite (%)	5.2 \pm 0.9	15.7 \pm 1.8	<0.001

Tablo 2. POSSUM skorlama sistemine göre Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim uygulanan olgularda ameliyat öncesi (A) ve ameliyat sonrası (B) endokrin ve metabolik değişkenlerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırması (Bağımsız gruplar [Student] t-test) (**p* <0.05 ; önemli).

GRUP	Evre 4 (n=32) (Ortalama ± SD)	Evre 5 (n=27) (Ortalama ± SD)	<i>p</i> *
Albumin A (g/dL)	4.31±0.07	3.93±0.09	0.002
Albumin B (g/dL)	3.67±0.06	3.04±0.08	<0.001
Homosistein A (µmol/L)	13.43±0.74	12.04±0.83	0.277
Homosistein B (µmol/L)	8.87±0.55	6.67±0.75	0.006
Kortizol A (µg/dL)	13.16±0.99	11.89±1.04	0.420
Kortizol B (µg/dL)	23.2±3.21	22.05±1.81	0.508
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
hs-CRP A (mg/L)	7.2±0.9	13.1±2.9	0.022
hs-CRP B (mg/L)	66.8±8.5	86.6±9.8	0.081
Hemoglobin/Hematokrit A	0.33±0.01	0.331±0.035	1.000
Hemoglobin/Hematokrit B	0.33±0.01	0.328±0.013	0.355

Tablo 3. POSSUM skorlama sistemine göre Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim uygulanan olgularda ameliyat öncesi (A) ve ameliyat sonrası (B) endokrin ve metabolik değişkenlerin grup içi istatistiksel karşılaştırması (Eşleştirilmiş örneklem t-testle) (**p* <0.05 ; önemli)

GRUP	Evre 4 (n=32) (Ortalama ± SD)			Evre 5 (n=27) (Ortalama ± SD)		
	A	B	<i>p</i> *	A	B	<i>p</i> *
Albumin (g/dL)	4.31±0.07	3.67±0.06	0.001	3.93±0.09	3.04±0.08	<0.001
Homosistein (µmol/L)	13.43±0.74	8.87±0.55	0.001	12.04±0.83	6.67±0.75	<0.001
Kortizol (µg/dL)	13.16±0.99	23.2±3.21	0.001	11.89±1.04	22.05±1.81	<0.001
LDH (U/L)	182.7±8.9	248.3±13.5	0.001	189.3±14.8	291.7±19.2	<0.001
hs-CRP (mg/L)	7.2±0.9	66.8±8.5	0.001	13.1±2.9	86.6±9.8	<0.001
Hemoglobin/Hematokrit	0.332±0.001	0.331±0.001	0.389	0.332±0.004	0.327±0.003	0.213

şıldı. Aynı istatistiksel değerlendirmeler gruplar için tekrarlandığında; sadece Evre 4 ameliyat geçiren grupta cerrahi skorun, postoperatif homosistein düzeyi ile ($p=0.04$, $r = -0.358$), negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bu bulgularla cerrahi travmada, nonenzimatik antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi için seçilen parametrelerin etkin olduğu anlaşıldı. Ancak, cerrahi travmanın şiddetine göre gruplandırma yapıldığında, cerrahi skorla, albümin ve homosistein arasındaki korelasyonun kaybolmasının, gruplardaki olgu sayısının yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Cerrahi skorları farklı olan Evre 4 ve 5'te fizyolojik skorların benzer olmasına rağmen, hem ameliyat öncesi ($p=0.002$), hem de postoperatif ($p<0.001$) albümin düzeyleri Evre 4'teki olgularda daha yüksek bulundu (Tablo 2). Evre 5 hastalarda, Evre 4'e göre postoperatif homosistein düzeyinde de ($p=0.006$) anlamlı bir düşüş olduğu tespit edildi. Bunlara paralel olarak, Evre 5 cerrahi girişim geçiren hastalarda, Evre 4'e göre POSSUM tahmini morbidite ve mortalite yüzdelerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Tartışma ve Sonuç

İnsan organizmasında hücrel metabolizma esnasında sürekli olarak ROR meydana gelmektedir. Postoperatif dönemde ise, cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak ilk 24 saat içinde Ebb fazda gelişen iskemi reperfüzyon sonucu aşırı ROR sentezi gözlenir. ROR düzeyinde meydana gelen bu aşırı artış, prooksidan-antioksidan dengenin bozulmasına ve prooksidan radikallerin doku hasarını meydana getirmesine yol açar (21). Hasarın boyutu ile doğru orantılı olan ROR, hücre içi sinyal iletimini etkileyerek hücre ölümü ve MODS gelişmesine kadar giden geniş bir yelpazede komplikasyonlara sebep olabilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda, cerrahi hastada kronik serum albümin düzeyi değişiklikleri ile morbidite ve mortalite arasında doğrusal ve negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6, 22). Bizim çalışmamızda da, POSSUM fizyolojik skorları benzer olan iki hasta grubunda POSSUM sınıflamasına göre Evre 4 ve Evre 5 cerrahi girişim geçiren 59 hastanın postoperatif albümin değerlerinde ameliyat öncesine göre anlamlı ve akut bir düşme tespit edilmiştir. Bu düşme, cerrahi skor ve mortalite

ile negatif korelasyon göstermektedir. Evre 5 cerrahi girişim geçiren hastaların 25'i gastrointestinal kanser olup, bunlardan da 14 tanesi mide kanseri tanısı alan hastalardır. Bu grupta, ameliyat öncesi albümin düzeyleri normal sınırlarda olsa bile mide kanseri olgusu bulunmayan Evre 4 hasta grubuna nazaran anlamlı olarak düşüktür. Ancak bu durum cerrahi skor, mortalite ve albümin arasındaki ilişkide bir değişiklik meydana getirmemiştir. Aslında, serum albümin konsantrasyonu ve plazma tiyol düzeyindeki düşüş ile oksidatif stres arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda; gerçekten de Evre 5 ameliyat geçiren hasta grubunda postoperatif ilk 24 saat içindeki albümin düşüş miktarı, ameliyat öncesi albümin değerlerinden bağımsız olarak, Evre 4 ameliyat geçirenlere oranla daha önemlidir ($p<0.05$). Bu bulgular; Evre 5 ameliyat geçiren ve herhangi bir hemodinamik bozukluğu bulunmayan, plazma dilüsyonu ve ozmotik dinamiği Evre 4 grubu ile benzer olan bu hasta grubunda oksidatif stresin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Albümin, plazmadaki en büyük tiyol kaynağı olarak (24, 25), serumda sürekli oksidatif strese maruz kalan en önemli antioksidan maddedir (10). Bu sebeple hücre dışı sıvıdaki ROR'nin süpürülmesinde önemli rol oynar (26-28). Albüminde, çoğunluğu disülfid köprüleri içeren ve tersiyer yapıya katılan 35 Cys molekülü bulunur. Sadece 34. konumdaki amino asit olan Cys (Cys³⁴) redoks-aktif tiyol grubu içeren serbest sisteindir, bu da plazma tiyolünün %80'nini meydana getirir (29). Diğer bir deyişle, albümin serumdaki reaktif tiyol gruplarının ana kaynağıdır ve Cys³⁴'ün tiyol grubu, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin süpürülmesinde etkindir (37, 38). Albüminin yapısında Cys gibi sülfür içeren ikinci amino asit Met'dir. Yapılan çalışmalar, Met'in de aynen Cys gibi oksidasyona çok duyarlı olduğunu ve reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ile birleştiğinde sülfoksit meydana geldiğini göstermiştir (32, 33). Ancak, incelenen kaynaklarda postoperatif Ebb fazda oksidatif strese bağlı Met oksidasyon-redüksiyon döngüsü ile ilgili herhangi bir veri bulunamamıştır.

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 sistein, ana hücre içi radikal süpürücüsü olan glutatyon sentezi dahil olmak üzere birçok hücre protein sentezinde kullanılır. İnsan karaciğerinde transsülfürasyon yolu, glutatyon biyosentezini sağlayıcı en önemli kaynaktır (34). Bizim çalışmamızda, postoperatif erken dönemde serum homosistein düzeyinde meydana gelen önemli düşüş, serum Met'inin postoperatif oksidatif stres karşısında oksidasyona uğradığını ve transsülfürasyon metabolik yoluna gidemediğini düşündürmektedir. Sonuçta, bütün proteinlerde olduğu gibi albüminin de, Met ve Cys amino asitleri ROR'nin oksidatif etkisine son derece duyarlıdır. Bu çalışmada, postoperatif Ebb fazda her iki has-

ta grubumuzda ameliyat öncesi serum homosistein düzeyi birbirinden farklı değilken, postoperatif serum homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Postoperatif dönemde homosisteindeki azalma ile birlikte serum albümin düzeyinde istatistiksel olarak meydana gelen anlamlı düşüş, oksidatif strese ikincil olarak albümin düzeyinin azaldığını düşündürmektedir.

Her iki grup hastada postoperatif dönemde kortizol, hs-CRP ve LDH da meydana gelen önemli yükselme, hastalarımızda Ebb fazda travmaya cevapta bir sorun bulunmadığını göstermektedir. Buna ek olarak, POSSUM fizyolojik skoru benzer olan bu hasta gruplarında, hastaların cerrahi travmaya verdikleri cevapların da benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca Evre 4 ve Evre 5 hasta grupları arasında, cerrahi skorlar bakımından önemli fark bulunmasına rağmen, travmaya kortizol ve hs-CRP cevaplarında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, ameliyat öncesi hs-CRP'nin altta yatan hastalığa bağlı olarak başlangıçta yüksek bulunduğunu, cerrahi travmadan sonra hs-CRP düzeylerinin bir akut faz proteini olarak, travmanın şiddeti ile paralel olmadığını göstermektedir. Aynı şekilde travmanın şiddeti ile orantılı olduğu belirtilen plazma kortizol düzeyinin, POSSUM cerrahi skorları arasında anlamlı fark bulunan bu iki hasta grubu arasında erken ameliyat sonrası dönemde farklı olmadığı görülmüştür. Bu veriler, Ebb fazda serum albümini ve homosistein düzeylerinin, cerrahi travma ve travmanın şiddetine göre cevabı belirleyen önemli parametreler olduğunu ortaya koymaktadır. Bu da, postoperatif dönemde hasta mortalite ve morbiditesinde etkili önemli faktörlerden birinin de oksidatif stres olduğunu düşündürmektedir. Rutin pratikte kullanılan parametrelerle olası morbidite ve mortalitenin, erken postoperatif dönemde belirlenmesi ve hasta yönetimine, buna göre yön verilmesinin, cerrahi uygulamada hekime büyük avantaj sağlayacağı açıktır. Ancak, kuramsal sonuçlara varmak için, olgu sayısının artırılan ve çeşitlendiren başka çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

Bilgilendirme

Prof.Dr.Atilla Engin'in sorumlu araştırmacısı olduğu 106.S.116 (SBAGHD-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 desteklenmiştir.

Kaynaklar

- [1] Aller MA, Arias JL, Nava MP, Arias J. (2004) Posttraumatic inflammation is a complex response based on the pathological expression of the nervous, immune, and endocrine functional systems. *Exp Biol Med* (Maywood). 229(2):170-81.
- [2] Breznock EM. (1980) The systemic response of the traumatized patient: an overview. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*10(3):523-32.
- [3] Lawrence WT. (1998) Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg.*25(3):321-40.

- [4] Lum H, Malik AB. (1994) Regulation of vascular endothelial barrier function. *Am J Physiol.* 267(3 Pt 1):223-41.
- [5] Menger MD, Vollmar B. (2004) Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg.* 389(6):475-84.
- [6] Boosalis MG, Snowdon DA, Tully CL, Gross MD. (1996) Acute phase response and plasma carotenoid concentrations in older women: findings from the nun study. *Nutrition.* 12(7-8):475-8.
- [7] Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, Swami R. (1999) Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg.* 65(5):478-83.
- [8] Sardesai VM. (1995) Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract.* 10(1):19-25.
- [9] Krinsky NI. (1992) Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med.* 200(2):248-54.
- [10] Soriani M, Pietraforte D, Minetti M. (1994) Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of carbon radicals. *Arch Biochem Biophys.* 312(1):180-8.
- [11] Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. (2005) Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology.* 41(6):1211-9.
- [12] Cha MK, Kim IH. (1996) Glutathione-linked thiol peroxidase activity of human serum albumin: a possible antioxidant role of serum albumin in blood plasma. *Biochem Biophys Res Commun.* 222(2):619-25.
- [13] Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 119(6):598-620.
- [14] Bourdon E, Loreau N, Lagrost L, Blache D. (2005) Differential effects of cysteine and methionine residues in the antioxidant activity of human serum albumin. *Free Radic Res.* 39(1):15-20.
- [15] Goldwasser P, Feldman J. (1997) Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 50(6):693-703.
- [16] Morris DM, Smith HO, Liu W, Genesen MC, Vander Jagt DH, Glew RH, Fry DE. (2000) Are antioxidant levels measured immediately postoperatively an indicator of magnitude of injury? *Am J Surg.* 180(3):212-6.
- [17] Matejovic M, Krouzecky A, Rokyta R Jr, Treska V, Spidlen V, Novak I. (2004) Effects of intestinal surgery on pulmonary, glomerular, and intestinal permeability, and its relation to the hemodynamics and oxidative stress. *Surg Today.* 34(1):24-31.
- [18] Szakmany T, Marton S, Molnar Z. (2003) 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(3):267-71.
- [19] Copeland GP, Jones D, Walters M. (1991) POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 78(3):355-60.
- [20] Andrijauskas A, Ivaskevicius J. (2006) New method of tracing blood hemoglobin concentration to hematocrit ratio for monitoring plasma dilution and osmotic origin shifts in blood. *Medicina (Kaunas).* 42(3):181-6.
- [21] Oldham KM, Bowen PE. (1998) Oxidative stress in critical care: is antioxidant supplementation beneficial? *J Am Diet Assoc.* 98(9):1001-8.
- [22] Warnold I, Lundholm K. (1984) Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 noncancer patients. *Ann Surg.* 199(3):299-305.
- [23] Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. (2004) Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 32(3):755-9.
- [24] Kaufmann MA, Castelli I, Pargger H, Drop LJ. (1995) Nitric oxide dose-response study in the isolated perfused rat kidney after inhibition of endothelium-derived relaxing factor synthesis: the role of serum albumin. *J Pharmacol Exp Ther.* 273(2):855-62.
- [25] Keaney JF Jr, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, Loscalzo J. (1993) NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *J Clin Invest.* 91(4):1582-9.
- [26] Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. (1983) Early time course of the acute phase protein response in man. *J Clin Pathol.* 36(2):203-7.
- [27] Halliwell B, Gutteridge JM. (1990) The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 280(1):1-8.
- [28] Era S, Kuwata K, Imai H, Nakamura K, Hayashi T, Sogami M. (1995) Age-related change in redox state of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta.* 22;1247(1):12-6.
- [29] Mansoor MA, Svardal AM, Ueland PM. (1992) Determination of the in vivo redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem.* 200(2):218-29.
- [30] Narazaki R, Maruyama T, Otagiri M. (1997) Probing the cysteine 34 residue in human serum albumin using fluorescence techniques. *Biochim Biophys Acta.* 1338(2):275-81.
- [31] Radi R, Bush KM, Cosgrove TP, Freeman BA. (1991) Reaction of xanthine oxidase-derived oxidants with lipid and protein of human plasma. *Arch Biochem Biophys.* 286(1):117-25.
- [32] Berlett BS, Stadtman ER. (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* 15;272(33):20313-6.
- [33] Brot N, Weissbach H. (1983) Biochemistry and physiological role of methionine sulfoxide residues in proteins. *Arch Biochem Biophys.* 223(1):271-81.
- [34] Banerjee R, Evande R, Kabil O, Ojha S, Taoka S. (2003) Reaction mechanism and regulation of cystathionine beta-synthase. *Biochim Biophys Acta.* 11;1647(1-2):30-5.