

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**VENTİLE EDİLEN RATLARDA PNÖMOPERİTONYUMA BAĞLI GELİŞEN
AKCİĞER HASARINI ÖNLEMEDE MAGNEZYUM SÜLFATIN ETKİSİ**

**THE EFFECT OF MAGNESIUM SULFATE PREVENT LUNG INJURY
RELATED TO PNEUMOPERITONEUM IN VENTILATED RATS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Fatih YÖRÜK

TRABZON - 2012

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**VENTİLE EDİLEN RATLARDA PNÖMOPERİTONYUMA BAĞLI GELİŞEN
AKCİĞER HASARINI ÖNLEMEDE MAGNEZYUM SÜLFATIN ETKİSİ**

**THE EFFECT OF MAGNESIUM SULFATE PREVENT LUNG INJURY
RELATED TO PNEUMOPERITONEUM IN VENTILATED RATS**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Fatih YÖRÜK

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Şükran GEZE**

TRABZON - 2012

ÖNSÖZ

Tezimin yapılmasında bana her zaman destek olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim tez hocam Yrd. Doç. Dr. Şükran GEZE'ye ve asistanlık süresince büyük emekleri olan tüm hocalarıma, beni bu günlere getiren anneme, babama ve hep yanımda hissettiğim, varlığıyla bana sonsuz destek veren eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet Fatih YÖRÜK
Trabzon, 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Laparoskopisi.....	3
2.1.1. Laparoskopinin Tanımı, Tarihsel Altyapısı ve Kullanımı.....	3
2.1.2. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Üstünlüğü.....	5
2.1.3. Laparoskopisi İçin Karşıt Görüşler.....	7
2.1.4. Laparoskopik Cerrahi Tekniği ve Pnömooperitonyumun Oluşturulması.....	9
2.1.6. Laparoskopik Ameliyatların Kontrendikasyonları.....	11
2.1.7. Laparoskopik Tekniğin Komplikasyonları.....	12
2.2. Pnömooperitonyum.....	13
2.2.1. Pnömooperitonyumun Fizyolojisi.....	13
2.2.2. İdeal İnsüflasyon Ajanının Aranan Özellikleri.....	13
2.2.3. Pnömooperitonyum İçin Kullanılan Gazlar.....	13
2.2.4. Laparoskopisi İçin Oluşturulan Pnömooperitonyumun Farklı Sistemlere Etkileri.....	14
2.2.4.1. Pnömooperitonyum Splanik Organlara Etkileri.....	14
2.2.4.2. Pnömooperitonyumun Kardiyovasküler Sisteme etkileri.....	15
2.2.4.3. Pnömooperitonyumun Solunum Sistemine Etkileri.....	17
2.2.4.4. Pnömooperitonyumun Sistemik Etkileri.....	17
2.2.5. Pnömooperitonyuma Alternatif ‘Abdominal Lift’ Tekniği.....	18
2.3. Akciğerler.....	19
2.3.1. Akciğerlerin Anatomisi.....	19
2.3.2. Akciğerlerin Histolojik Özellikleri.....	22
2.4. Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarının Etkileri.....	24

2.5. İskemi –Reperfüzyon Hasarının Mekanizması	25
2.6. Magnezyum Farmakokinetiği	29
2.6.1. Magnezyum Farmakodinamiği	30
2.6.2. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri	31
2.6.2.1. Magnezyumun Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	31
2.6.2.2. Magnezyumun Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	32
2.6.2.3. Motor Son Plak.....	32
2.6.2.4. Otonom Sinir Uçları	33
2.6.2.5. Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	33
2.6.2.6. Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	33
2.6.2.7. Magnezyumun Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri.....	34
2.6.2.8. Magnezyumun İskelet Kas Sistemi Üzerine Etkileri	34
2.6.3. Magnezyum Uygulama Endikasyonları	34
2.6.4. Magnezyumun Anesteziye Kullanımı	35
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1. Laparoskopik Cerrahinin Gerçekleştirilmesi	39
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	41
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	42
3.3.1. Kullanılan Kimyasallar	42
3.4. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
4.1. Plazma IMA, MDA ve AC Doku MDA İncelenmesi	46
4.2. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi	49
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	60
7. ÖZET	62
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR.....	64

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Ratlardan Oluşturulan Deneysel Hayvan Çalışma Grupları.....	39
Tablo 2. Akciğer Hasarının Mikroskopik Skolama Kriterleri.....	42
Tablo 3. Plazma IMA Değerleri.....	46
Tablo 4. Plazma MDA Değerleri	47
Tablo 5. AC MDA Değerleri	48
Tablo 6. Akciğer Hasarının Mikroskopik Skolama Kriterleri.....	50
Tablo 7. Histopatolojik Hasarın İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Süperoksit Radikalleri Oluşturan Oksijen Metabolitleri	27
Şekil 2. MDA Plazma Standart Grafiği	44
Şekil 3. MDA Doku Standart Grafiği	45
Şekil 4. Grupların Ortalama Plazma IMA Değerleri($p<0,05$)	47
Şekil 5. Grupların Ortalama Plazma MDA Değerleri.....	48
Şekil 6. Grupların Ortalama AC MDA Değerleri ($p<0,05$).....	49
Şekil 7. Grupların Histopatolojik Hasar Sonuç Ortalama Değerleri ($p<0,05$).....	51

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Sprague-Dawley Rat	38
Resim 2. Ratlara Trakeostomi Uygulaması	39
Resim 3. Ratların Ventile Edilmesi	41
Resim 4. Ratlara Pnömooperitonyum Uygulanması.....	42
Resim 5. Kontrol Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatları.....	52
Resim 6. Pnömooperitonyum Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatları	52
Resim 7. Magnezyum Sülfat Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatları.....	53

KISALTMALAR

AC	: Akciğer
ADH	: Antidiüretik hormon
ADP	: Adenozin difosfat
ARDS	: Akut sıkıntılı solunum sendromu
ark.	: Arkadaşları
ATP	: Adenozin trifosfat
CO₂	: Karbondioksit
Co	: Kobalt
Cu⁺⁺	: Bakır
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
DTT	: Dithiothreitol
DVT	: Derin Ven Trombozu
ETE	: Endotrakeal Entübasyon
IR	: İskemi-reperfüzyon
IL-1β	: İnterlökin-1-beta
IRH	: İskemi -Reperfüzyon Hasarı
IMA	: İskemik modifiye albümin
İAB	: İntraabdominal Basınç
İP	: İnterperitoneal
KO	: Ksantin oksidaz
KD	: Ksantin dehidrogenaz
lt/dk	: Litre/dakika
LTB₄	: Lökotrien B ₄
μm	: Mikrometre
μL	: Mikrolitre
mg	: Miligram
MDA	: Malondialdehid
mg/kg	: Miligram/Kilogram
mmHg	: Milimetre civa

ml/ kg	: Mililitre/Kilogram
mM	: Milimol
mmol/lt	: Milimol/litre
MgSO₄	: Magnezyum sülfat
MPO	: Myeloperoksidaz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PP	: Pnömooperitonyum
PMN	: Polimorf nüveli nötrofil
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PGF₂α	: Prostaglandin F ₂ alfa
PTH	: Paratiroid hormon
SOD	: Superoxide dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
Th₁	: Torakal 1. vertebra
Tx	: Tromboksan
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TBARS	: Tiobarbituric Acid Reactive Substance
TAS	: Total antioksidan durum
TOS	: Total oksidan durum
VCI	: Vene cava inferior
VF	: Ventriküler fibrilasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopik yöntemler günümüzde birçok cerrahi girişimlerde kullanılmaktadır. Başlangıçta açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olduğu düşünülmesine rağmen son yıllarda, laparoskopi için oluşturulan pnömoperitonyumun (PP) derecesine bağlı olarak gelişen intraabdominal basınç (İAB) artışlarının özellikle abdominal organların hipoperfüzyonuna neden olabildiği gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (1,2,3). PP esnasında oluşan bu hipoperfüzyon karın içi organlarda iskekiye yol açar. Takiben PP abdominal desuflasyon(karındaki gazın boşaltılması) ile sona erdirilmesi sonucu iskemik kalmış olan organlarda reperfüzyon sağlanır. Bu reperfüzyon dönemi süresince iskemik dokulardan salınan önemli doku medyatörleri aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Sonuçta laparoskopik girişimler organ ve dokularda iskeki-reperfüzyon (IR) yaranması modeline neden olabilmektedir (2,4,5). Farklı basınçlar kullanılarak yapılan laparoskopi çalışmaları basıncın derecesi ile orantılı olarak ameliyat sonrası dönemdeki metabolik, immün ve oksidatif stres cevabında bozulmaya neden olan hemodinamik değişikliklerin meydana geldiğini açıkça ortaya koymuştur (6,7,8). Bu durum klinik olarak; karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, intestinal bakteriyel translokasyon ve buna ikincil septisemi, intestinal perforasyon, oligüri, akut renal yetmezlik ve ameliyat sonrası adhezyonlarının insidansında artış veya tümör hücrelerinin yayılımı gibi postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (9,10,11,12,13). IR'a bağlı hasar intraabdominal organların yanısıra akciğer (AC) gibi uzak organ hasarına da neden olabilir. İskeki reperfüzyona ek olarak intra abdominal basınç artışı akciğer kompliyansında azalmaya, gaz embolisine ve CO₂ emilimindeki artış gibi sorunlarla akciğerde hasarın artmasına katkıda bulunur (10).

Bu IR na bağlı gelişen hasarı önlemek için pek çok çalışmalar yapılmış, özellikle antioksidanların etkisi araştırılmıştır. Biz çalışmamızda MgSO₄'ın (Magnezyum sülfat) IR hasarını önleyici etkisini inceledik.

MgSO₄; antiaritmik, bradikardik, antioksidan, antiagregan, antikonvülzan, vazodilatör ve bronkodilatör özelliğe sahiptir. Ayrıca MgSO₄'ın iskemi reperfüzyon hasarını önleyici etkisinde pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bizler bu çalışmamızda ratlar üzerinde PP'ye bağlı akciğer hasarını önlemede MgSO₄'ın etkisini plazma IMA (iskemi modifiye albümin), plazma MDA (malondialdehid), doku MDA ve akciğerin histopatolojik incelemesini yaparak araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laparoskopi

2.1.1. Laparoskopinin Tanımı, Tarihsel Altyapısı ve Kullanımı

Laparoskopi, karın içi ve pelvik organlar ile peritoneal boşlukta bulunan anatomik yapıların kameralarla izlenmesine olanak sağlayan, ameliyat sonrası dönemde ameliyat insizyonununun küçük olmasını, morbiditeyi azaltmayı ve hastanede yatış süresini kısaltmayı amaçlayan minimal invaziv bir yöntem olarak tanımlanmıştır (14). Minimal invaziv cerrahi oftalmolojiden pediatrik cerrahiye kadar neredeyse tüm geleneksel cerrahilerle kesişmiştir. Minimal invaziv cerrahi major ameliyatları küçük insizyonlardan genellikle yüksek teknolojik görüntüleme sistemleri kullanarak cerrahi travmayı en aza indirmek amaçlı yapılan girişimlerdir.

Laparoskopinin yaygın kullanımı ve gelişmesi erişkin yaş grubunda olmuştur. Laparoskopi, gelişiminin ilk yıllarında belli yaş gruplarında ve sınırlı bir endikasyon sahasında kullanılırken, cerrahi deneyimdeki ilerlemeler, optik ve sibernetik teknolojisindeki artan gelişmelerle çocukluk ve geriatric dönemleri dahil daha geniş bir yaş grubunda ve daha fazla sayıda organ ve hastalığa yönelik olarak kullanılır hale gelmiştir. Artan deneyimle günümüzde çok sayıda cerrahi girişim laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Kolesistektomi, splenektomi, apendektomi, hiatal-inguinal-insizyonel herni ameliyatları, kolon rezeksiyonları, jinekolojik girişimler, abdominal lenf nodu biyopsileri ve bir çok tanınmış işlem laparoskopinin en yaygın kullanım alanlarındandır. Bunların bazılarında ise laparoskopinin 'altın standart' konumu ispatlanmıştır. Uygulamalardaki sınırlamalar, daha çok yüksek maliyet ve altyapı eksiklikleri ile ilişkilendirilmektedir (15).

Minimal invaziv cerrahi terimi yeni de olsa içeriklerinin tarihi neredeyse bir yüzyıl kadar eskidir. Minimal invaziv cerrahinin en yeni ve en popüler dalı olan 'laparoskopi' en

eskisidir. Şişirilmiş abdomene sistoskopa girilerek primitif laparoskopi ilk olarak Kelling tarafından 1901 yılında tanımlanmıştır (16).

Kelling abdominal kavitenin hava ile doldurulmasının görüntü kalitesini iyileştireceğini vurgulamış ve deney hayvanları üzerindeki çalışmaları ilk gerçekleştiren kişi olmuştur. Kelling bir köpeğin karnına hava verdikten sonra sistoskop kullanarak ilk defa tanısal ‘çölyoskopi’ yapmıştır. Bu uygulamayı yine 1910 yılında insanda gerçekleştiren ilk hekim ise Jacobeus olmuştur. 1910’da İsveç’te asitli hastalar üzerinde ilk laparoskopiyi uygulayan Jacobeus, Kelling ile birlikte modern laparoskopinin babası sayılmaktadır. 1982’de ilk laparoskopik karaciğer biyopsisi rapor edilmiştir. 1985 yılında Almanya’da Mühe’nin gerçekleştirdiği ilk laparoskopik kolesistektomi ve iki yıl sonra Fransa’da Philip Mouret’nin bu yeni tekniği videoskopik olarak uygulaması ise bu alanda son 15 yılda meydana gelen hızlı gelişmenin ilk kıvılcımları olmuştur.

Son on yılda video-cerrahinin gelişimi kompakt yüksek çözünürlü aletlerin fleksibl endoskopların iç ucuna ya da Hopkins Teleskopu’nun ucuna yerleştirilmesine olanak vermiştir. Parlak ışık kaynakları, fiberoptik kablolar, yüksek çözünürlü video monitörler ve video-endoskoplar cerrahi anatominin anlaşılmasını ve cerrahi pratiğin şeklini değiştirmiştir.

Bütün tıp uygulamaları içinde laparoskopik girişimler kadar kısa sürede ve yaygın olarak benimsenen başka bir konu bulunmamaktadır. Laparoskopik uygulamalar klasik tıbbın şüpheli yaklaşımından doğan uzun deney aşamalarını adeta atlayarak klinik uygulamanın içine girmişlerdir. Deneme amaçlı ilk girişimlerin yapıldığı tarihten 5-10 yıl sonra laparoskopik kolesistektominin safra kesesi ameliyatlarında altın standart olarak kabul edilmesi, tekniğin getirdiği ek avantajlarla açıklanmaktadır. Bu avantajlar, yıllar içinde gelişen cerrahi tekniğin daha az morbidite ve daha iyi kozmetik sonuçlarla uygulanması olarak özetlenebilir. Temel mantık olarak laparoskopi hastalıklı organla cerrahın arasında kalan karın duvarının korunması dışında bir yenilik getirmemektedir. Ancak bu yenilik, pek çok klinik, fizyolojik ve sosyoekonomik sonuç doğurmaktadır. Bu sonuçların bir kısmı tekniğin avantaj hanesine, bir kısmı da dezavantaj hanesine eklenmektedir.

2.1.2. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Üstünlüğü

Küçük trokar delikleri, uzun laparotomi ve torakotomi kesilerine göre tartışmasız çok daha estetiklerdir. Bunun ötesinde klinik olarak bakıldığında da minimal invaziv girişimlerin pek çok avantajı olduğu görülmektedir. Laparoskopik girişimlerden sonra hastalar daha az ağrı duymakta, daha hızlı iyileşmekte ve normal aktivitelerine daha kısa zamanda dönebilmektedirler. Hedef organa yönelik ameliyat yapılırken cilt, cilt altı ve karın duvarını oluşturan faysa ve kas tabakalarının kesilmemesi ağrıyı azalttığı gibi, ameliyat sonrası iyileşme döneminde vücudun onarmak zorunda olduğu doku yükünü de azaltmaktadır. Ağır cerrahi travmanın bağışıklık sistemini baskılayıcı bir etkisinin olduğunun gösterilmesi, bu istenmeyen yan etkinin ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar için bir başlangıç noktası oluşturmuştur. Vücudun cerrahi travmaya verdiği sistemik immün cevabı yansıtan sitokin seviyelerinin incelendiği çalışmalarda laparoskopik cerrahilerin açık cerrahilere kıyasla daha az doku travması oluşturdukları saptanmıştır. Cerrahi travma ile katabolik faza geçen metabolizmanın, anabolik faza geri dönme süresi oluşan travmanın büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Laparoskopik ameliyatlarda laparotomi yapılmadığı için travma azalarak vücut anabolik faza daha çabuk dönebilmekte böylece bağışıklık sistemi daha az baskılanarak mikroorganizma ve tümör hücrelerine karşı daha etkin bir savunma yapılabilmektedir (17). Bu konunun uzun dönem klinik sonuçları henüz net olarak gösterilememiş olsa da minimal invaziv tekniklere bağlı olarak erken dönemde morbiditenin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca laparoskopik olarak yapılan kanser ameliyatlarının yaşam üzerinde olumlu bir etki sağlayabileceği hipotezini destekleyen deneysel çalışmalar da bulunmaktadır (17).

Minimal invaziv cerrahi, hastanede kalış süresini kısaltarak cerrahinin maliyetini azaltır. Kısa süreli hastanede yatış daha çok laparoskopik kolesistektomi, funduplikasyon, splenektomi ve adrenalektomide olmaktadır. İnguinal herniorafi gibi gününbirlik olarak yapılabilen prosedürler bir maliyet avantajı sağlamamaktadır. 4-7 gün süreli hospitalizasyon gerektiren laparoskopi asiste kolektomi gibi işlemlerde de belirgin bir maliyet farkı olmamaktadır. Tekrar kullanılabilir aletlerin uygun kullanımı, uygun hasta seçimi pek çok laparoskopik girişimin konvansiyonel eş değerlerinden daha ucuza mal edilebilecektir. Çalışmalar göstermiştir ki laparoskopi ekibinin istekli ve kalifiye olması açığa dönme oranını ve toplam ameliyat süresini azaltmakta bu da hasta ve hastane için maliyetlerde düşüşe neden olmaktadır (18).

Laparoskopik cerrahiye ayrıcalıklı kılan temel özellik, cerrahi işlemin açık cerrahide kaçınılmaz olan geniş yumuşak doku diseksiyonlarına gerek kalmadan yapılabilmesidir. Laparoskopik cerrahi sırasında daha az doku diseksiyonu yapıldığından organizmanın strese karşı verdiği nöroendokrin ve metabolik yanıtlar açık cerrahi girişimlere nazaran daha düşük düzeyde kalır. Ayrıca ameliyat sonrası görülen ağrı ve postoperatif ileus gibi durumlar daha azdır. Sonuçta strese karşı verilen yanıtın şiddeti ve analjeziklere duyulan gereksinimdeki azalma daha çabuk ve komplikasyonsuz iyileşmeye ve sonuçta da işe daha erken dönebilmeye fırsat verir (19).

Laparoskopik ameliyatların, uygulandıkça ortaya çıkan kesi yeri fitiklarının azalması, büyütülmüş görüntü nedeniyle rektum ameliyatlarında pelvik sinirlerin görülerek korunmasının kolaylaşması bağışıklık sisteminin daha az baskılanması gibi ek avantajları olduğu da zaman içinde görülmüştür (20). Ayrıca günümüzde 'yaşam kalitesi' kavramı pek çok açıdan sağ kalım kavramının önüne geçmektedir. Minimal invaziv girişimler hastaların normal hayatlarına geri dönüşünü hızlandırarak hastanede geçirilen kayıp zamanı kısaltmakta ağrıyı ve morbiditeyi azaltıp fonksiyonel avantajları sağlayarak yaşam kalitesini yükseltmektedirler.

Laparoskopik cerrahinin önemli üstünlüklerini sayacak olursak;

1. Ameliyat sonrası ileusun daha kısa sürmesi
2. Azalmış hastanede kalış süresi
3. Günlük aktivitelere kısa sürede dönme
4. Daha az analjezik kullanımı(daha az ağrı)
5. Ameliyat sonrası azalmış ağrının psikolojik etkisi
6. Daha iyi kozmetik sonuç (daha küçük insizyon, daha az skar oluşması)
7. Doku iyileşmesinin daha hızlı olması
8. Düşük metabolik ve endokrin stres
9. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarda (brit) azalma
10. Morbiditede azalma

2.1.3. Laparoskopik İçin Karşıt Görüşler

Cerrahinin tarihi gelişiminin tabii bir sonucu olarak her yeni ve farklı yaklaşım gibi laparoskopinin de ilk yıllarında sayıları hızla artan tutkulu taraftarları yanında karşıt görüşlü kitleler de görüş bildirmiş, farklı eleştiriler getirmişlerdir. Laparoskopik karşıtları arasında, sadece muhafazakar duruşları gereği (yetiştikleri ve/veya takip ettikleri cerrahi ekoller nedeniyle) klasik-açık cerrahi geleneği terk etmek istemeyenlerin yanında bilimsel verilere ve klinik gözlemlere dayanarak laparoskopinin henüz yetersiz kaldığı durumları öne çıkaranlar da vardır.

İyi kozmetik sonuçlar laparoskopik prosedürün tercihinde önemli ve geçerli bir neden teşkil etse de faydası kanıtlanmamış bir girişime sadece kozmetik mülahazalarla destek verilmesi de pek doğru olmasa gerektir. ‘Parmakları, bir cerrahın gözüdür’ felsefesine inanan cerrahların çoğu laparoskopik cerrahinin açık ameliyatlardan daha kaba ve daha az emniyetli olduğunu ifade ederler. Gerçekten laparoskopik girişimler sırasında sınırlı bir sürede emniyetli sütur atmak zordur. Derinlik hissinin olmaması ve dokulara ancak uzun aletler aracılığıyla ulaşılabilmesi elbette palpasyon ve elle değerlendirme imkanını kısıtlamaktadır (21).

Minimal invaziv ameliyatların en önemli dezavantajı ise açık ameliyatlara göre daha pahalı donanım gerektirmesidir. Ülkemiz koşullarında, devlet ve üniversite hastanelerindeki düşük yatak fiyatları nedeniyle hastanın hastanede kısa veya uzun yatması laparoskopinin maliyetini açık cerrahi girişimler karşısında maliyet açısından dengelemekten uzaktır ve laparoskopik girişim daha pahalı hale gelmektedir (22). Tek kullanımlık aletler yerine tekrar kullanılabilen aletlerin tercih edilmesi ile toplam gider belirli bir ölçüde azaltılabilse de, rakamlar hala açık ameliyatların ötesindedir. Bu konuda laparoskopik ameliyatların lehinde savunulabilecek tek şey; hastanede kalış süresi ile birlikte yatış giderlerinin de azalması ve erken işe dönüş ile toplumsal üretimin artmasıdır. Ancak bu avantajların boyutu da ülkeden ülkeye değişmektedir.

Bu cerrahi dezavantajlar öne çıktığında laparoskopinin cazibesine kapılmadan hasta için daha uygun olduğu düşünülen durumlarda açık cerrahi girişimi uygulamak için tereddüt edilmemelidir.

Minimal invaziv cerrahide hastalar, anestezi riskine ek olarak, kör trokar girişi ve CO₂ insuflasyonuna maruz kalmaktadırlar.

Bir ameliyatın daha az morbidite ve daha kozmetik sonuçlarla uygulanabilir olması, o ameliyatın endikasyonlarını değiştirebilir mi? Etik açıdan bakıldığında bu sorunun cevabı ‘hayır’ dır. Buna rağmen pratik hayatta minimal invaziv girişimlerin yaygınlaşması ile endike olanla kontrendike olan arasındaki gri kuşağın bir kısmı daha endikasyonların içine katılmıştır. Bu konuda en belirgin örneklerden biri Amerika Birleşik Devletleri’nde laparoskopik kolesistektominin yaygınlaşmasından sonra dört yıl içinde yıllık kolesistektomi oranının %25’ten fazla artmasıyla görülmüştür (23). Benzer bir artış İskoçya’da yaklaşık olarak %20 ile yaşanmıştır. Bu artışların neredeyse tamamının elektif yapılan, komplike olmamış ameliyatlarda yaşanması dikkat çekicidir. Safra kesesinde taş saptanan hastaların biliyer kolik ağrısına katlanmak yerine, ilk atakta ya da bu atağı bile beklemeden laparoskopik bir ameliyatı tercih ettikleri düşünülmektedir. Laparoskopik ameliyatları en çok tercih eden grubun genç bayanlar oluşu ise, estetik kaygıların önemini göstermektedir. Bu artışın arkasındaki nedenleri tam olarak izah etmek mümkün olmasa da laparoskopik kolesistektominin hastalar ve hekimler tarafından ‘daha basit’ bir cerrahi girişim olarak algılanmasının, asemptomatik kolelitiyazisi olan hastaların ameliyat kararını kolaylaştırdığı en güçlü olasılıktır (24).

Benign hastalıkların ameliyatlarında bu kadar kolay kabul gören ve taraftar bulan bu tekniğe, konu kanser olduğunda daha şüpheli yaklaşılmıştır. Kanser ameliyatlarının laparoskopik olarak yapılması konusunda direnç gösterenlerin sıkça sorduğu bir soru ‘onkolojik ameliyatlarda temel problemin kozmetik olup olmadığı’ dır. Bu sorunun da net cevabı ‘hayır’ dır. Böyle bir soru yöneltildiğinde oluşan genel kanı kanser ameliyatlarının birincil hedefinin hasta sağ kalımını artırmak olduğu yönündedir. Başlangıçta CO₂ ile yapılan PP takiben port yeri metastazlarında artış olduğu yönündeki ilk gözlemler, küratif lenf diseksiyonunun laparoskopik olarak yapılamayacağı yönündeki kaygılar ve açık ameliyatın daha kısa sürede ve daha ucuza yapılabilecek olması minimal invaziv tekniklerin sağladığı avantajları gölgede bırakmıştır. Buna rağmen CO₂ yerine Helyum kullanılarak yapılan PP ve tümörlü dokunun karın dışına çıkartılırken izole edilmesi ile port yeri metastazlarının kabul edilebilir bir düzeye çekilmesi, lenf diseksiyonunun – ameliyat süresini uzatmakla beraber- açık cerrahideki gibi yapılabileceğinin gösterilmesi olumsuz kanıları biraz olsa gidermiştir.

Laparoskopinin önemli dezavantajlarını sayacak olursak;

1. Dokunma duyusunun olmaması

2. Monoküler görüş olması
3. Kanama kontrolünün güç olması
4. Pahalı ve ileri teknolojik aletler gerektirmesi

Tüm bu sıralanan avantaj ve dezavantajların birbirleriyle karşılaştırılması zor gibi görünmektedir. Bunun yanında gelişen teknoloji laparoskopik prosedürlerin endikasyonlarını her gün genişletmekte ve yeni uygulama kolaylıkları getirmektedir.

2.1.4. Laparoskopik Cerrahi Tekniği ve Pnömooperitonyumun Oluşturulması

Hasta supin pozisyonda alınır ve hastaya uygun pozisyon verilir. Tüm abdomen ve genital bölge operasyon sahasında olacak şekilde pozisyon verilir. Amaca yönelik üretral ve nazogastrik kateter takılır. Meme başı ile diz eklemine içerecek şekilde, hasta açık cerrahi girişime dönülebilecek şekilde antiseptik solusyonla genişçe boyanır ve hasta steril bir şekilde örtülür. Karın ön duvarı bir elle sıkıca kavranıp yukarı kaldırılırken veress iğnesi vertikal intraumbilikal bir insizyondan kaudal istikamette abdominal duvarın katları geçilerek peritoneal boşluğa girdikten sonra iğne CO₂ insuflatörüne bağlanarak PP oluşturulur. Veress iğnesine basınçlı gaz bağlanmadan önce iğneye birkaç mililitre serum fizyolojik verilerek rahat gidip gitmediğine bakılır. Normalde, karın duvarının asıldığı da düşünülürse karın içinde basınç yoktur ya da negatiftir. Bu nedenle verilen serum kendiliğinden içeri akabilmelidir. İğnenin ucunun cilt altında veya preperitoneal mesafede olması durumunda ön basınç yüksek olacağı için serum fizyolojinin rahat akmadığı gözlenecektir. Bu durumda iğne tekrar sokulmalı veya açık teknik tercih edilmelidir.

Daha güvenli olan açık teknikte ise göbek çukuru veya hemen altından yapılan ortalama 15 mm. 'lik (cildin esneme payı da göz önüne alınarak 10 mm çapında bir trokarın geçmesine izin verecek minimal uzunluk) bir kesi yapılarak orta hatta fasyaya ulaşılır. Özellikle kilolu insanlarda cilt altı yağ dokusu kalın olabileceği için yapılan kesiden sokulan bir Kocher pensi ile göbeğin asılması işlemi kolaylaştırır. Orta hat tanısal peritoneal lavajı yapar gibi 15 mm. kesilerek peritona ulaşılır. Periton direkt görüş altında açılır. Periton içinde oluşan negatif basınçla içeri hava girişi gözlenir. Elde edilen açıklıkta parmakla yapılan inceleme ile göbek çevresinde yapışıklık olup olmadığı araştırılır. Göbekten mandrensiz olarak sokulan ilk trokara bağlanan basınçlı gaz ile PP oluşturulur. Gaz verilmeye başlandığı zaman gaz pompasındaki basınç 2-4 mm Hg civarında olmalıdır. Eğer basınç göstergesi 10 mm Hg dan daha yüksek ise kanülün ucu periton içinde

olmayabilir. PP'nin doğru oluşup oluşmadığı konusunda diğer ipuçları, karın perküsyonu ile gazın eşit dağıldığının izlenmesi ve karaciğer matitesinin kayboluşudur. Bazı durumlarda tüm tedbirlere rağmen trokar veya veress iğnesi ile iç organların yaralanması mümkündür ve ilk kanülün yerleştirilmesi açık teknikle yapılmalıdır (25). Açık teknik büyük damar ve barsak yaralanması riskini ortadan kaldırır. Karın 0,5-2 lt/dak hızla CO₂'le şişirilir. PP için gereken gaz volümü(sistemde gaz kaçağı yoksa) erişkinlerde 2,5-5 lt kadardır. Çocuklar için bu volüm 1 lt'ye kadar düşebilir. Karın insuflasyonu tamamlanınca göbek trokarından optik ilerletilerek karın içi önce incelenir, sonra girişime yönelik olarak diğer trokarlar kamera ile sağlanan direkt görüş altında karın boşluğuna sokulur. Bu yerlerin belirlenmesindeki temel mantık, aletlerin hedeflenen organa ulaşırken birbirleriyle çarpışmadan en ergonomik biçimde yerleştirilmesidir. Masaya verilen pozisyon ise hareketli periton içi organları, yerçekimi etkisinden yararlanarak, ameliyat alanından uzaklaştıracak şekilde ayarlanır.

Karın içi basıncın 12-14 mm Hg'yı aşmaması önerilmektedir. Bununla beraber peritoneal boşlukta hangi basınç aralığında çalışılacağı halen tartışmalıdır. Yapılan birçok çalışmada İAB'ın, 15 mm Hg'nin üzerine çıkılması durumunda karın içi organlarda önemli derecelerde hipoperfüzyonun meydana gelebileceği ve bu durumda ameliyat sonrası komplikasyonlara sebep olabileceği rapor edilmiştir (2, 26, 27, 28, 29). Ancak 5 mm Hg'lik bir İAB oluşturulan vakalarda bile periton içi doku ve organlarda hipoperfüzyon oluşabileceği hususunda ciddi yayınlar vardır (2, 4, 5, 26, 30, 31). Sonuç olarak hangi İAB seviyesinde çalışılmasının güvenli olacağı konusu üzerinde araştırmalar halen devam etmektedir.

2.1.5. Laparoskopinin Kullanım Alanları

İlk gruba safra kesesi ameliyatları, gastro-özofageal reflü önleyici ameliyatlar ile tanısal laparoskopi girmektedir. Bu girişimler açık cerrahiye eş etkinlikte kolayca uygulanabilen, ayrıca ekonomik açıdan da verimli olan ameliyatlardır.

Yapılması tartışmalı olan etkinlikleri ve verimliliklerinin ispatı için kanıta dayalı çalışmalar ve uzun izlem sonuçlarının beklenmesi gerektiğini düşündüğümüz ikinci gruba, fitik, benign dalak ve karaciğer hastalıkları, koledok taşları, böbrek üstü bezi, benign barsak hastalıkları, travma ve akut karın sendromuna neden olan hastalıkların tedavisi,

obezite ameliyatları ile bazı organların erken evre küratif ve ileri evre palyatif kanser ameliyatları girmektedir (32,33,34,35,36).

Deneysel aşamada olduğunu düşündüğümüz, henüz uygulanabilirliği daha kesinleşmemiş gruba ise periampuller bölge ile büyük ve malign karaciğer tümörlerinin ameliyatları vb. girmektedir (37).

2.1.6. Laparoskopik Ameliyatların Kontrendikasyonları

Laparoskopik tekniklerdeki dramatik gelişme nedeniyle bir zamanlar mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilen durumlar zaman içinde göreceli kontrendikasyonlar durumuna dönüşmektedir. Buna rağmen günümüzde hala mutlak kontrendikasyon gereken durumlar bulunmaktadır. Bunlar;

- Genel anesteziyi tolere edemeyecek derecede genel durum bozuklukları
- Tedaviye dirençli pıhtılaşma bozuklukları
- Hipovolemik şok tablosu
- Cerrahın deneyimsizliği
- Hastanın açık cerrahi girişimi tercih etmesi

Görece kontrendikasyonlar ise hasta ve cerrah bazında değişken olup, sahip olunan donanım ve deneyime göre genel olarak şu şekilde özetlenebilirler:

- Daha önce geçirilmiş karın ameliyatı
- Peritonit
- İleri evre siroz ve/veya portal hipertansiyon
- Kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı
- Hamilelik
- Morbid obezite

2.1.7. Laparoskopik Tekniğin Komplikasyonları

- Gaz Embolisi: Karın içine verilen basınçlı gazın büyük venlerde meydana gelen yaralanmalar ile dolaşım sistemine girmesi ile oluşur. En sık olarak laparoskopik karaciğer ameliyatları sırasında karşılaşılr. Erken dönemde fark edilip acil olarak önlem alınmadığı durumlarda öldürücü olabilecek bir komplikasyondur. Bu komplikasyon hakkında PP'nin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri' başlıklı bölümde ayrıntılı bahsedilecektir (Bkz. Bölüm 2.2.4.b.)
- Kanama: Trokar girişi sırasında karın duvarından olan kanamalar sıklıkla önemsiz olup kendiliğinden dursa da ameliyat sonunda hala devam eden kanamaların çoğu trokarın yana ve yukarı doğru asılması ile durdurulabilir bu şekilde durdurulamayan kanamalar ve epigastrik arter kanamaları ise dikişle durdurulmalıdır. Karın duvarının içerden aydınlatılması trokar sokulması planlanan yerde damar yaralanması olasılığını çok azaltır. Veress iğnesi ya da trokar girişi sırasında retroperitoneal veya mezenterik damar yaralanmaları da meydana gelebilir. Bu tip komplikasyonlardan sakınmak için trokar giriş yönü ve tekniği iyi bilinmelidir. Majör damar yaralanmaları acil laparotomi ile tedavi gerektiren ciddi kanamalara neden olabilir.
- Organ yaralanmaları: Veress iğnesi ya da trokar girişi sırasında yaralanma olabileceği gibi ameliyat sırasında da yaralanma meydana gelebilir. Daha önce karın ameliyatı geçiren hastalarda açık teknik ile PP oluşturulması daha güvenlidir. Eğer yaralanma ameliyat sırasında fark edilirse sahip olunan donanıma ve deneyime göre laparoskopik veya açık teknikle onarılabilir.
- Diğer bir yaralanma şekli ise termal yaralanma olup sıklıkla fazla koter kullanılması sonucunda meydana gelir. Kolesistektomi sırasında hiler yapılar çevresinde aşırı diseksiyon yapılması koledok kanlanmasını bozarak geç dönemde iskemik striktür oluşmasına neden olabilir.

2.2. Pnömooperitonyum

2.2.1. Pnömooperitonyumun Fizyolojisi

Peritoneal boşlukta endoskopik cerrahide karın duvarının karın içi organlardan ayrılması ve yükseltilmesi gereklidir. Bunu sağlamak için iki yöntem tanımlanmıştır (38). Birincisi pek çok cerrah tarafından kullanılan PP oluşturulmasıdır. İkincisi ise abdominal ön duvarın yukarı kaldırılmasını sağlayan aletlerle gerçekleştirilen ‘abdominal lift’ tekniğidir.

PP'nin fizyolojisinin anlaşılması güvenli bir laparoskopik prosedür için gereklidir (39,40). Dolayısıyla bu bölümde ideal insuflasyon ajanının aranan özelliklerini ve insuflasyon amacıyla yıllardır kullanılagelen çeşitli gazların avantaj ve dezavantajlarından bahsedilecektir.

2.2.2. İdeal İnsuflasyon Ajanının Aranan Özellikleri

- Laparoskopi sırasında insuflasyon için kullanılan ajan; renksiz, fizyolojik olarak inert ve elektrokoter veya lazer koagülasyon varlığında patlayıcı olmamalıdır.
- Ajanın dokulardaki çözünürlüğü düşük olmalıdır. Bu sayede kullanımda tasarruf olur ve PP'nin devamının temini kolaylaşır.
- Ajanın kandaki çözünürlüğü yüksek olmalıdır. Bu sayede gazın venöz veya arteriyel dolaşıma yanlışlıkla katılmasının etkileri en aza iner.
- İnsuflasyon için kullanılan gaz kolay ulaşılabilir, ucuz olmalı ve toksik olmamalıdır.

2.2.3. Pnömooperitonyum İçin Kullanılan Gazlar

- Oda Havası
- Nitroz Oksit (N₂O)
- Helyum (He)
- Argon
- Karbondioksit (CO₂)

2.2.4. Laparoskopi İçin Oluşturulan Pnömooperitonyumun Farklı Sistemlere Etkileri

Laparoskopik cerrahi sırasında oluşturulan pnömooperitonun yan etkileri ve komplikasyonları üzerine çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Pnömooperitonun oluşturulması sonrasında artan karın içi basıncı üç ana sistemi etkiler (41,42,43,44,45,46). Bunlar;

1. Kardiyovasküler sistem
2. Solunum sistemi
3. İntraabdominal organlar (özellikle splanik organlar)

2.2.4.1. Pnömooperitonyum Splanik Organlara Etkileri

İAB artışından ilk ve en ciddi etkilenen organlar splanik organlardır. Yapılan çalışmalar özellikle intraabdominal kan akımındaki değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Çalışmalar açıkça göstermiştir ki PP amaçlı insuflasyon basıncı esnasında splanik organlardaki kan akımı %10 ile % 80 arasında azalmıştır. Takiben karın içi boşluğunun desuflasyonu sonrası ise kan akımı normale dönmektedir. Böylece laparoskopinin karın içi organlarda iskemi-reperfüzyon hasarı için tipik bir model oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu amaçla Schilling ve arkadaşlarının yaptığı dopler USG çalışmasında, laparoskopik cerrahi esnasında kan akımı midede % 40 ile % 54 oranında, jejunumda %32 oranında ve kolonda % 42 oranında azalma tespit etmişlerdir (41). İAB derecesiyle doğru orantılı olarak portal kan akımında belirgin ve hızlı bir azalmanın (%35-%84) olduğu da yine bir başka çalışmada belirtilmiştir (31). Lindberg ve arkadaşları ise, uzayan PP'de VCI (vene cava inferior) basıncı ve vasküler dirençte belirgin bir artış olduğunu (bazal değer yaklaşık %280'i) açıkça göstermişlerdir (31). Eleftheriadis ve ekibi 60 dakika 15 mm Hg İAB uygulamasını takiben, bağırsak, karaciğer dalak ve akciğerlerinin kan akımının belirgin miktarda azaldığını göstermişlerdir (3). Kaya ve arkadaşları 60 dakika boyunca 25 mm Hg İAB uygulamasını takiben gerçekleştirilen abdominal desuflasyonun tavşanların ince barsağında iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olduğunu göstermiş ve bunu insuflasyon -desuflasyon hasarı olarak tanımlamışlardır (30). Polat ve ekibinin yaptığı bir klinik çalışmada laparoskopik kolesistektomi esnasında maksimum oksidatif stres cevabının hem 10 mm Hg hem de 15 mm Hg İAB ile hemen arttığı gösterilmiş, bu artışın

bazal değerlerine 24. saatte döndüğünü ve bu cevabın 10 mm Hg ve 15 mm Hg İAB arasında farklılık göstermediği tanımlanmıştır (4). Bentes de Souza ve ekibi de, düşük basınçlı (5 mm Hg) İAB uygulamalı PP deneyinde, PP'nin desuflasyonunu takiben 8-iso-PGF₂ α (prostoglandin) düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu göstermiştir (5). Aynı araştırmacılar laparoskopi ile laparatomiyi kıyaslayarak, laparoskopide peritoneal 8-iso-PGF₂ α düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu göstermişlerdir. Bu da iskemi-reperfüzyon mekanizmasıyla ilişkilidir ve ana sebep SOR(Serbest oksijen radikalleri) üretimidir (47,48).

İntraperitoneal boşluğa doldurulmuş olan gazın tamamen boşaltılamaması karın ağrısına sebep olabilir. Karbondioksit karın organlarında iritasyona yol açarak hastaların üçte birinde post-operatif karın ağrısına neden olur. Şiddetli ağrı nadirdir ve hastaların ancak % 5'inde görülür (49).

2.2.4.2. Pnömooperitonyumun Kardiyovasküler Sisteme etkileri

PP'nin basınç etkisinin kardiyovasküler sisteme etkileri de çalışılmıştır. Hipovolemik bireylerde, inferior vena kavaya fazla basınç ve düşük alt ekstremitte kas tonusu ile beraber ters trandelenburg pozisyonu, azalmış venöz dönüş ve kardiyak outputa yol açacaktır (37,50). Bu normovolemik bireyde gözlenmez. Laparoskopide en sık karşılaşılan aritmi bradikardidir. Peritoneal membranın aşırı gerilimi, vazovagal cevapla bradikardi ve bazen hipotansiyona yol açar (51). Bu durumun uygun tedavisi karının desuflasyonu, vagolitik ajanların verilmesi (atropin) ve uygun sıvı replasmanıdır (52).

Artmış İAB inferior vena kavayı komprese ederek alt ekstremitelerden venöz dönüşü azaltır. Bu üst abdominal operasyonlar için ters trandelenburg pozisyonuna getirilen hastalarda daha belirgindir. Venöz engorjman ve azalmış venöz dönüş, venöz trombozu artırır (53,54). Pek çok gelişmiş laparoskopik girişimde derin ven trombozu profilaksisi yapılmadığında pulmoner embolilerle karşılaşıldığı bildirilmiştir. Bu komplikasyondan kompresyon çorapları, heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılarak kaçınılabılır (55). Apendektomi, herni onarımı ve kolesistektomi gibi kısa süreli girişimlerde DVT(Derin Ven Trombozu) riski bu kadar belirgin değildir ve DVT profilaksisi gerekmez.

PP'nin metabolik ve hemodinamik etkileri genellikle sağlıklı bireyler tarafından iyi tolere edilir. Uygun kardiyovasküler fonksiyonu olan bir hasta uzun laparoskopik girişimlere maruz kaldığında zorluklar ortaya çıkabilir. Bu girişimler sırasında alternatif yaklaşımların düşünülmesi ya da insuflasyon basınçlarının azaltılması gereklidir. Laparoskopi için alternatif inert gazlar; helyum, neon ve argondur. Bu gazların çekiciliğinin nedeni metabolik değişikliklere yol açmamalarıdır, ancak CO₂ ve N₂O gibi kanda çabuk eriyebilen gazlar değildir. Bu da gazın venöz sisteme direk girişi olacak olursa artmış gaz embolilerine yol açabilir (54). Gaz embolisi çok nadir ama ciddi bir komplikasyondur (55,56). Bu klinik tablo, CO₂ 'in kalbin sağ kısmında birikerek sağ ventrikülün akciğerlere kan pompalayamamasına neden olmasıyla meydana gelir. İnsuflasyon sırasında hipotansiyon gelişirse akla gelmelidir. Klinik tablo olarak hipotansiyon, oksijen saturasyonunun düşmesi, end-tidal CO₂ nin azalması ve kalp oskültasyonunda 'dişli çark' üfürümünün duyulması ile kendini belli eder (57). Ayrıca bradikardi ventriküler aritmi, hiperkarbi ve asidoz da meydana gelir. Tanı karakteristik 'Değirmen Tekerü Üfürümü'nün dinlenmesiyle (özofageal stetoskop) konabilir. Gaz embolisinin tedavisinde PP boşaltılır, hasta başı aşağıda olacak şekilde sol lateral dekübit pozisyonuna getirilir, bu yöntemle gaz sağ ventrikülün apeksinde toplanır (55). Hızlıca yerleştirilen bir santral venöz kateter gazın sağ ventrikülden aspire edilmesine olanak sağlayacaktır.

CO₂ PP'ünü izleyen sürede end tidal CO₂ artışına bağlı olarak hiperkapni, solunumsal asidoz veya aritmiler gelişebilir (58). Bu etkiler özellikle İAB'a bağlıdır. İAB'ın, 15 mm Hg'nin üzerindeki değerlerinde venöz dönüş azalarak VCI komprese olur ve sonuç olarak kardiyak çıkış ve arteriyel kan basıncı azalır. Bu değişiklikler hastanın operasyon sırasındaki pozisyonuyla komplike olurlar. Gaz insuflasyonu veya trokar ve laparoskop penetrasyonu peritoneal irritasyon yoluyla vagal stimülasyona yol açarak bradikardi veya asistoliyi provoke edebilir (27,28,29,45,46). Ayrıca, CO₂'nin kanda yükselmesi, ventriküler ritim bozukluklarına sebebiyet verebilir. Oksidatif-fosforilasyonun majör bir yan ürünü olarak hiperkarbi, arteriyel tansiyonu yükseltir, katekolamin üretimini artırır ve ayrıca doğrudan end-tidal CO₂'yi yükseltir. Sık olmamakla birlikte, laparoskopi sonrası hipertansiyon, bradikardi ve hipoksi görülebilir (59). Normal kardiyovasküler fonksiyonu olan hastalar, preload ve afterload'daki değişiklikleri tolere edebilirler. Ancak kardiyovasküler hastalıkların mevcudiyetinde, anemi ve hipovolemi varlığında volüm

yüklenmesine, hasta pozisyonuna ve insuflasyon basınçlarına dikkat etmek gerekir. Kardiyovasküler kollapsın nedenleri arasında; peritoneal stimülasyona cevaben oluşan vazovagal refleks, miyokardial sensitizasyon, yüksek İAB sonucu oluşan VCI (Vena Cava İnefrior) kompresyonu, ters trandelenburg pozisyonunu takiben azalmış venöz akım, hipo volemi, hiperkapni ve venöz gaz embolizmi yer alır (45,46).

2.2.4.3. Pnömooperitonyumun Solunum Sistemine Etkileri

PP'nin artmış basıncı diyafragmadan direk olarak torasik boşluğa yansır ve artmış santral venöz sağ ve sol kalp dolun basınçlarına yol açar. Eğer İAB 20 mm Hg 'nin altında olursa kardiyak output genellikle iyi korunur (54,55,60). PP'nin intratorasik basınca direk etkileriyle tepe inspiratuar basınç ve göğüs duvarına olan basınç artar, bu da barotravma riskini artırır. Bu endişelerin yanında büllelerin açılması ve bunun sonucu oluşan pnömotoraks komplike olmayan laparoskopik cerrahide çok nadir görülen komplikasyonlardandır (60).

PP'nin solunum sistemine genel etkileri gaz embolisi, akciğer kompliyansının azalması, venöz dönüşün düşmesi ve karbondioksit emilimindeki artma şeklinde özetlenebilir (61). Bu etkiler, İAB artışı sonucu diafragma hareketlerinde azalma ve diafragmanın yukarı doğru yer değiştirmesiyle başlar. Bunun sonucunda küçük hava yollarında erken kapanma, tepe hava yolu basıncında artma ve torasik kompliyansa azalma gerçekleşir. Diyafragmanın yukarıya doğru yer değiştirmesi akciğerden bağımsız ayrıcalıklı ventilasyona yol açar. Bu durum pozitif basınçlı ventilasyon esnasında ve trendelenburg pozisyonunda iyice artar. Fonksiyonel rezüdiel kapasitenin kapanma kapasitesinin altına düşmesiyle küçük hava yollarında kollaps olur ve buda atelektaziye yol açar. Atelektazi sonucu pulmoner şantlar oluşur ve böylece hipoksemi gelişir (45,46).

2.2.4.4. Pnömooperitonyumun Sistemik Etkileri

Önceleri laparoskopik cerrahi ile cerrahi stres cevabının daha düşük olacağına inanılıyordu ancak zaman içinde öyle olmadığını gösteren yayınlar çıktı. Laparoskopik ameliyatlardan sonra ölçülen kan kortizol seviyesi aynı ameliyatın açık olarak yapıldığında ölçülen değerlerden daha yüksek bulunmuştur(62). Endokrin balans açısından açık cerrahi

ile laparoskopik cerrahinin en büyük farkı stres ilişkili hormonların laparoskopik cerrahiden sonra hızla normale dönmesidir. İmmun supresyon da laparoskopik cerrahide açık cerrahiye göre daha azdır. Sitokin seviyelerinin laparoskopik cerrahiden sonra daha hızlı olarak normale döndüğü yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur (63).

2.2.5. Pnömooperitonyuma Alternatif ‘Abdominal Lift’ Tekniği

PP ortamı laparoskopik cerrahi için gerekli uygun ekspozur ve ideal girişi sağlamakla birlikte potansiyel komplikasyonlara sahiptir ve kapalı bir çevrede çalışmanın sıkıntılarından dolayı aletlerin hareketlerini sınırlandırır (64). Çeşitli araştırmacılar farklı abdominal duvar asıcı aletlerle uygun ekspozur elde etmenin alternatif yollarını aramışlardır (65). Bu cihazlar anterior abdominal duvarı vertikal olarak yukarı kaldıracak kuvvetler sağlarken pnömooperitonyumun oluşturduğu boşluk ortamına benzer bir alan oluştururlar. Günümüzde her açık prosedür bu araçlar kullanılarak minimal invaziv tekniklerle yapılabilir ve böylece bu sistem açık ve konvansiyonel laparoskopik teknikler arasında bir köprü oluşturur.

Bazı durumlarda minimal invaziv cerrahi hiç insuflasyon yapılmadan gerçekleştirilmelidir. Bu göbekten 10 ya da 12 mm lik portlar aracılığıyla yerleştirilebilen ‘abdominal lift’ cihazlarının geliştirilmesi ile gerçekleşmiştir (66). Bu cihazlar, fizyolojik bozukluklara yol açmazlar ancak hantaldırlar ve çok kullanışlı değillerdir. Bu kaldırıcı cihazlarla elde edilen çalışma alanı PP’ye göre çok daha küçüktür. Anterior abdominal duvarın kaldırılması yan duvarların içe doğru kaymasına, barsakların medial ve anteriora opeasyon sahasına doğru girmesine yol açmaktadır. PP iyi dağılmış İAB ‘la daha iyi bir görüntü elde etmemizi sağlar. Abdominal kaldırıcı aletler daha fazla postoperatif ağrıya yol açar ve minimal invaziv cerrahinin performansını standart cerrahi aletlerle gerçekleştirmemizi sağlar.

Günümüzün standart 15 mm Hg civarındaki basınçları kabul görmeden önce ilk yıllarda laparoskopistler 30 mm Hg yüksekliğinde bile basınçlar kullanmışlardı. Bu yüksek basınçların olumsuz kardiyopulmoner etkilerini gözlemledikten sonra yüksek İAB olmadan ekspozur sağlayabilmek amacıyla ilk abdominal duvar kaldırıcı araçlar geliştirilmişti. Bu araçlar ekspozur sağlandıktan sonra yerleştiriliyor ve düşük basınçlı PP ile çalıştırılıyordu. Gazayerli ve arkadaşları 1991’de ‘T-şekilli’ aleti (67); Kitano ve arkadaşları 1992’de ‘U-

şekilli' retraktörü (68); Banting ve arkadaşları 1993'te 'farlsiform kaldıracı aleti' (69) tanımladılar. Bu aletler düşük basınç PP ile çalışan 'abdominal lift' cihazları idi. Takip eden yıllarda PP ortamından tamamen yoksun gazsız aletler geliştirildi. Bunlara örnek olarak: Nagai ve arkadaşlarının geliştirdiği ve gaz kullanmadan abdomenin subkutan dokusuna Kirschner telleri ile uyguladığı teknik (70,71,72); Chin ve Moll'un geliştirdiği 'planar kaldıracı aletler' (en yaygın kullanılan 'abdominal lift' cihazı) gösterilebilir (73).

2.3. Akciğerler

2.3.1. Akciğerlerin Anatomisi

Göğüs boşluğunda her iki tarafta plevral kese içerisinde yerleşmiş akciğerler, ortada mediastinumda yer alan, içinde kalbin de bulunduğu yapılarla birbirinden ayrılırlar. Süngerimsi elastik bir yapıya sahiptirler. Bu nedenle göğüs boşluğundan çıkarıldıklarında ya da pneumothorakta akciğerler yaklaşık 1/3 ü kadar küçülürler. Dış yüzleri parlaktır ve akciğer lobcuklarına uyan çokgen şeklinde sahalar görülür.

Sağda karaciğerin bulunması nedeni ile diaphragma burada daha yüksek konumdadır. Bu nedenle sağ akciğer solda 2,5cm. kadar daha kısadır. Kalbin sola doğru uzanması nedeniyle ise, sol akciğerden daha geniş ve ağırlığı daha fazladır (625 gr.). Sol akciğer ise sağa göre daha dar ve uzundur, ağırlığı da daha azdır (560-565 gr.).Fakat bu ağırlıklar akciğerlerdeki kan ve seröz sıvı miktarına göre değişiklikler gösterebilir.

Akciğerler kabaca bir koniye benzetilebilir. Apex pulmonis denilen bir tepesi, basis pulmonis denilen bir tabanı ve facies costalis ile facies mediastinalis denilen iki de yüzü vardır.

Apex pulmonis

Apertura thoracis superior'da yer alır, üst sınırı claviculanın yaklaşık 2.5-3 cm. kadar yukarisindedir. Th₁ (torakal 1. Vertebra) spinal sinirin ön dalı ile komşuluğu nedeniyle bu bölgeyi tutan patolojik olaylarda kolda ağrı duyulabilir. Ayrıca truncus sympathicus'a ait ganglion cervicothoracicum (gang. stellatum) ile komşuluğuna bağlı olarak özellikle bölgenin tümörlerinde Horner sendromu görülebilir.

Basis pulmonis

Akciğerlerin tabanı, diaphragma kubbesine uygun olarak içbükeydir. Facies diaphragmaticada denir. Diaphragma sağ akciğeri karaciğerin sağ lobundan, sol akciğeri ise karaciğerin sol lobundan ve midenin fundus'u ile dalaktan ayırır.

Facies costalis

Akciğerlerin en geniş yüzüdür ve dışbükeydir. Kostaların iç yüzü ile temastadır.

Facies mediastinalis

Akciğerlerin mediastinuma bakan hafif içbükey yüzleridir. Bu yüzün vertebralarla komşuluk yapan arka bölümü pars vertebralistir. Akciğerlerin bu yüzlerinde komşuluk yaptıkları oluşumların izleri bulunur. Bunlardan en büyüğü kalbin oluşturduğu çukurluktur (impressio cardiaca). Impressio cardiacanın arka ve biraz üzerinde akciğerlere giren ve çıkan oluşumların yer aldığı hilum pulmonis yer alır.

Margo inferior

Akciğerlerin basisini kostal ve mediastinal yüzlerinden ayıran kenarlarına margo inferior denir. Margo inferiorun basis ile facies costalis arasındaki bölümü ince ve keskindir. Recessus costodiaphragmaticusa (komplementer aralık) doğru uzanır. Fakat derin inspirasyonda dahi komplementer aralığın en derin noktasına ulaşamaz. Basis ile facies mediastinalis arasında kalan margo inferior bölümü ise daha yuvarlaktır.

Margo inferiorun seyri akciğer alt sınırının belirlenebilmesi bakımından önemlidir. Solunumun çeşitli fazlarına göre değişebilmekle birlikte hafif inspirasyonda linea medioclavicularisi 6., linea axillaris mediayı 8., linea scapularisi 10. ve linea pravertebralis 11. kosta yüksekliğinde çaprazlar.

Margo anterior

Perikardiyumu önden aşan facies costalis ile facies mediastinalisi birbirinden ayıran ince ve keskin kenara margo anterior denir. Sağ akciğer kenarı hemen daima vertikal uzanırken, sol akciğer ön kenarında 4. kıkırdak kosta seviyesinde başlayan ve 6. kıkırdak kosta seviyesinde linea sternalise yaklaşan bir çentik (incisura cardiaca) yapar.

Sağ akciğer

Lobus superior, lobus medius ve lobus inferior olmak üzere 3 lobdan oluşur. Fissura obliqua lobus superior ve lobus mediusu lobus inferiorundan ayırır (Visseral plevra bu fissurların diplerine kadar uzanarak lobları tam olarak birbirinden ayırır). Fissura obliqua arkada yaklaşık torakal 4. vertebranın spinal çıkıntısı hizasındadır. İçten dışa ve yukarıdan aşağıya bir seyirle 5. İnterkostal aralığı çaprazlayarak 6. kostokondral eklem seviyesinde margo inferiora ulaşır. Fissura horizontalis ise lobus superioru lobus mediustan ayırır. Linea axillaris media hizasında fissura obliquadan başlar. Genellikle 4. kostayı izler ve 4. kıkırdak kostanın sternal ucunda margo anteriora ulaşır.

Sol akciğer

Fissura obliqua ile birbirinden ayrılmış olan lobus superior ve lobus inferiorundan oluşur. Fissura obliquanın seyri büyük yaklaşıklıkla sağdaki gibidir. Fakat başlangıç seviyesi biraz aşağıda yada yukarıda olabilir.

Akciğerlerde bazen fazla fissurlar bulunabilir. Sol akciğerin üç loblu, sağ akciğerin ise iki loblu olmadığı durumlarla nadiren karşılaşılabilir. En sık görülen anomali %1 oranında görülen lobus venae azygos olgusudur. V. Azygosun sağ apikal segmentin içine derin bir yarık oluşturarak yerleşmesidir. Radyografilerde sağ akciğerin apikal parçasını üst lobun kalan kısmından ayıran çizgisel bir işaretve ucunda 4-5 mm'lik lanset şeklinde bir yoğunluk olarak görülür.

Akciğer Segmentleri (Segmenta bronchopulmonalia)

Trakeobronşiyal dallanmanın segmental bronşlara kadar olan bölümünden sonra her bir segmental bronşun havalandırdığı akciğer bölümü tam bir anatomik ve fonksiyonel akciğer ünitesini oluşturur. Bir bronkopulmoner segment tepesi hilusa doğru yönelmiş tabanı ise akciğer dış yüzüne doğru olan bir piramit şeklindedir ve visceral plevranın uzantısı olan bağ dokusu ile sarılmıştır. Her segmental bronşun yanında akciğer segmentine gelen bir arter dalı ve sinirler vardır. Venler ise intersegmental yerleşimlidirler ve komşu segmentlerden kan alabilirler. Bronkus segmentalis'ler dallanarak ve gitgide incelerek çapları 1 mm'den küçük ve duvarlarında kıkırdak bulunmayan bronchiolus lobularis'leri oluştururlar. Bronchiolus lobularis'ler ise sayıları yaklaşık 6 kadar olan bronchiolus terminalis'leri verirler. Her bir bronchiolus terminalis ise artık duvarlarında tek

tek alveol bulundurabilen 2-3 bronchiolus respiratorius'a ayrılır. Birkaç sıra dallanmadan sonra ductus alveolaris denilen kanallar oluştururlar. Ductus alveolaris'lerin ucunda, genişlemiş bir bölge olan atriumlara açılan saccus alveolaris yer alır. Saccus alveolaris'ler ise çok sayıda alveolün birleşmesiyle (alveoli pulmonis) şekillenmişlerdir. Tek bir bronchiolus terminalis'in havalandırdığı akciğer bölümüne acinus denir. 4-6 terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer sahası ise bir akciğer lobcuğunu (lobulus pulmonis) oluştururki bu da bir bronchiolus lobularis'in havalandırdığı akciğer bölümüdür. Her bir akciğer lobcuğu her taraftan bağ dokusu bir kapsül ile sarılmıştır. Akciğerlerin dış yüzlerine yakın lobcuklar poligonal şekilde olup gözle görülebilirler. Derindeki lobcukların şekilleri ise daha düzensizdir (74).

2.3.2. Akciğerlerin Histolojik Özellikleri

Solunum sistemi iki temel bölgeye ayrılır

1. İletici bölüm:Burun boşluğu, nazofarinx, trakea, bronşlar, bronşioler, terminal bronşioler

2. Solunum bölümü:Respiratuar bronşioler,alveoller

İletici bölümün en önemli görevi solunan havayı uygun hale getirmektir.Bunun için iletiler bölüm mukozası solunum epiteli ile döşenmiştir.

Solunum epiteli

1. Silyalı prizmatik epitelyum
2. Goblet hücreleri
3. Fırçamsı hücreler
4. Bazal hücreler
5. Küçük granüllü hücreler

Solunum bölümü akciğerlerin başlıca işlevi olan solunan hava ile kan arasında CO₂ ve O₂ değişiminin gerçekleştiği esas bölgelerdir.Solunum sisteminin iletiler bölümü aşağıya doğru gittikçe solunum bölümüne dönüşür.İçerdiği düz kas ve elastik lifler giderek artarken silyalı epitelyum,goblet hücresi ve kıkırdak içeriği azalır.

Trakea

Trakea mukozası yalancı çok katlı prizmatik silli epitelle döşelidir. Respiratuvar sistem mukozasında APUD (Küçük Granüler hücre-DNES) sistem hücreleri de bulunur.

Trakeada 5 tabaka vardır;

1. Mukoza
2. L. Propria (Gland yapılarının bulunduğu tabakadır)
3. Submukoza
4. Kıkırdak
5. Adventisya

Bronşlar

Trakea T4 hizasında ikiye ayrılır ve bronş ismini alır. Bronşların yapısı hemen hemen trakeayla aynıdır.

Segmental bronşların dallanması ile akciğer lobüllerine giren bronşiyoller oluşur. Bronşiyoller tek katlı prizmatik bir epitelle döşelidir ve bez bulunmaz.

Bronşiyol duvarında kıkırdak bulunmaz ama belirgin bir düz kas tabakası izlenir. Astım hastalarında bronkokonstruksiyonun temel olarak gerçekleştiği yerdir.

Terminal bronşiyollerin tek katlı kübik/prizmatik epiteli ve düzenli bir kas katı vardır.

Terminal bronşiyollerde Clara hücreleri bulunur.

Respiratuvar bronşiyoller en küçük bronşiyollerdir ve duvarlarında alveoller bulunur.

Bronşiyol epitelinde 4 farklı hücre vardır.

1. Kübik silyalı hücreler
2. Clara hücreleri (prizmatik silyasız hücreler)
3. Prizmatik fırçamsı kenarlı hücreler (Brush cell)
4. Küçük granüler hücre (Endokrin fonksiyonlu) (Bombesin, serotonin)

Kübik silyalı epitelyum bronşiyoler epitelin %65 ini oluşturur. Respiratuvar bronşiyollerin alveol içermeyen kısımları tek katlı kübik epitelle döşelidir. Duktus alveolaris tek katlı yassı epitellidir. Duktus alveolarisler düz kasın görüldüğü son segmentlerdir.

Alveolar epitel iki hücre tipinden oluşmaktadır.

1. Tip I pnömosit (Tek katlı yassı epitel)
2. Tip II pnömosit

Tip I hücreler difüzyon için selektif bir bariyer oluşturur. Tip II hücreleri kübik hücrelerdir, parankimin %10'unu oluştururlar. Tip II hücrelerin apikal yüzeylerinde mikrovilluslar bulunur. Tip II hücreler sürfaktan sentezler, depolar ve kök hücre görevi yaparlar (75).

2.4. Akciğerlerde İskemi-Reperfüzyon Hasarının Etkileri

Akut alt ekstremitte iskemi-reperfüzyon(IR) olayı sonrası ortaya çıkan akciğer hasarı, önemli derecede postoperatif mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, azalmış akciğer kompliansı ve nonhidrostatik pulmoner ödem, IR sonucu oluşan akciğer hasarının birer bulgusu olarak ortaya çıkmakta ve klinik olarak tamamen subklinik seyreden geçici bir durumdan, akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)'ye kadar gidebilen ciddi bir tabloya yol açabilmektedir. Moleküler olarak, akut alt ekstremitte IR hasarı sonrası vücutta lokal ve sistemik inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkmakta ve buna bağlı plazmada artmış proinflamatuvar ajanlarla birlikte (sitokinler, araziidonik asit deriveleri, trombosit aktive edici faktör, kompleman), artmış serbest oksijen radikalleri ve nötrofil infiltrasyonu, oluşan uzak organ hasarında rol oynamaktadır (76). Akciğerde bu hasarın oluşum mekanizması: 'washout fenomeni'; reperfüzyonla sistemik dolaşıma katılan kimyasal mediyatörler ve mikroembolilerle açıklanır (77). İskemi ile birlikte tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1- β (IL-1 β) artışı ve polimorf nüveli nötrofil (PMN) aktivasyonu ile karakterize enflamatuvar yanıt, bu hasarda en önemli rolü oynamaktadır. Reperfüzyonun hemen basında artan serbest oksijen radikallerinin hasarı daha da artırdığı bilinmektedir (54).

Artan SOR(Serbest oksijen radikalleri) ile birlikte, plazmada bulunan proenflamatuvar ajanlardan kompleman(özellikle C3a, C5a ve C5b-9), selektin, sitokinler (IL-6 ve 8), trombosit aktive edici faktör (PAF), tromboksan (Tx) ve lökotrienler (özellikle LTB4) akciğerdeki hasarı daha da artırır (79).

Sonuç olarak; alt ekstremitte IR'ı, pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon ve alveoler membran geçirgenliğinde artışla pulmoner ödeme neden olur (80).

Bir çalışmada, Zimon ve arkadaşları, akut alt ekstremitte iskemisi gelişen ve cerrahi tedavi uygulanan 70 hastada, erken postoperatif dönemde, %64 oranında pulmoner

komplifikasyon bildirmişler ve preoperatif iskemi süresi ile olusan akciğer hasarının şiddeti arasında belirgin bir korelasyon göstermişlerdir (81).

Antioksidan maddelerin akut IR hasarı sonrası görülen uzak organ hasarına karşı koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (82). Punch ve arkadaşları, serbest oksijen radikal inhibitörlerinin, akut alt ekstremitte IR olayı sonrası ortaya çıkan pulmoner mikrovasküler permeabilite artışı ve nötrofil akümülyasyonunu engellediğini göstermişlerdir (83).

2.5. İskemi –Reperfüzyon Hasarının Mekanizması

İskemi reperfüzyon hasarının biyokimyasal mekanizması çok geniş bir konu olup günümüzde birçok patolojinin açıklanmasında ve araştırmalarda üzerinde özellikle durulan bir süreçtir.

Bir organın damar yatağında bulunan bir veya daha fazla sayıdaki arterde kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu iskemi tablosu oluşmaktadır. İskemiye uğrayan bölgedeki hücre veya dokular daha önceden sürdürdükleri aerobik metabolizmayı sağlayamadıkları için anaerobik metabolizma yoluyla gerekli enerjiyi sağlamaya çalışırlar. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu olmadığından dokuda birikir, kan akımının normale döndürülmesiyle (reperfüzyonla) buradaki metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve kan ile tüm vücuda yayılırlar.

Organların veya dokuların iskemi gelişen bölgeleri besin maddeleri ve oksijenden yoksun kalır. Ayrıca metabolizma artıkları da uzaklaştırılmaz ve olay doku hasarıyla sonuçlanabilir. Doku yaralanmasının şiddeti; iskeminin oluş hızına, tıkanmanın derecesine, organ ve dokunun duyarlılığına ve kollateral dolaşımın yeterliliğine bağlı olarak değişir (84).

Reperfüzyonun ana amacı, o doku veya organın korunması ve yeniden fonksiyonlarını kazanması için tamir edilmesidir.İskemi-Reperfüzyonla birlikte oluşan hasarın büyüklüğü iskemi süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Kısa süreli iskemilerde reperfüzyon hasarının şiddeti hafif olurken, iskemi süresinin uzun ve irreversibl hasarın oluştuğu durumlarda reperfüzyonla birlikte hücrelerin kurtarılması mümkün olmayabilir.

Anjina pectoris, miyokard infarktüsü, anjiyoplasti, trombotik stroke, periferik arterlerde gelişen tromboembolik olaylar, kardiyak cerrahi girişim veya organ transplantasyonları gibi pek çok olayda iskemi-reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Ampute olan ekstremitenin re-implantasyonu sonucu da iskemi-reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. İskemi ve sonrasında kan akımının yeniden sağlanması sonucu ortaya çıkan reperfüzyon hasarı oluşan klinik tablonun ağırlığını göstermektedir.

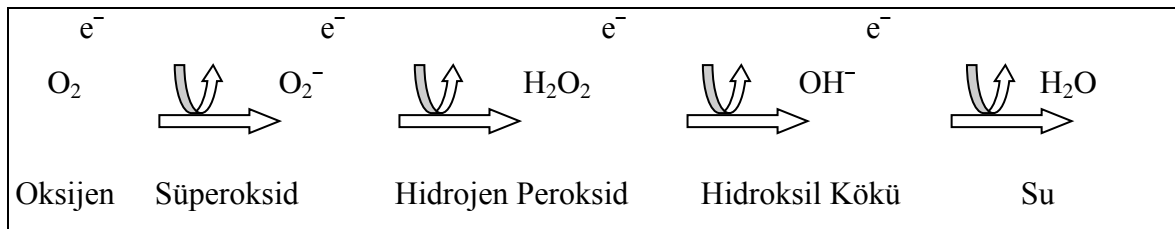
Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma 1973 yılında Hearse ve ark. tarafından yapılmıştır ve burada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Miyokard veya diğer hücrelerde, iskemi sırasında oluşan toksik hasar, oksijenin dokulara yeniden verilmesi ile daha da şiddetlenmektedir. Bu nedenle dokuya oksijen sunulması sonucu oluşan bu duruma 'oksijen paradoksu' adı verilmiştir (85).

İskemik sahaya oksijenin ulaşması sonucu burada oluşan toksik maddelerden en önemlileri serbest oksijen radikalleridir. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren yapılardır (86,87). Normal aerobik metabolizma koşullarında SOR (Serbest oksijen radikalleri) çok az miktarlarda meydana gelir ve vücut savunma sistemleri tarafından yok edilirler. İskemi sonrası reperfüzyon safhasında oluşan SOR düzeyi vücut savunma sistemlerini aştığından lokal ve sistemik etki oluşmasına neden olur.

SOR tüm aerobik hücrelerde oluşan, moleküler oksijen ve onun parçalarını içeren moleküllerdir. SOR miktarındaki aşırı üretim antioksidan savunma sistemleri (oksidize biyolojik moleküllerden oluşan DNA, protein, karbonhidrat ve lipid gibi) tarafından ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır. Burada antioksidan savunma sistemleri yeterli olur ve SOR düzeyi azaltılırsa meydana gelecek hasarda aynı oranda az olacaktır. Buna karşılık oluşan SOR miktarı fazla ve antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalırsa reperfüzyon hasarı şiddetli olmaktadır.

SOR'u oluşturan ilgili oksijen metabolitleri; süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil köküdür (Şekil 1). Hidrojen peroksit, oksijenin iki değerli indirgenmesi sonucunda meydana gelir. Hidroksil kökü ise, oksijen ve hidrojen peroksidin etkileşimi sonucunda (Haber-Weiss reaksiyonu) ortaya çıkar (88). Bu moleküller, moleküler oksijenden daha zararlıdır ve hücresel bütünlüğe karşı şiddetli bir tehlike oluştururlar. SOR, hücre membranı ve çeşitli stoplazma komponentlerinin yapı ve fonksiyonlarını

olumsuz yönde etkilemekte ve DNA, RNA ve polimeronlar ile çok sayıda enzim üzerine toksik etki göstermektedir. Yine hücrelerin proliferatif kapasitelerini azaltabilmekte, protein sentezini bozabilmekte ve yine hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşmasını bozabilmektedir. Gelişmekte olan doku ve yeni sentez edilen proteinler üzerinde, SOR'un daha da toksik bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Aynı zamanda doku hasarının oluşmasında polimorf nüveli lökositler ve KO (ksantin oksidaz)'nın rolü bulunmaktadır (89, 90, 91, 92).



Şekil 1. Süperoksit Radikalleri Oluşturan Oksijen Metabolitleri

Serbest oksijen radikallerinin doku yaralanmasında direk ve indirek etkileri bulunmaktadır. SOR'un direk etkisi hücre yıkımı ve hücre ölümüdür. Hücrede enerji sistemlerini etkileyerek ATP seviyesini azaltır. Reaktivitesi fazla olan hidroksil radikalleri ile hücre membranında lipid peroksidasyonuna neden olur ve hücre zarı fonksiyonunu bozar. Bunun sonucunda da hücre ölümü olur. Hücre ölümleri sonuçta doku ölümüne yol açar (93). Hücrenin bütünlüğünün bozulması sonucu, ortamda bol miktarda aldehit ve karbonil bileşikler birikir. Bu bileşiklerin en önemlisi MDA (malondialdehid)'dir. MDA, lipid peroksidasyonu yıkım ürünüdür ve reperfüzyon doku yaralanmasının önemli bir göstergesidir.

IMA ise iskemik modifiye albümindir. Akut iskemik durumlarda, Albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir. İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde bir çok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. İskemi sonucunda albümin değişikliğe uğrar bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metallerini bağlama kapasitesi azalır. Bunun sonucunda albuminin bir varyantı olan IMA olarak adlandırılan protein oluşur.

Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, serebral iskemi, miyokard iskemisi, mezenter iskemi, kas iskemisi, pulmoner iskemi gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple tanısal bir makır olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (94,95).

Bu 2 markırın ortak özelliği iskemi reperfüzyon hasarının önemli bir göstergesi olmalarıdır (94,95,96,97).

Serbest oksijen radikallerinin indirek etkilerinden birisi kapiller permeabilite artışı ve doku ödemidir. SOR, granüositleri aktive ederek lökotrien B₄ ve platelet aktive edici faktör gibi damar endoteline yapışan çeşitli maddelerin salınımına yol açar. Açığa çıkan bu proinflamatuvar maddeler nötrofillerin aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon sonucu, nötrofillerden oksidan ajanlar ve proteolitik enzimler salgılanır. Bu maddeler de kapiller geçirgenlik artışına yol açar. Kapiller geçirgenlik artışı damar dışına sıvı kaçışına ve doku ödemeine neden olur, bu da doku hasarı oluşmasına katkıda bulunur (97, 98, 99, 100).

Bunun yanında hipoksi devam ederse intrasellüler asidozis oluşur ve aynı zamanda sodyum pompasındaki yetmezlik sonucu transmembran permeabilitede değişiklikler olur. ATP kaybı artarken ADP ve AMP düzeyleri artar ve bunların katabolizması sonucu adenozin, inozine, hipoksantin ve ksantin oluşur.

İskemik yaralanmaya maruz kalan hücrelerde, hem glikolitik hem de mitokondriyal yol bloke olur. Glikolitik yolla ATP sentezinin blokajı, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenazın inhibisyonu ve NAD (nikotinamid adenin dinükleotid)'nin azalması sonucunda olur. Mitokondrielerde oksidatif fosforilasyon sonucu oluşan ATP'nin yaklaşık 19 kat azalması ise, ATP sentetaz aktivitesinde azalma sonucu meydana gelmektedir. Aynı zamanda mevcut ATP de kullanılarak azaltılır. İskemi sırasında, ATP ve ADP gibi yüksek enerjili fosfatlar birkaç dakika içinde yıkılarak AMP oluşur. AMP'nin yıkımı sonucunda da hücre içinde adenozin, inozin ve hipoksantin gibi metabolitler birikir. Ayrıca iskemik hücrelerde protonlar, laktatlar ve inorganik fosfatların yoğunlukları artarak hücre içi asidoza neden olur. İskeminin uzaması ile bu olaylar zinciri devam ederek doku ölümü ile sonuçlanır (97).

İskemi ortadan kaldırmak için, tekrar kan akımının sağlanması ile hücrelerin yenilenmesi ve toksik metabolitlerin temizlenmesi beklenirken, paradoksal olarak reperfüzyon hasarı da oluşmaktadır. İskemi sonrası oluşan reperfüzyon döneminde de yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı devam ederek hücre içinde ksantin birikimine yol açar. Bu dönemde hücre içine sitozolik kalsiyum girişinin artmasıyla KD(ksantin

dehidrogenaz)'yi, KO'ya dönüştürme yeteneği olan proteazlar aktive olur. Proteazlar da hücre membran bütünlüğünü bozarak reperfüzyon yaralanmasının ilk basamağını oluşturur. Reperfüzyon esnasında oksijenle tekrar karşılaşmayı takiben, iskemi esnasında ATP'nin yıkımıyla oluşan hipoksantin, KO tarafından ksantine, ksantin de SOR ve ürik asite metabolize edilir. Yapılan çalışmalarda, KO aktivitesinin iskemiden sonra arttığı ve reperfüzyon döneminde pik yaptığı gösterilmiştir. Reperfüzyondan sonra KO aktivitesinin artmasının nedeninin, iskemi esnasında artan KD'nin KO'ya dönüşmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (97,98).

Yukarıda mekanizması açıklanan iskemi reperfüzyon hasarının oluşup oluşmadığının, şayet oluştuysa şiddetinin anlaşılması için birçok parameterler kullanılmıştır. Bu moleküllerin bazıları hasar sırasında oluşan ürünlerken bazıları da oksidan hasara karşı organizmanın geliştirdiği antioksidan moleküllerdir. İskemi reperfüzyon hasarının göstergesi olan önemli belirteçlerden bazıları MDA(malondialdehid) seviyeleri, IMA (İskemi modifiye albümin), MPO (myeloperoksidaz aktivitesi), GSH/GSSH (İndirgenmiş glutatyon/ Yükseltgenmiş glutatyon) oranı, SOD (Süper Oksit Dismutaz) aktivitesi, Katalaz aktivitesi, Hidroperoksidaz düzeyleri ve TBA (Tiyobarbitürik asit) miktarıdır.

Serbest radikallerin en önemli hasarlarından biri lipid peroksidasyonudur ve bu malondialdehid (MDA) oluşumu ile değerlendirilebilmektedir (101,102,103,104,105,106). Hücre membranları yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşmaktadır. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyona yol açarak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Lipid peroksidin diğer bir önemli özelliği hücre membranlarında rüptür, iyon kanallarında ve pompalarda değişikliğe neden olmasıdır. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artış kalsiyum bağımlı fosfolipaz, proteaz ve endonükleaz gibi bazı enzimlerin aktivasyonuna neden olmaktadır.

2.6. Magnezyum Farmakokinetiği

Magnezyum vücutta en sık bulunan dördüncü, intrasellüler alanda en sık bulunan ikinci katyondur (107). Magnezyumun absorpsiyonu esas olarak ince barsaklarda olur. Absorpsiyon ya aktif transport ya da sadece yüksek konsantrasyon durumunda difüzyonla gerçekleşir. Enteral absorpsiyondan sonra serumda yarılanma ömrü 4-5 saattir. Intravenöz

uygulamadan sonra plazma yarılanma ömrü 5 –10 dakika olarak bildirilmiştir. Magnezyum atılımı büyük oranda böbreklerden olur. Safra yolu ve ter bezleri ile atılım oranı azdır. Total vücut magnezyumunun %1'inden daha azı serum ve eritrositlerde bulunur. %53'ü kemiklerde, %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19 kadarı da yumuşak dokulardadır. Serum magnezyumu total vücut magnezyumunun yaklaşık %0,3'ünü içerir ve üç farklı durumda bulunabilir. %62'si iyonize, %33'ü proteine; özellikle albumine bağlı ve %5'i sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks haldedir (108).

Magnezyum hemoostazisinin hormonal regülasyonu net değildir. Magnezyum metabolizmasının regülasyonundan paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron ve seks hormonlara etkilidir. PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır, PTH renal reabsorpsiyonu ve kemiğe geri alımı kolaylaştırır. İnsülin magnezyumun sellüler alınımını artırır, glukagon renal reabsorpsiyona yardım eder (109). Klinik çalışmalar vücuttaki magnezyum miktarının yaş ile değiştiğini göstermiştir. Dokulardaki magnezyum oranı bebeklikten erişkin döneme geçişte iki katına çıkmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) günlük magnezyum ihtiyacını 300 mg olarak belirlemiştir. Bu ihtiyaç hamilelik, emzirme ve şiddetli stres altındaki kişilerde artmaktadır (108).

Referans Değerler: Serumda Erişkinlerde: 1,8 -2,6 mg/dl, Çocuklarda: 1,7 – 2,1 mg/dl, Yenidoğanlarda: 1,5 – 2,2 mg/dl.

2.6.1. Magnezyum Farmakodinamiği

Magnezyumun Hücresel Fizyolojik Özellikleri: Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar (108).

Membran ve Membran Pompasındaki Hareketi: Magnezyum membran Ca^{++} ATP'az ve Na^+-K^+ ATP'azın aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılır. Magnezyum eksikliği ATP'az pompasının aktivitesinin bozulmasına neden olarak intrasellüler ATP'nin azalmasını ve hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} 'un yükselmesini ve K^+ 'unda düşmesini sağlar. İntrastoplazmik organellerde ve hücre membranında stabilizasyonda rol alır.

İyon Kanallarındaki Rolü: Farklı iyon kanallarında düzenleyici olarak rol oynar. Düşük intrasellüler magnezyum konsantrasyonları potasyumun hücreyi terketmesine izin

verip, kondüksiyon ve hücrel metabolizmayı değiştirir. Magnezyum ayrıca sarkoplazmik retikulum ve potansiyel 'L tipi' Ca^{++} kanallarını etkiler. Kompetitif antagonist hareket Ca^{++} çıkışına karşı gerçekleşir. Sarkoplazmik kanala dayalı Ca^{++} aktivasyonunu inhibe ederek Ca^{++} ' un sarkoplazmik kanaldan kaçmasını engeller. Burası, Ca^{++} ' un esas intraselüler depo yeridir. Magnezyum, kalsiyum kanal blokeri olup, Ca^{++} kanal aktivitesini düzenler ve modüle eder. Bu özellikleri hipomagnezemi sırasında hücre içi Ca^{++} 'unda belirlenen yükselmeyi açıklar.

Enzimatik Aktivasyon: Hücre içi serbest magnezyum fosforilasyon ve adenzin trifosfat (ATP)'yi içeren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP serbest magnezyumu azaltır, ATP'nin adenzin difosfat (ADP)'ye dönüşmesini ise arttırır. Aslında magnezyum ATP'nin dıştaki iki fosfat grubuyla etkileşip, enzimatik substrat oluşturur. Hücre içi magnezyum eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Magnezyumun NMDA(N-Metil-D-Aspartat) reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ve vazodilatör prostoglandinlerin üretimini arttırması serebral vazodilatasyon sağlar ve bu şekilde hastalarda antikonvülzan etkinlik gelişir (109).

2.6.2. Magnezyumun Sistemler Üzerindeki Etkileri

2.6.2.1. Magnezyumun Santral Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Magnezyumun sinir sistemi iletiminde önemli rol oynadığı; bunu da esas olarak NMDA reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile yaptığı düşünülmektedir. Son zamanlarda NMDA reseptör antagonizmasının, santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu üzerinde durulmaktadır. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın, hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığını gösterilmiştir. Hayvan modellerindeki magnezyumun koruyucu rolünü insanlarda tam olarak göstermek zordur. İnsan araştırmalarındaki asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce verilebilecek en uygun tedavinin uygulanmış olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde $MgSO_4$ tedavisi alanlarda serebral palsy riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde $MgSO_4$ verilmesi ile belirgin bir yarar izlenmemiştir. Benzer olarak $MgSO_4$ tedavisinin

kardiak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve yaşam süresini değiştirmediği gösterilmiştir. Son alışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (109).

2.6.2.2. Magnezyumun Periferik Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Magnezyum primer olarak periferik sinirlerde sinaptik alanda nörotransmitterlerin salınımını etkiler; böylece lokal anesteziğin etkisini potansiyelize ettiği düşünölmektedir (110).

2.6.2.3. Motor Son Plak

Magnezyumun 2,5 mmol/L'den yüksek seviyelerinde doza bağlı olarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu gelişir. Bu etkinlik presinaptik uçta membran kanallarında Ca^{++} ile yarışmasına bağlıdır. Nöromusköler kavşakta magnezyumun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusköler blokaj ortaya çıkar. Sonuçta, magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini arttırmaktadır ve 'Lambert–Eaton Sendromu'yada 'Myastenia Gravis' gibi hastalıklarda ağır kas güçsözlüğünün gelişimine neden olabilmektedir. Bununla beraber magnezyum nondepolarizan kas gevşeticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır. Magnezyum ve depolarizan kas gevşeticiler arasındaki etkileşim ise daha az nettir. $MgSO_4$ ile tedavi edilen hastalarda fasikölasyon gelişmemiş ve genellikle Magnezyum nondepolarizan grupta olduğu gibi depolarizan kas gevşeticilerin de aktivitesinin artışına neden olmuştur. Magnezyum ile uzun süreli tedavi görenlerde süksinil kolin blokajında artma izlenebilmekle beraber, akut hipermagnezemi durumlarında aynı durum sözkonusu değildir. Preeklampatik hastalarda kolinesteraz seviyelerinde azalma, süksinilkolin aktivitesinin artmasına yol açabilir ancak magnezyumun, bu fenomen üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Magnezyum, süksinilkoline bağlı kas ağrılarının insidansında ve ağırlığında azalma sağlayabilir (110).

2.6.2.4. Otonom Sinir Uçları

Magnezyumun vagal sinir uç ve otonomik ganglionlardaki etkileri tam bilinmemektedir. Magnezyum konsantrasyonu 2.5 mmol/L nin üzerine çıktığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında progresif bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de ganglionik blokaj gelişir (110).

2.6.2.5. Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Magnezyum, damarlarda direkt olarak ve vazokonstrüktör maddeleri etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Ayrıca periferik vasküler direncin, sempatik blokaj ve katekolamin salınımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de etkilidir. Magnezyum, Ca^{++} antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünün azalmasına neden olur. İzole edilmiş kalplerde ekstraselüler magnezyumun artması kasılma gücünde azalmaya neden olurken; hayvan ve insanlarda hipermağnezemi ve kardiyak depresyonun kliniği arasındaki ilişki daha az nettir. İzole kalplerde, magnezyum bradikardiye sebep olur. Bununla beraber, 'invivo' ortamda magnezyum ile vagal asetilkolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir. Magnezyum antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri içeren ciddi aritmilerde etkilidir. Magnezyum adrenaline uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamilden ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (110).

2.6.2.6. Magnezyumun Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Bronkodilatör etkinliği ile ağır astımlı olgularda yararlıdır. Astımlılarda magnezyumun bronkodilatör etki mekanizması muhtemelen birden fazla farklı mekanizma ile olmaktadır. Bunlar; magnezyum iyonunun düz kas kasılmalarında inhibitör bir etkiye sahip olması (111), mast hücrelerinden histamin salınması (112) ve kolinerjik sinir uçlarından Asetilkolin salınmasına aracılık eder (112). Magnezyum hücresel seviyede kalsiyum iyon transportunun düzenlenmesiyle in vitro bronş düz kaslarında gevşemeye sebep olmuştur. Bir diğer çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin egzersizde bronkokonstriktör cevabı körelttiği gözlenmiştir (112). Histamin, metakolin ve

magnezyumun etkisinde kalsiyum kanal blokörleriyle benzer olduğu saptanmıştır (113). Magnezyum aynı zamanda solunum kaslarının fonksiyonunu da etkilemektedir, düşük magnezyum konsantrasyonunda solunum kaslarının gücü azalırken, magnezyum verilmesiyle solunum kaslarının gücünün artabileceği görülmüştür (114). Bazı yayınlarda da prostaglandin ve izoprenaline bağlı damar düz kas gevşemelerinin magnezyum aracılı olabileceği ifade edilmektedir (114).

2.6.2.7. Magnezyumun Genitoüriner Sistem Üzerine Etkileri

Magnezyumun gestasyonel proteinürik hipertansiyon tedavisindeki rolü iyi bilinir. Ayrıca güçlü bir tokolitik ajandır ve prematür doğumun tedavisinde kullanılmaktadır. Böbreklerde vazodilatör etkilidir ve diüretik etkinliği mevcut olmakla beraber bu amaçlarla klinikte kullanılmamaktadır (110).

2.6.2.8. Magnezyumun İskelet Kas Sistemi Üzerine Etkileri

Magnezyum majör etkisini motor son plakta gösterir, bununla beraber kasın kendisinde minör kalsiyum antagonist özellikler ortaya çıkar. Malign hiperterminin tedavisinde bir miktar faydası olabilse de bu etkisi azdır ve klinik olarak büyük bir anlamı yoktur (110).

2.6.3. Magnezyum Uygulama Endikasyonları

Magnezyumun laksatif ve antiasit tedaviden organ transplantasyonunda sitoprotektif etkiye kadar pek çok yararlılığı teorik olarak mevcuttur. Magnezyumun obstetri ve kardiyolojide yararlılığının ispatlanmış olması bu alanlarda daha çok kullanımına yol açmıştır (109). Feokromasitoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir (115).

2.6.4. Magnezyumun Anestezi Kullanımı

Magnezyum son yıllarda anestezi uygulamalarında da dikkat çeken bir ajandır. Geçen yüzyılın başlarında magnezyumun santral sinir sistemindeki depresan özelliği dikkate alınarak genel anestezi etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (107). Çeşitli çalışmalarda anestezi idamesine $MgSO_4$ 'ın eklenmesi ile anestezi ilaçların potansiyelize olduğu ve kullanılan anestezi madde miktarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (116). $MgSO_4$ 'ın önemli etkisi motor sinir ucundan asetilkolin salınımını önleyerek nöromusküler ilaçların etkisini potansiyelize etmesidir (117). İndüksiyonda $MgSO_4$ uygulanmasının ETE (endotrakeal entübasyon)'na karşı gelişen taşikardi ve hipertansiyonda hemodinamik kontrol amacıyla uygulanmakta olup adrenal medulladan katekolamin salınımını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (110). Ayrıca feokromositoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir (115).

a. Obstetrik Anestezi Kullanımı: Preeklampside ve eklampside magnezyumun tokolitik, antikonvülzan ve hipotansif özelliklerinden faydalanılır. Bu vakalarda nöromusküler monitorizasyon yapılmalıdır. Magnezyum kullanan preeklampatik hastalarda süksinil kolin ile blok süresinde uzama gelişebilir, ancak bu durum kolinesteraz azalması ile de ilişkili olabileceği için net olarak tanımlanamamaktadır (110).

b. Feokromositoma Cerrahisi: Magnezyumun katekolamin salınımını inhibe etmesi, antiadrenerjik aktivitesi feokromositoma cerrahisinde giderek daha fazla kullanımına yol açmaktadır. Magnezyum özellikle katekolaminlerin indirekt olarak salgılandığı anestezi indüksiyonu, entübasyon, cerrahi stimülasyon gibi durumlarda etkili, tümör rezeksiyonunda tümörden katekolamin salgılanmasına daha az etkilidir (110).

c. Kardiyovasküler Anestezi: Kardiyak cerrahi sonrasında hipomagnezemi oranı yüksektir ve düşük serum magnezyum seviyeleri artmış atriye fibrilasyon ile ilişkilidir. Magnezyumun membranlar üzerindeki stabilizan etkisi kardiyak ritm bozukluklarında kullanılabilirliğini sağlar. En önemli endikasyonu torsades de pointes tir. Fakat digital toksisitesine bağlı ventriküler aritmilerde de endikedir. Kritik hastalarda magnezyum, akut atriye taşiaritmilerde amiodarondan daha etkilidir (109). Magnezyum fazla miktarda

Ca⁺⁺'un hücreye girişini inhibe ederek negatif kronotropik etki ile sinus frekansını azaltarak kalp atım hızını düşürür. Magnezyum, kalp yükünü ve kardiyak oksijen tüketiminin azalmasını (periferik dirençte azalma ve sinus frekansında azalma ile) sağlarken, oksijen sunumunu artırır (koroner dilatasyon). Magnezyum, sinus düğümünün ritmik refrakter peryodunun uzamasına neden olarak ritmik uyarıları inhibe eder. Ayrıca atriyoventriküler ileti zamanını uzatır. Dijital kullanımında hipomagnezemi sık izlenir (117). Magnezyum, kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların komponenti içinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir. Magnezyumun vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-klemp konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ayrıca iskemi sonrası normal dokularda patolojik olaylara aracılık eden NMDA reseptörlerini antagonize ederek suprenal aortik anevrizmaların onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etki gösterebilir (110).

d. Yoğun Bakım: Kardiyak aritmiler, solunum yetmezliği, neonatal pulmoner hipertansiyon ve tetanoz tedavisinde yeri bulunmaktadır (108). Magnezyum insülin için ikincil haberci gibi fonksiyon gördüğünden serum magnezyum konsantrasyonunun azaldığı durumlarda insülin rezistansı artar. Tetanozda kardiyovasküler instabiliteyi azaltmak ve katekolamin salınımını inhibe etmek amacıyla yüksek doz MgSO₄ infüzyonu önerilmektedir. Ancak tek başına yetersiz kaldığında sedasyon ile birlikte uygulanmalıdır (115).

e. Perioperatif Analjezi: Postoperatif analjezi amaçlı magnezyum adjuvan olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkinin temeli magnezyum tarafından Ca⁺⁺ kanallarının bloke edilmesi ve NMDA reseptörlerinin inhibisyonu ile olmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin hayvanlarda antinosiseptif etkileri olduğu bilinmektedir. NMDA reseptör antagonistleri de periferik nosiseptif stimülasyona bağlı santral sensitizasyonun indüksiyonunu önleyebilir. Magnezyum opioid türü analjeziklerin kullanımlarını ve yan etkilerini azaltmaktadır (109). Ayrıca değişik cerrahi, medikal ve kronik ağrılı durumlarda, ağrının şiddeti ile magnezyum konsantrasyonu arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (118). Yapılan çalışmalarda magnezyumun indüksiyon öncesi 30-60 mg/kg dozlarında bolus ve intraoperatif dönemde 8-20 mg/kg/saat dozlarında infüzyon şeklinde verilmesi ile daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığı, perioperatif dönemde anestezi, analjezik ve

nöromusküler bloker ihtiyacını azalttığı ve daha konforlu bir derlenme dönemi sağladığı gösterilmiştir (117).

3. MATERYAL VE METOD

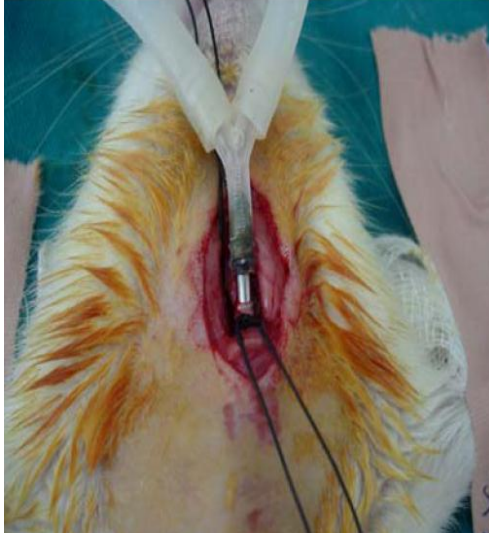
Bu deneysel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından planlanıp, Histoloji ve Embriyoloji ve Biyokimya Ana Bilim Dalı'nın katkılarıyla yapılmıştır. Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden sağlanan ağırlıkları 250-300 gram arasında olan 18 adet sprague-dawley tipi dişi rat kullanıldı. Deneysel çalışma; KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Laboratuvarı ve Farmakoloji Araştırma Laboratuvarı'nda nem ve sıcaklığı kontrol edilebilen bir ortamda özel olarak hazırlanmış kafesler içerisinde yem ve su ihtiyaçları serbest olarak sağlanmak koşulu ile barındırılarak yapıldı. Çalışma Deney Hayvanları Etik kurulunun 01/03/2011 tarih ve 162 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı. Her grupta 6 rat olmak üzere 18 rat la 3 grup oluşturuldu (Tablo 1).



Resim 1. Sprague-Dawley Rat

Tablo 1. Ratlardan Oluşturulan Deneysel Hayvan Çalışma Grupları

Grup 1:	Kontrol Grubu (pnömoperitonyum oluşturulmayan grup)
Grup 2:	PP grubu (12 mm Hg basınç oluşturularak 60 dakika pnömoperitonyum oluşturulan grup)
Grup 3:	Magnezyum sülfat grubu (Karın şişirilmeden 30 dk.önce 90 mg/kg magnezyum sülfat intraperitoneal verilecek daha sonra 12 mmHg basınç altında 60 dakika pnömoperitonyum oluşturulan grup)

**Resim 2. Ratlara Trakeostomi Uygulaması****3.1. Laparoskopik Cerrahinin Gerçekleştirilmesi**

Deneysel çalışmanın birinci aşamasında, ratlarda laparoskopik cerrahi işlem için anestezik olarak, intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun % 2'lik, Bayer) verildi. Cerrahi düzeyde anestezi uygulandıktan sonra ratların boyun bölgesi traş edilerek betadin solüsyon ile temizlenerek 16G intraket ile trakeostomy açıldı. 3-0 prolene kullanılarak trakeostomy tesbit edildi. Ratlar 3 erli gruplar halinde ventile edildi. Her bir ratın kuyruk kısımlarından açılan damar yolu vasıtası ile %0,9 'luk serum fizyolojik infüzyonu (2 ml/kg/saat) verildi. 3 grup şu şekilde sınıflandırıldı.

Grup 1(kontrol grubu) Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp mekanik ventilasyon (fizyolojik koşullarda) uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/dakika olarak ayarlandı. Bu solunum hızı istirahattaki erişkin ratların solunum sıklığını taklit etmek için seçildi.

Grup 2 (pnömoperitonyum grubu) Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp mekanik ventilasyon (fizyolojik koşullarda) uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/dakika olarak ayarlandı. Ratların karnına perkutan olarak yerleştirilen 18x1.3x45 mm'lik yeşil anjiokatater aracılığıyla İAB otomatik laparoflatör (Karl Storz GmbH, Tutlingen, Germany) ile CO₂ 'nin 0,1-0,2 lt/dk hızında olacak şekildeki insuflasyonu ile 12 mm Hg İAB yüksekliği oluşturuldu. 60 dakikalık pnömoperitonyum sonrası 30 dakika reperfüzyona izin verildi.

Grup 3 (magnezyum sülfat grubu) Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp mekanik ventilasyon (fizyolojik koşullarda) uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/dakika olarak ayarlandı. Ratların karnına perkutan olarak yerleştirilen 18x1.3x45 mm'lik yeşil anjiokatater aracılığıyla İAB otomatik laparoflatör (Karl Storz GmbH, Tutlingen, Germany) ile CO₂'nin 0.1-0.2 lt/dk hızında olacak şekildeki insuflasyonu ile 12 mm Hg İAB yüksekliği oluşturuldu. Grup 2 den farklı olarak karın şişirilmeden 30 dk. önce 90 mg/kg magnezyum sülfat intraperitoneal verildi daha sonra 12 mmHg basınç altında 60 dakika pnömoperitonyum oluşturularak 30 dakika reperfüzyona izin verildi.

Cerrahi olarak bütün grup ratlarda batın ve torax açılarak sağ akciğer orta lobu alındı. Alınan parçalar yağ ve kandan %0.09'luk izotonik solusyonla nazikçe temizlendikten sonra 2 ye bölünerek bir yarısı %10 formaldehid içeren solüsyon ile fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Diğer yarısı biyokimyasal tetkikler için (doku MDA) epandorf içine koyularak -80 °C'de saklandı. Biyokimyasal tetkikler için (plazma MDA, IMA) kan numuneleri alınır alınmaz ılımlı bir hızla alt üst edilip 10dk/3000 devirde santrifüj ile plazması ayrıldı daha sonra EDTA lı tüplere koyuldu. Elde edilen serum her bir rat için, bir adet ependorfa konularak -80 C'de saklandı.

Cerrahi sırasında kansızlaştırma işlemi yapılarak ratlara ötenazi uygulandı.



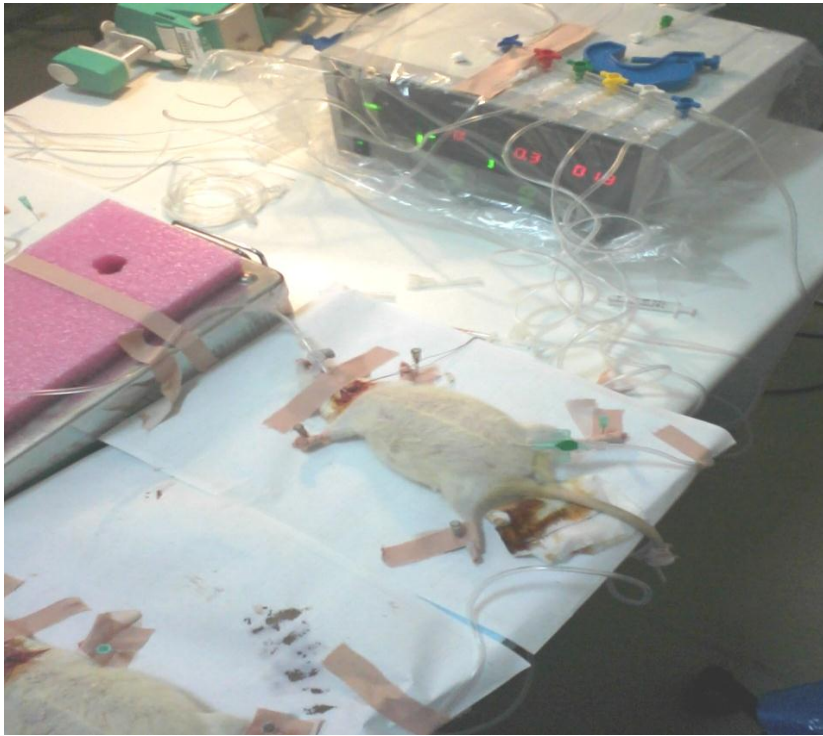
Resim 3. Ratların Ventile Edilmesi

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin sonlandırılmasını takiben tüm ratların sağ akciğerlerinin yaklaşık aynı kısımlarından alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirme yapılması için %10 luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Doku parçaları dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate ve ksilen solüsyonundan geçirilerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlanarak, bloklardan tam otomatik mikrotom ile 5 μm (mikrometre) kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hematoxilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopik (Olympus BX 51; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme çalışma gruplarından habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından yapıldı. Akciğer dokularına ait hasar skorlamasında her bir gruba ait akciğer preparatında, yüksek büyütmede (400X) 5 farklı alan aşağıda tanımlanan kriterlere göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi (119).

Tablo 2. Akciğer Hasarının Mikroskopik Skorlama Kriterleri

Grade	Histopatolojik Görünüş
Grade 0	Normal akciğer morfolojisi
Grade 1	Hafif intraalveoler ödem ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu
Grade 2	Orta derecede alveolar ödem ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu
Grade 3	Şiddetli alveolar ödem, şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fokal hemoraji
Grade 4	Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve alveolar yapıda harabiyet

**Resim 4. Ratlara Pnömooperitonyum Uygulanması**

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

3.3.1. Kullanılan Kimyasallar

İskemik Modifiye Albumin (IMA) Düzeyinin Belirlenmesi

IMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini David Bar ve arkadaşları (120) tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 µL hasta serumları

cam tüplere eklendi ve üzerlerine % 0.1'lik 50 µL CoCl₂.6H₂O (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0.9' luk NaCl' den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. Dithiothreitol (DTT) eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi.

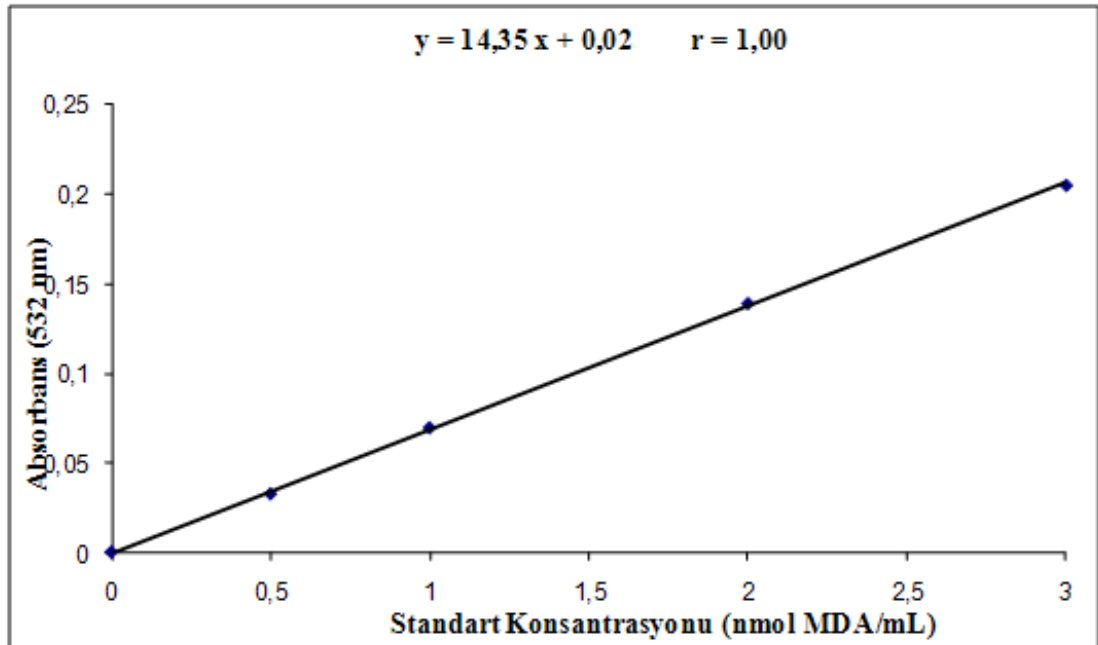
Plazma Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

Ratlardan elde edilen akciğer ve plazma örnekleri biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C' de saklandı. Plazma örneklerinde malondialdehit miktarı Yagi (1984) tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) methodu kullanılarak tayin edildi (121). Lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tiyobarbitürikasit ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü.

Deneyin Yapılışı

1. Bir deney tüpüne 150 µL plazma, 1.2 mL H₂SO₄ ve 150 mL fosfotungistik asit eklendi, iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi.
2. Karışım 1500 g' de 10 dk. santrifüj edildi ve üst faz atıldı.
3. Geriye kalan çökelek üzerine 2 mL saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.
4. Tüpe 500 µL TBA eklendi ve 1 saat 100 °C' de inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından tüpler 1000 g' de 10 dk. santrifüjlendi.
6. Üstteki berrak kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.
7. 1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksipropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5,

3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol MDA/mL olarak belirlendi (Şekil 1).



Şekil 2. MDA Plazma Standart Grafiği

Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

Akciğer dokularında MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi (94).

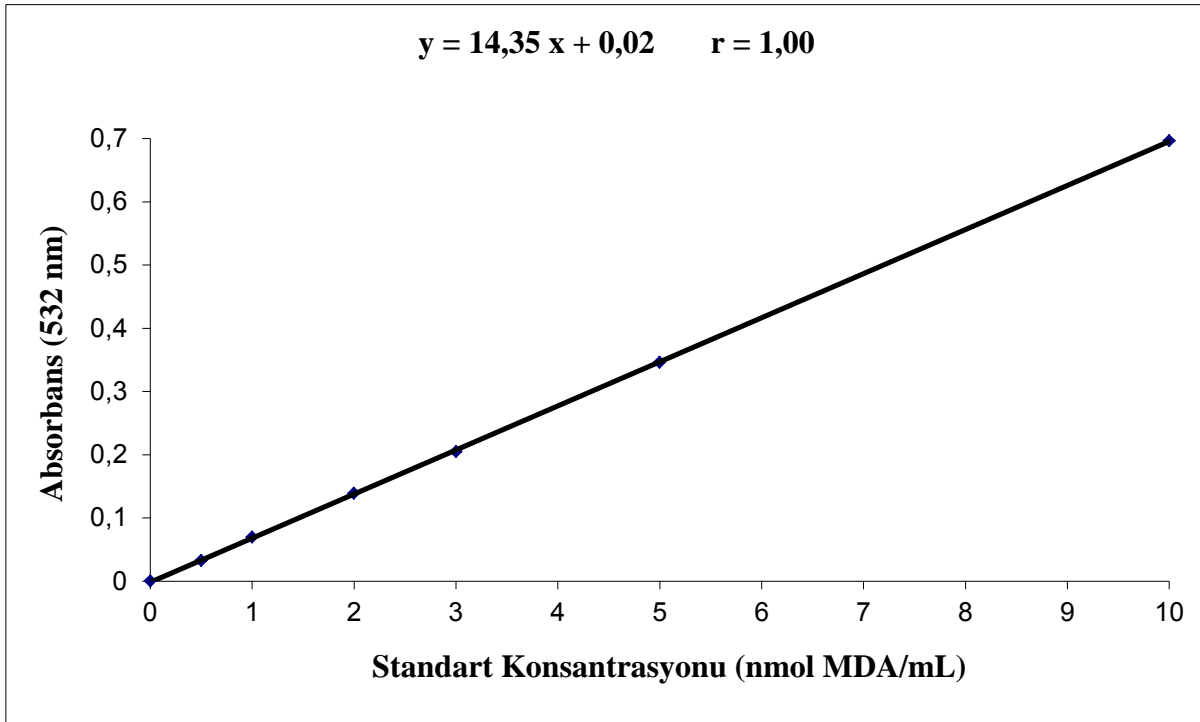
Örneklerin Hazırlanışı

Akciğer dokuları tartılarak 0,5mL/L triton-X 100 içeren %1,15 KCl çözeltisi ile homojenize edildi (% 10 ağırlık/hacim). Homojenizasyon için 9500 rpm (4x10s, 4⁰C)' de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı.

Deneyin Yapılışı

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1' lik H₃PO₄ eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0,672 lik tiyobarbitürik asit (TBA) eklendikten sonra 45 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. 2 mL n-bütanol eklendi.

4. Oda sıcaklığında 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.
5. Organik faz alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.
6. 1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksipropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol MDA/gram ıslak doku olarak hesaplandı. (Şekil 2).



Şekil 3. MDA Doku Standart Grafiği

3.4. İstatistiksel Analiz

Üç grubun ölçümsel biyokimyasal verilerinin karşılaştırılmasında Anova Testi ikili karşılaştırmada (post hoc olarak Bonferoni testi) kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama, standart sapma,maximum,minimum olarak gösterildi. Anlamlık düzeyi $p < 0.05$ ve post hoc karşılaştırmalarda $p < 0.05$ karşılaştırmayı olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Plazma IMA, MDA ve AC Doku MDA İncelenmesi

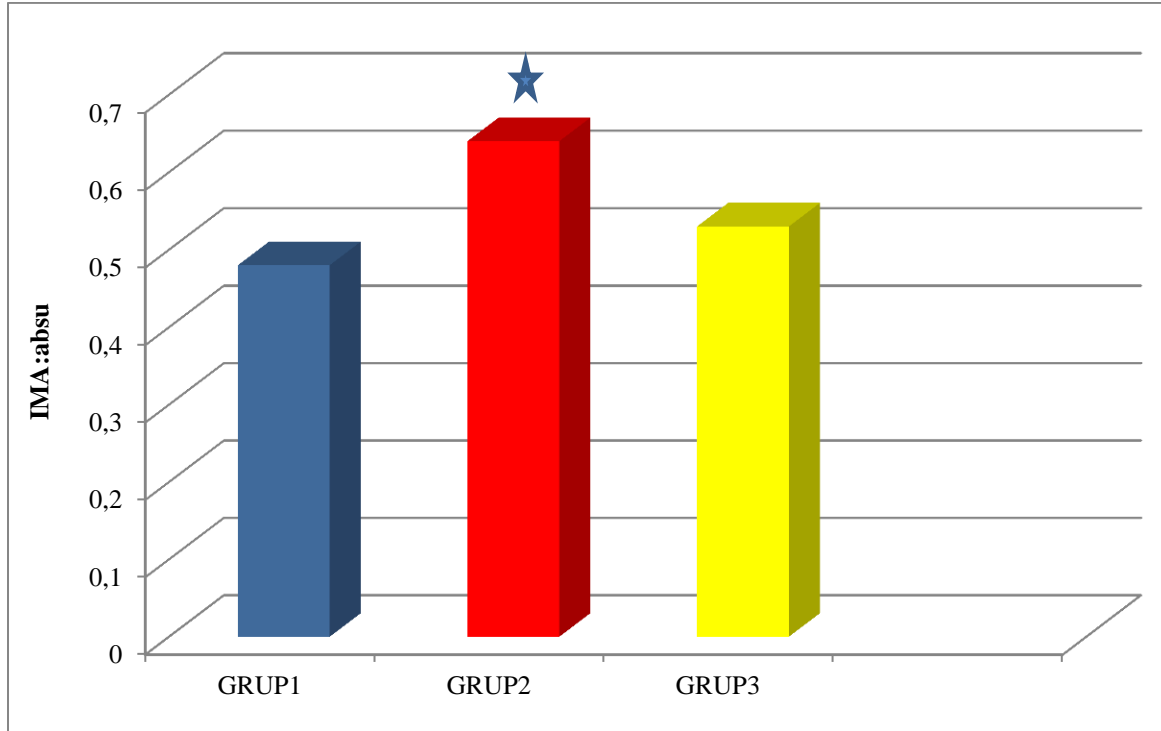
Yapılan plazma IMA ölçümlerinde;3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grup 1 (kontrol grubu) ile grup 2 (pnömoperitonyum grubu) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p=0,001$). Yine pnömoperitonyum grubu ile grup 3(magnezyum sülfat) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p=0,01$).

Her 3 gruba ait plazma IMA değerleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 3. Plazma IMA Değerleri

GRUP	MİNİMUM	MAKSİMUM	A.ORTALAMA	STD.SAPMA
1	0,42	0,58	0,48	0,06
2	0,59	0,69	0,64	0,03
3	0,44	0,58	0,53	0,05

Her üç gruba ait plazma IMA değerlerinin incelenmesi sonucunda ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Grupların Ortalama Plazma IMA Değerleri (p<0,05)

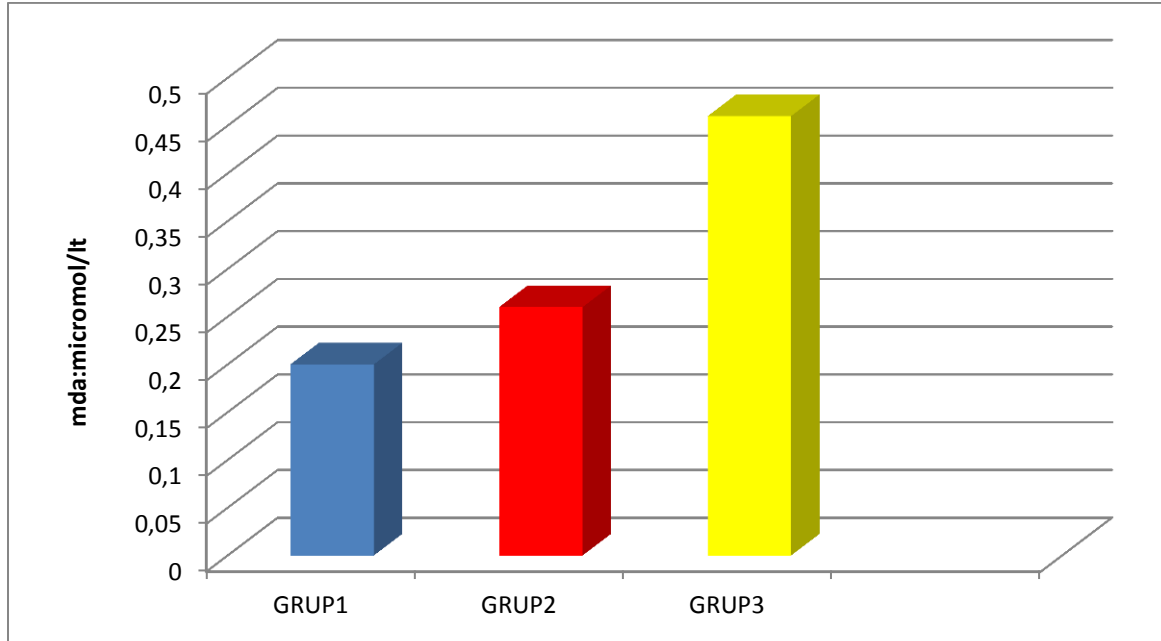
★ Grup 2 ile grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık bulundu. P=0.015 (p<0,05)

Her 3 gruba ait plazma MDA değerleri Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Plazma MDA Değerleri

GRUP	MİNİMUM	MAKSİMUM	A.ORTALAMA	STD.SAPMA
1	0,07	0,44	0,20	0,12
2	0,15	0,41	0,26	0,09
3	0,21	1,26	0,46	0,39

Her üç gruba ait plazma MDA değerlerinin incelenmesi sonucunda ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Grupların Ortalama Plazma MDA Değerleri

Plazma MDA ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı fark yok idi ($p=0,185$).

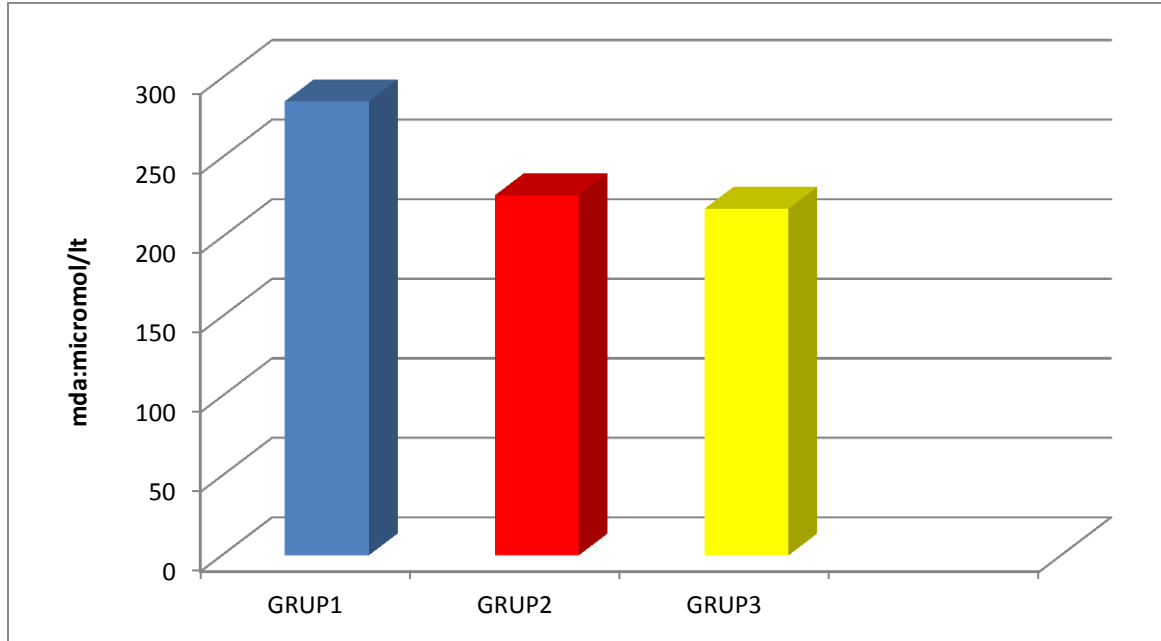
Akciğer dokusunda yapılan akciğer MDA ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı fark var idi ($p=0,029$).

Her 3 gruba ait akciğer MDA değerleri Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. AC MDA Değerleri

GRUP	MİNİMUM	MAKSİMUM	A.ORTALAMA	STD.SAPMA
1	230,6	344,7	285,4	43,8
2	155,3	293,7	226,3	52,4
3	189,5	258,7	217,9	27,2

Her üç gruba ait akciğer MDA değerlerinin incelenmesi sonucunda ortalama değerlerinin karşılaştırılması Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Grupların Ortalama AC MDA Değeri ($p < 0,05$)

Grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı fark tesbit edildi ($p = 0,044$).

4.2. Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Deneyin sonlandırılmasını takiben tüm ratların akciğerlerinin yaklaşık aynı kısımlarından alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirme yapılması için %10'luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Doku parçaları dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate ve ksilen solüsyonundan geçirilerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlanarak, bloklardan tam otomatik mikrotom ile 5 μ m kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hematoxilen-eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskopik (Olympus BX 51; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme çalışma gruplarından habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından yapıldı.

Akciğer dokularına ait hasar skorlamasında her bir gruba ait akciğer preparatında, yüksek büyütmede (400X) 5 farklı alan aşağıda tanımlanan kriterlere göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi (119).

Tablo 6. Akciğer Hasarının Mikroskopik Skorlama Kriterleri

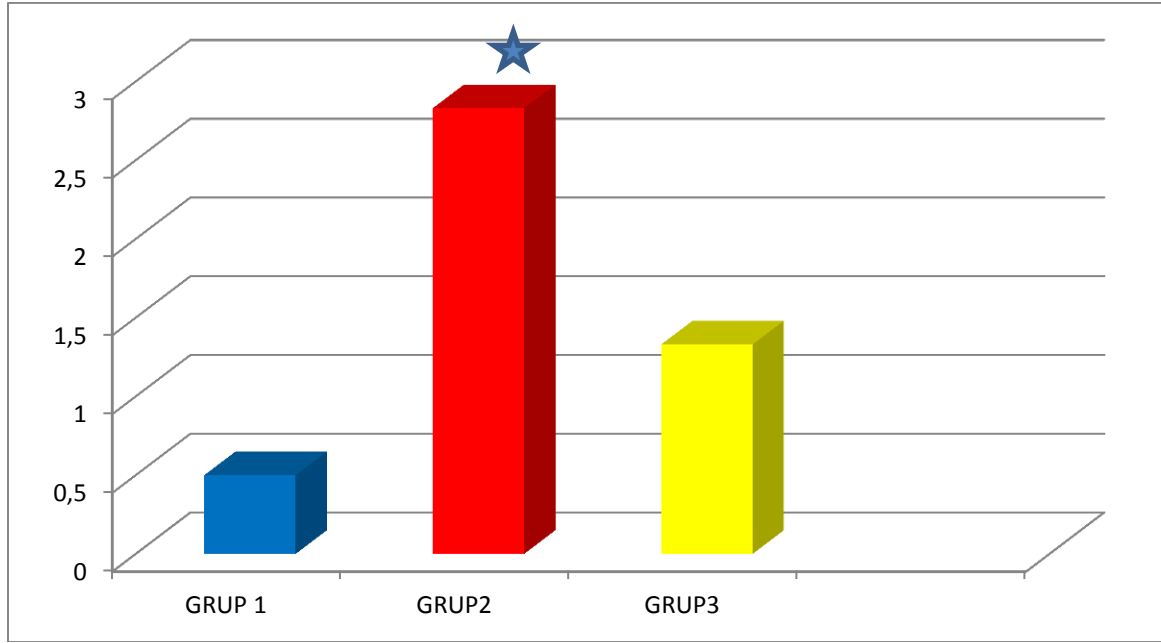
Histopatolojik Görünüş	
Grade 0	Normal akciğer morfolojisi
Grade 1	Hafif intraalveoler ödem ve hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu
Grade 2	Orta derecede alveolar ödem ve orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu
Grade 3	Şiddetli alveolar ödem, şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fokal hemoraji
Grade 4	Yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve alveolar yapıda harabiyet

Üç grubun ölçümsel histopatolojik verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi (post hoc olarak Mann Whitney U testi) kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin aritmetik ortalama değerleri, minimum ve maksimum değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ ve post hoc karşılaştırmalarda $p < 0.05/3$ karşılaştırma sayısı olarak alındı.

Ayrıca gruplara ait hematoksilen–eosin ile boyalı akciğer dokusu preparatları ışık mikroskopik olarak değerlendirildi ve her bir gruba ait preparatlar tanımlanan akciğer dokusu hasar skorlaması yapılarak sayısal değerlere dönüştürüldü. Oluşturulan doku histopatoloji skorlarının ortalama ve standart sapması; 1. grupta 0,5/0,548, 2.grupta 2,83/0,753, 3.grupta 1,33/0,516 idi (Tablo 7) Gruplar arası hasar farkı görsel olarak değerlendirmek için grafik haline getirildi (Şekil 7).

Tablo 7. Histopatolojik Hasarın İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

GRUP	MİNİMUM	MAKSİMUM	A.ORTALAMA	STD.SAPMA
1	0	1	0,50	0,54
2	2	4	2,83	0,75
3	1	2	1,33	0,51



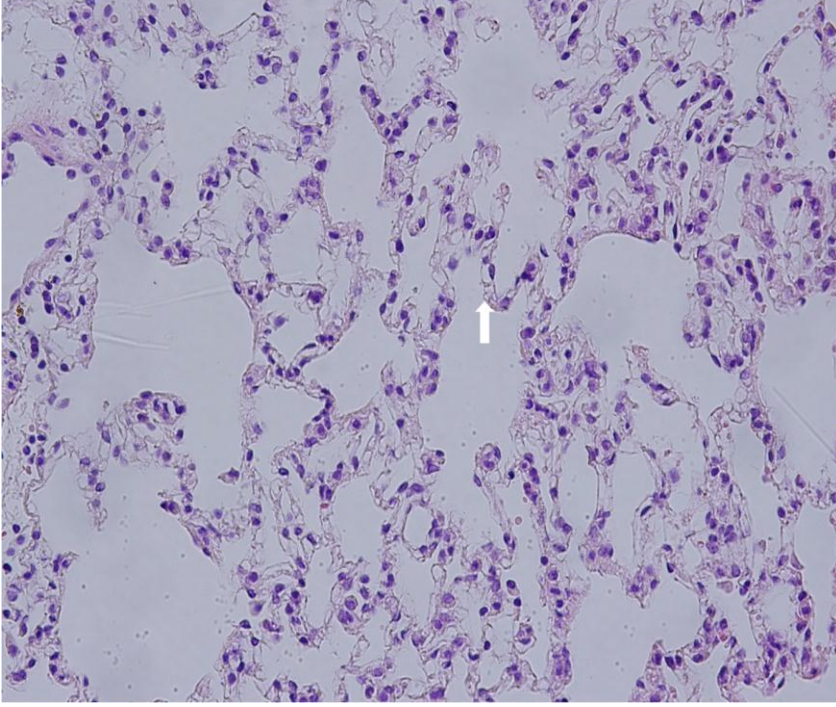
Şekil 7. Grupların Histopatolojik Hasar Sonuç Ortalama Değerleri (p<0,05)

★ Grup 2 ile grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı fark tesbit edildi. (p=0,001)

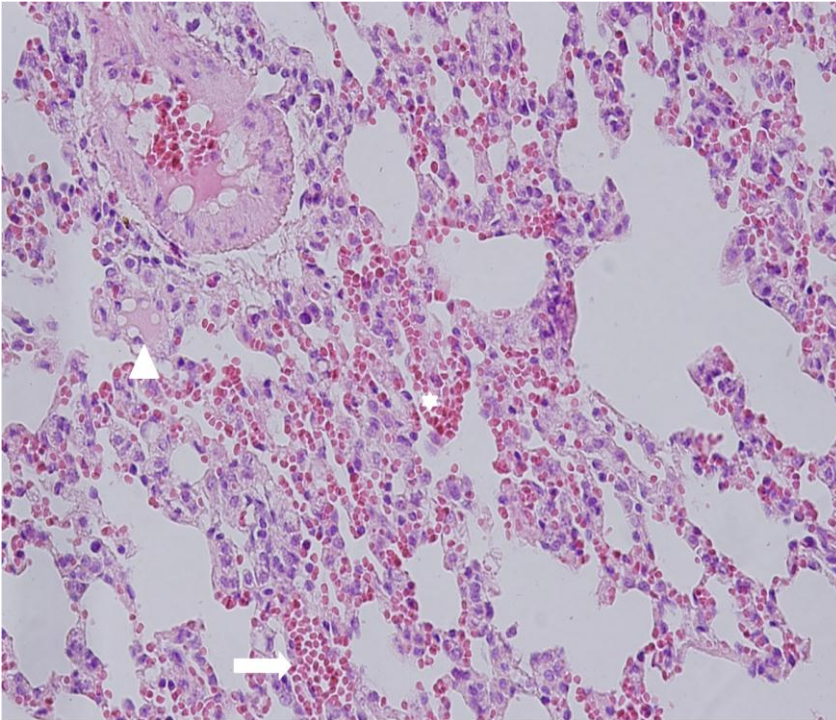
Yapılan istatistiksel analizde Hasar skorlaması açısından 3 grup açısından fark vardı. Pnömoeritonyum grubuyla (grup 2) tüm gruplar karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0.05). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı; grup 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık vardı (p<0.05). Grup 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık vardı (p<0.05). Grup 1 ve 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,065).

Gruplar arası farklılığın sebebi Magnezyum sülfat grubu (grup 3) olduğu anlaşıldı.

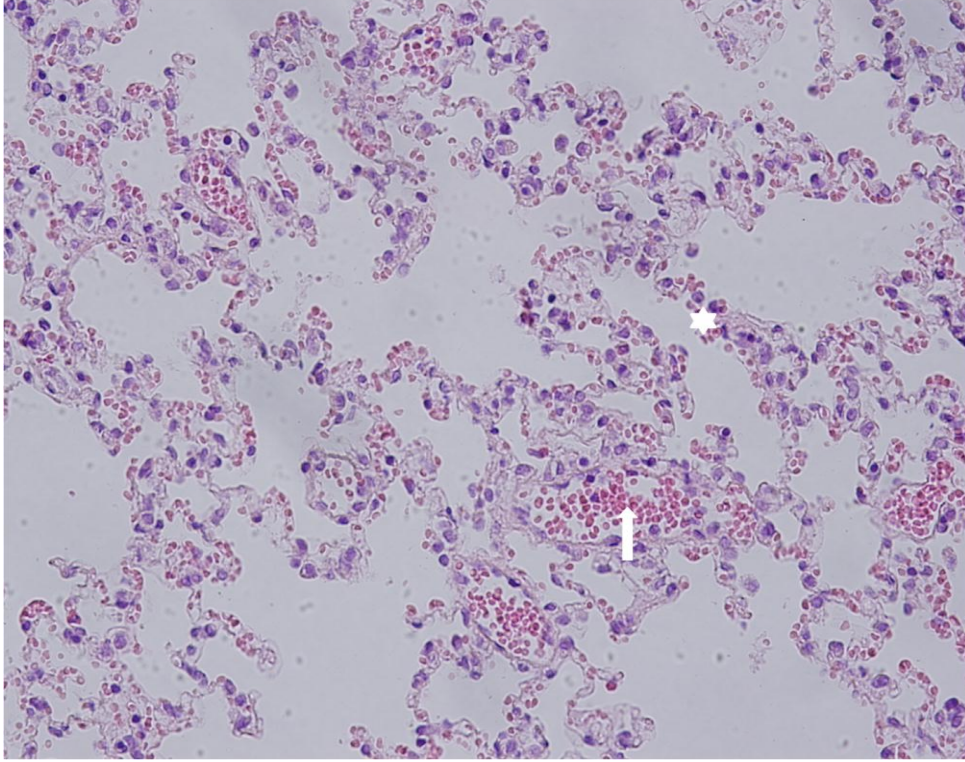
Gruplara ait akciğer preparatlarının ışık mikroskopik değerlendirmesinde, hematoksilen- eosin ile boyanmış akciğer dokusu örneklerinde; kontrol grubuna (grup 1) ait preparatlarda normal akciğer histolojik yapısı izlendi (Resim 5). Pnömoeritonyum grubuna (grup 2) ait preparatlarda yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveolar ödem mevcut idi. Peribronşial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ayrıca alveolar yapıda belirgin dejenerasyon mevcut idi (Resim 6). Magnezyum sülfat grubuna (grup 3) ait doku kesitleri içeren preparatlarda, alveolar hemoraji pnömoeritonyum grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştı. Alveolar yapı normale yakın görünümde idi. Vasküler konjesyon orta düzeyde izlendi. Alveolar ödem izlenmedi (Resim 7).



Resim 5. Kontrol Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatlarında; Normal Akciğer Alveolar Yapısı (↑) İzlenmektedir (H.E.x 400).



Resim 6. Pnömooperitonyum Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatlarında; Yaygın İnteralveolar ve İnteralveolar Hemoraji (*), İnteralveolar Ödem (▲) ve Vasküler Konjesyon (†) İzlenmektedir (H.E.x 400).



Resim 7. Magnezyum Sülfat Grubuna Ait Akciğer Dokusu Preparatlarında Hafif Düzeyde Hemoraji (*) ve Orta Düzeyde Vasküler Konjesyon (↑) İzlenmektedir (H.E.x400).

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda pnömoperitonyum sonrası gelişen IR'a bağlı oksidatif hasarı önlemede magnezyum sülfatın etkisini plazma IMA, MDA, doku MDA ve akciğerin histopatolojik incelemesi ile araştırdık. Çalışmamız sonucu ventile edilen ratlara PP dan 30 dakika önce İP (intraperitoneal) olarak verilen magnezyum sülfatın CO₂ ile 60 dakika PP sonrası desuflasyondan 30 dk sonra bakılan plazma IMA düzeyini düşürdüğü ve akciğer dokusunda histopatolojik incelemede belirgin düzelmeye neden olduğunu gösterdik.

Laparoskopi için oluşturulan pnömoperitonyumun, özellikle karın içi organlarının venöz dönüş rezistansını arttırarak bu organ ve dokularda intraabdominal basıncın derecesi ile orantılı olarak iskemiyle sonuçlanabilecek bir hipoperfüzyona neden olabildiği Hsu K. ve ark. tarafından açıkça ortaya konulmuştur (122).Laparoskopik prosedürün sonunda abdominal desuflasyon yapıldığında ise iskemik alanlarda reperfüzyon oluşmaktadır. Bu reperfüzyon periyodu esnasında hasarlanan dokulardan salınan önemli doku mediyatörleri aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Sonuçta, laparoskopik prosedürler pnömoperitonyumun süresi ve intraabdominal basıncın derecesi ile orantılı olarak karın içi organlar başta olmak üzere çeşitli organ ve dokularda iskemi-reperfüzyon hasarına neden olabilmektedir (123,124). Laparoskopinin oluşturduğu bu iskemi-reperfüzyon hasarlanmasının en belirgin olduğu; mide, ince ve kalın bağırsaklar, akciğer, karaciğer, dalak, pankreas, böbrekler ve hatta testisler üzerindeki etkileri ve bunların olası erken ve geç dönem sonuçları tartışılmaya devam edilmektedir (125,126,127).

PP'ye bağlı IR sonrası gelişen oksidatif hasar pek çok çalışmada araştırılmıştır. IR hasarı araştırmak için pek çok biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Biz biyokimyasal olarak, USA Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu tarafından miyokardiyal iskeminin tanısında kullanılabilecek testler listesine konulan IMA (iskemi modifiye albumin) kullandık. IMA oksidatif stres göstergesi olarak gittikçe daha sık

incelenmektedir. IR sonrası gelişen oksidatif hasarı gösterdiği pek çok çalışma mevcuttur (128,129,130).

İskemi, hipoksi, asidoz, SOR ve sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlara neden olur. Albüminin N-terminal bölgesindeki bir veya daha fazla aminoasidin N-asetilasyon veya delesyon yoluyla gelişen modifikasyonu azalmış Co (Kobalt) bağlanmasından sorumludur. IMA oksidatif hasarın göstergesidir vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra normalde açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan Cu^{+2} iyonları N-terminal bölgeye sıkıca bağlanarak albümin tarafından temizlenir. Bakır bağlanmış albumin (IMA) plazmada ölçülür. Sonuçta oluşan bu yeni moleküle IMA denilmektedir (131,132).

Turhan ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada laparoskopik cerrahi geçiren 33 hastada PP' ye bağlı oksidatif hasarı insuflasyondan 30 dk sonra serum oksidatif stres markır düzeylerine bakarak incelemişler. IMA nın PP'e bağlı iskemiye bağlı hasarda diğer oksidatif stres markırlarından (MDA, TAS, TOS, OSI)daha sensitif olduğunu göstermişler (133). Bizim çalışmamızda da IR hasarında iyileşme sürecinde IMA, MDA'dan daha hızlı düşmüştür. Magnezyum sülfata bağlı IR hasarındaki düzelmeye IMA akciğer histopatolojisi ile de uyumludur.

Bir diğer biokimyasal parametre olarak IR hasarını belirgin gösteren MDA'dır. Oksidatif hasar sonrası gelişen serbest radikaller lipidler başta olmak üzere, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerine toksik etkiye sahiptir. Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir. Lipid peroksidasyonu MDA gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. MDA reaktif bir aldehit türevidir. Plazmadaki miktarı oksidatif stresin iyi birer göstergesidir (125,134).

Bizim çalışmamızda ventile edilen ratlarda PP sonrası IR hasarının göstergesi olarak Grup 2'de plazma IMA düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Magnezyum sülfat grubunda ise IMA düzeyi belirgin düşük bulunmuştur. Akciğer MDA düzeyinde ise Magnezyum sülfat grubunda düşüş olmasına rağmen istatistiksel fark bulunamamıştır. Bu da bize IMA'nın düzelmeye daha erken yanıt verdiğini ve MDA'dan daha sensitif olabileceğini düşündürdü.

PP'a bağlı IR hasarı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Kontoulis ve arkadaşları PP süresi arttıkça oksidatif hasarın arttığını göstermişlerdir (135). Sare ve arkadaşları PP'ye

bağlı oksidatif hasarı ratlarda farklı basınçlarda PP oluşturarak akciğer ve karaciğer dokularında superoxid dismutaz (SOD), katalaz ve MDA düzeylerini ölçerek incelemiştir. Ratlarda PP'nin serbest radikallerin oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu basınç değişikliğine bağlı olarak etkilediğini göstermişlerdir. Bunun mekanizmasının tam olarak aydınlatılmadığını belirtmişlerdir (136). Biz Grup 2 ve Grup 3'de basıncı 12 mmHg olarak sabit tuttuk.

PP sonrası gelişen IR a bağlı hasar incelemesinde daha çok intraabdominal organlar incelenmiştir. Özellikle hepatik ve renal etkilerle ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur. Aras ve arkadaşları PP'ye bağlı IR hasarını hepatik mikrosirkulasyonda invivo olarak göstermişlerdir (137). Yine Akbulut ve arkadaşları ratlarda laporoskopik donor nefrektomi PP süresine bağlı olarak böbrek dokusunda oksidatif hasarın artmasına neden olduğunu göstermişlerdir (138).

PP'ye bağlı uzak organ olarak özellikle akciğer hasarı ile ilgili araştırmalar da zamanla artmaktadır. PP'ye bağlı oksidatif hasarı önlemede pek çok maddeler kullanılmıştır. Çay ve arkadaşları PP den 5 dk ve desuflasyondan hemen önce verilen melatoninin 60 dk PP ve desuflasyondan 30 dk sonra inceledikleri intraabdominal dokulardaki oksidatif hasarı önlediğini göstermişler (139). Petros ve arkadaşları PP nedeniyle oluşan oksidatif hasarı önlemede mesnayı kullanmışlar. 15 mmHg basınçla 60 dakika PP oluşturulan ratlarda desuflasyonun 45.dk da doku örnekleri almışlar ve oksidatif hasarı glutathione/glutathione disulfide oranı, MDA konsantrasyonu ve superoxid dismutaz aktivitesine bakmışlar. Mesna kullanımının splenik organlarda oksidatif hasarı önlediğini göstermişlerdir (134). Bizde güvenli PP basıncı 12 mmHg ile tuttuk.

Dinçkan ve arkadaşları PP sonrası oksidatif hasarı AST, ALT ve pO₂ bakarak değerlendirmişler. PP'ye bağlı oksidatif hasarı pentoksifilin azaltabileceğini belirtmişlerdir (140). Karapolat S. ve arkadaşları PP' nin neden olduğu oksidatif hasarı önlemede erdosteine kullanmışlar. PP'dan önce 7 gün boyunca antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği olan erdosteine gavajla verilmiş. 30 dk'lık PP sonrası batın indirilmiş ve 3. Saatte akciğer dokusu histopatolojik olarak incelenmiş. Intraalvoeller hemoraji, konjesyon ve lökosit infiltrasyonu açısından erdosteine alan grupta belirgin azalma varken alveolaer ödemde istatistiksel fark gözlenmemiştir (141). Bizde PP sonrası IR ye bağlı oksidatif hasarı önlemede magnezyum sülfatın etkisini inceledik. Trakeostomi aracılığıyla mekanik ventilatöre bağlı ratlarda PP dan 30 dk önce 90 mg/kg magnezyum

sülfat İP uygulayarak ve desuflasyandan 30 dk sonra plazma IMA düzeyini düşürdüğünü ve akciğer dokusunda histopatolojik incelemelerde belirgin düzelmeye neden olduğunu gösterdik.

AC in histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubunda normal AC dokusu izlendi (Resim 5). PP grubunda ise orta, şiddetli düzeyde hasar vardı ve doku hasarının şiddeti inflamasyon şiddeti ile doğrudan ilişkili idi. PP grubunda pnömoperitonyum tarafından indüklenen IR hasarında alveoler yapıda yaygın lökosit infiltrasyonu, ödem ve kanama odakları gözlemlendi (Resim 6). Öte yandan MgSO₄ grubunda alveolar hemoraji PP grubuna göre belirgin düzeyde azalmış, alveolar yapı ise normale yakın görünümde idi. Vasküler konjesyon orta düzeyde olup, PP grubunda görülen alveolar ödem ise izlenmedi (Resim 7).

Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak incelenen akciğer dokusu hasara göre skorlanmıştır. Histopatolojik hasar skorlamasında en yüksek değer PP grubunda gözükte, MgSO₄ grubunda ise bu skorun önemli ölçüde düştüğü gözlemlendi. MgSO₄ grubunda PP ye bağlı hasarın gerilediği gösterildi. Bu histopatolojik sonuçlara göre laparoskopik cerrahilerde magnezyum sülfat ile yapılan ön tedavinin AC hasarını önlemede etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Magnezyum son yıllarda anestezi uygulamalarında da dikkat çeken bir ajandır. Geçen yüzyılın başlarında magnezyumun santral sinir sistemindeki depresan özelliği dikkate alınarak genel anestezi etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (107). İndüksiyonda MgSO₄ uygulanmasının ETE'ye karşı gelişen taşikardi ve hipertansiyonda hemodinamik kontrol amacıyla uygulanmakta olup adrenal medulladan katekolamin salınımını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir (110). Magnezyumun laksatif ve antiasit tedaviden organ transplantasyonunda sitoprotektif etkiye kadar pek çok yararlılığı teorik olarak mevcuttur. Magnezyumun obstetri ve kardiyolojide yararlılığının ispatlanmış olması bu alanlarda daha çok kullanımına yol açmıştır (109). Ayrıca feokromasitoma cerrahisi esnasındaki hipertansiyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olması, antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir (115).

Magnezyum, kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların komponenti içinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir (142). Magnezyumun vazodilatör ve

antiaritmik özellikleri ile majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-klemp konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra özellikle IR hasarını önlemede etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın, hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığını gösterilmiştir (143,144).

Hirata ve ark. yaptığı çalışmada akciğer transplantasyonundaki soğuk iskemiye bağlı reperfüzyon hasarını önlemede koruyucu solüsyon içine Mg eklenmesinin yararlı olduğu bulunmuştur. Mg un hem biyokimyasal hemde histopatolojik olarak IR hasarını azalttığı göstermişlerdir (143).

Bizim çalışmamızda ratlarda PP ve sonrası ile oluşturulan IR modelinde magnezyum sülfatın oksidatif hasarı azalttığı ve PP' ye bağlı akciğer hasarında gerilemeye neden olduğunu gösterdik.

Lin ve ark. yaptığı çalışmada; MgSO₄'ın serebral iskemi ve reperfüzyon hasarı boyunca hem hücre enerji metabolizmasının korunmasında hem de glutamat miktarının azaltılmasında nöroprotektif katkısının olduğu bildirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Mg grubunda infarkt alanlarında önemli ölçüde azalmalar görüldü (144).

Miyoshi ve ark. yaptığı çalışmada; kalp 20 dak. düşük akım ile iskemiye bırakılıp, 20 dak. aerobik reperfüzyona maruz bırakıldı. Daha sonra 3,6 mmol. Mg iskemi süresince verildi. MgSO₄'ın özellikle 2.4 ve 4.8 mmol aralığında VF üzerinde faydalı etkileri olup, VF üzerindeki koruyucu etkisinin iskemi boyunca Ca un geri alımını inhibe etmesi ile olduğu anlaşıldı (145).

Bazargan ve ark. yaptığı çalışmada fare kalbi 30 dk global iskemi ve 90 dk. reperfüzyona maruz bırakıldı, tedavi grubunda 8 mmol/Lt Mg solusyona ilave edildi; iskemi öncesi Mg verilmesinin fare kalbinde anti-infarkt etki ve kardiyak fonksiyonların korunmasında önemli etkilerinin olduğu anlaşıldı (146).

Tzen ve ark. fare kalbi ve beyinde yapmış olduğu çalışmada; Mg un fokal iskemi ve reperfüzyona maruz kalan gerbil türü farelerde antiskemik ve nöroprotektif etkilerinin olduğu anlaşıldı (147).

Biz çalışmamızda PP' ye bağlı gelişen IR modelinde uzak organ olarak akciğer hasarını önlemede magnezyum sülfatın etkinliğini araştırdık. Akciğerin histopatolojik incelemesinde magnezyum sülfatın IR a bağlı gelişen hasarı belirgin ölçüde önlediğini

gösterdik. Ayrıca plazma IMA düzeyindeki belirgin düşme magnezyum sülfatın oksidatif hasarı azalttığıının bir diğer göstergesiydi.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; ventile edilen ratlarda deneysel laparoskopi modelinde PP'ye bağlı insuflasyon ve sonrasında desuflasyon ile oluşan IR plazmada IMA ve histopatolojik olarak akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunda artışa neden olmaktadır.

Diğer yandan magnezyum sülfat ile ön tedavide IMA seviyelerinde düşme,nötrofil infiltrasyonunda azalma ve laparoskopi sonrası AC hasarında, önemli ölçüde koruyucu bir ajan olduğu anlaşılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada magnezyum sülfat PP'ye bağlı oksidatif hasarı azaltmıştır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda magnezyum sülfatın adjuvan anestezi ajanı olarak laparoskopik prosedürlerde oksidatif hasarı önlemede kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Bu durum farklı parametreler kullanılarak deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada deneysel laparoskopi modelinde 12 mmHg basınç ile oluşturulan PP sonrası akciğer hasarını oksidatif ve histopatolojik parametrelerle inceledik. MgSO₄'ın bu hasarı önleyici etkisini yine oksidatif ve histopatolojik parametrelerle araştırdık. Bu amaçla sağ akciğerden alınan doku örneklerinde MDA değeri, plazmada ise MDA ve IMA değerleri ile sağ akciğerin histopatolojik incelenmesi yapıldı. Sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. PP grubunda oksidatif hasar parametrelerinden IMA diğer gruplara göre yüksek bulundu.
2. PP grubunda akciğer dokusu örneklerinde yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveolar ödem mevcut idi. Peribronşial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ayrıca alveolar yapıda belirgin dejenerasyon mevcut idi.
3. MgSO₄ grubunda IMA değerleri PP grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu.
4. MgSO₄ grubunda akciğer dokusu örneklerinde alveolar hemoraji PP grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştı. Alveolar yapı normale yakın görünümde idi. Vasküler konjesyon orta düzeyde izlendi. Alveolar ödem ise izlenmedi.
5. Akciğer dokusunda yapılan akciğer MDA ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı fark var idi (p=0,029). Kontrol grubu ile magnezyum sülfat grubu arasında anlamlı fark tesbit edildi (p=0,044). En düşük değerler MgSO₄ grubunda bulunmasına rağmen diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yok idi.
6. Plazma MDA ölçümlerinde 3 grup arasında anlamlı fark yok idi (p=0,185).
7. Her bir gruba ait preparatlar, tanımlanan akciğer dokusu hasar skorlaması yapılarak sayısal değerlere dönüştürüldü. En yüksek hasar değerleri PP

grubunda görüldü, MgSO₄ grubunda ise bu hasar değerinin anlamlı ölçüde düştüğü gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda PP sonrası gelişen IR'a bağlı akciğerde hasara neden olduğunu tesbit ettik. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda magnezyum sülfatın adjuvan anestezi ajanı olarak laparoskopik prosedürlerde oksidatif hasarı önlemede kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Bu durum farklı parametreler kullanılarak deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

7. ÖZET

VENTİLE EDİLEN RATLARDA PNÖMOPERİTONYUMA BAĞLI GELİŞEN AKCİĞER HASARINI ÖNLEMEDE MAGNEZYUM SÜLFATIN ETKİSİ

Laparoskopi başlangıçta açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olduğu düşünülmesine rağmen son yıllarda, oluşturulan PP derecesine bağlı olarak gelişen intraabdominal basınç artışlarının özellikle abdominal organlarda hipoperfüzyona; bu hipoperfüzyon sonrası, desuflasyonu takiben intraabdominal basıncın düşmesi ile reperfüzyon sonrası iskemi reperfüzyon süreci intraabdominal organların yanısıra akciğer üzerinde hasara neden olabilir. Bu duruma ek olarak intra abdominal basınç artışı akciğer kompliyansında azalmaya, gaz embolisine, venöz dönüşün düşmesine ve CO₂ emilimindeki artış gibi sorunlarla akciğerde hasarın artmasına katkıda bulunur. Biz çalışmamızda PP sonrası oluşan akciğer hasarını önlemede MgSO₄'ın etkisini araştırdık.

Deney hayvanları etik kurul onayı alındıktan sonra 18 Sprague-Dawley tipi dişi rat (ağırlıkları 240-280 gr) 3 gruba ayrıldı. Tüm ratlara ksilazin ve ketamin ile anestezi eşliğinde trakeotomi açıldı ve mekanik ventilatöre bağlandı. Grup1(n=6): Ratlar sadece ventile edildi, pnömoperitonyum oluşturulmadı. Grup2 (n=6):12 mmhg basınç altında 60 dakika pnömoperitonyum oluşturuldu, Grup3 (n=6):12mmHg basınç ile 60 dakika PP maruz bırakıldı ve PP dan 30 dakika önce İP olarak 90 mg/kg dan MgSO₄ verildi. Grup 2 ve 3 den 60 dakika pnömoperitonyum ardından karın söndürüldükten 30 dakika sonra grup 1 den ise 90 dakika ventile edildikten sonra kan ve akciğer doku örnekleri alındı. Plazmada iskemi modifiye albumin, malondealdehit ve akciğer dokusunda malondealdehit düzeyi ölçüldü. Akciğer dokusu histopatolojik olarak incelendi.

Ratlarda gruplar arasında vücut ağırlığı bakımından anlamlı bir farklılık yok idi. Plazmada çalışılan IMA düzeyleri Grup 2'de diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. MgSO₄ verilen Grup 3'de ise plazma IMA seviyelerinin pnömoperitonyum grubuna göre anlamlı ölçüde düştüğü bulundu. Plazma ve doku MDA düzeylerinde ise anlamlı değişiklik gözlenmedi. Histopatolojik incelemede Grup 2'de iskemi reperfüzyon hasarına bağlı önemli değişiklikler gözlemlendi. Pnömooperitonyum grubuna (Grup 2) ait preparatlarda yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveolar ödem mevcut idi. Peribronşial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ayrıca alveolar yapıda belirgin dejenerasyon mevcut idi. Magnezyum sülfat grubuna (Grup3) ait doku kesitleri içeren preparatlarda ise alveolar hemoraji PP grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştı. Alveolar yapı normale yakın görünümde idi. Vasküler konjesyon orta düzeyde izlendi, PP grubunda görülen alveolar ödem ise izlenmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda ratlarda PP sonrası gelişen IR a bağlı, akciğerde hasara neden olduğunu tespit ettik. Akciğerin histopatolojik incelemesinde magnezyum sülfatın IR'a bağlı gelişen hasarı belirgin ölçüde önlediğini gösterdik. Ayrıca plazma IMA düzeyindeki belirgin düşme MgSO₄'ın oksidatif hasarı azalttığının bir diğer göstergesiydi. Tüm bu sonuçlar bizlere PP nedeniyle gelişen akciğer hasarında MgSO₄ verilmesinin IR hasarını azaltmada önemli etkilerinin olabileceğini göstermiştir.

8. SUMMARY

THE EFFECT OF MAGNESIUM SULFATE PREVENT LUNG INJURY RELATED TO PNEUMOPERITONEUM IN VENTILATED RATS

Although laparoscopy was initially regarded as a minimally invasive technique compared to open surgery, experimental and clinical studies in recent years have revealed that rises in intra-abdominal pressure (IAP) in association with degree of pneumoperitoneum (PP) established may lead to hypoperfusion, particularly in the abdominal organs. Following this hypoperfusion, oxidative injury may develop as a result of reperfusion with a fall in IAP following desufflation, and this may lead to injury in other organs, especially the lung. In addition, an increase in IAP may also contribute to increased injury in the lung with problems such as a decrease in pulmonary compliance, gas embolism, a fall in venous return and increased pulmonary injury causing an increase in absorption of CO₂. Our purpose in this study was to investigate the effect of MgSO₄ in preventing pulmonary injury after PP.

Following approval from the experimental animals ethics committee, 18 female Sprague-Dawley rats (weight 240-280 g) were divided into three groups. Tracheotomy was performed under xylazine and ketamine anesthesia and all rats were attached to a mechanical ventilator. In Group 1 (n=6), rats were ventilated only, and no PP was established. In Group 2 (n=6), PP was established for 60 min under 12 mmHg pressure, while in Group 3 (n=6) 90 mg/kg MgSO₄ was administered IP 30 min before 60-min PP at 12 mmHg. Blood and lung specimens from groups 2 and 3 were taken 30 min after abdominal desufflation following 60-min PP, and from Group 1 after 90-min ventilation. Plasma ischemia modified albumin (IMA) and malondialdehyde (MDA), and MDA in lung tissue were measured. Lung tissue was examined histopathologically.

There was no significant difference among the groups in terms of weight. Plasma IMA levels were significantly higher in Group 2 compared to the other groups. Plasma IMA levels in Group 3, administered MgSO₄, decreased significantly compared to the PP group. No significant change was observed in plasma and tissue MDA levels. Various significant reperfusion injury-related changes were observed at histopathological examination in Group 2. Widespread inter- and intra-alveolar hemorrhage, vascular congestion and alveolar edema were present in the PP group (Group 2) preparates. Peribronchial inflammatory cell infiltration and pronounced degeneration in alveolar architecture were observed. Alveolar hemorrhage was significantly lower in the preparates containing tissue sections from the magnesium sulfate group (Group 3) compared to the PP group. Alveolar architecture was close to normal. Vascular congestion was moderate, and the alveolar edema seen in the PP group was not observed.

In conclusion, we determined that IR-related injury developing after PP causes injury in the lung. At histopathological examination of lung tissue we demonstrated that magnesium sulfate significantly prevents IR-related injury. Additionally, the significant fall in plasma IMA level is another indicator that MgSO₄ reduces oxidative injury. All these results show that the administration of MgSO₄ in pulmonary injury arising due to PP may have important effects in reducing IR injury.

9. KAYNAKLAR

1. Rosin D, Brassesco O, Varela J, Saber AA, You S, Rosenthal RJ, Cohn SM. Low-pressure laparoscopy may ameliorate intracranial hypertension and renal hypoperfusion. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 12(1):15-9, 2002
2. Schafer M, Krahenbuhl L. Effect of laparoscopy on intra-abdominal blood flow. *Surgery* 129:385-9, 2001.
3. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg*. 20(1): 11-6, Jan 1996
4. Polat C, Yilmaz S, Serteser M, Koken T, Kahraman A, Dilek ON. The effect of different intraabdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 17: 1719–1722, 2003
5. Bentes de Souza AM, Wang CC, Chu CY, Lam PM, Rogers MS. The effect of intra abdominal pressure on the generation of 8-iso prostaglandin F_{2α} during laparoscopy in rabbits. *Hum Reprod*. 2003, 18(10): 2181-2188
6. Bickel A, Drobot A, Aviram M, Eitan A. Validation and reduction of the oxidative stress following laparoscopic operations:a prospective randomized controlled study. *Ann Surg*, 246(1):31-5, 2007
7. Windberger UB, Auer R, Keplinger F, Langle F, Heinze G, Schindl M, Losert UM. The role of intra-abdominal pressure on splanchnic and pulmonary hemodynamic and metabolic changes during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc*. 49(1):84-91, Jan 1999.
8. M. Sare, D. Hamamcı, I. Yılmaz, M. Birincioğlu, B. B. Menten, M. Özmen, Ö. Yesilada Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. *Surg Endosc*. 16: 188-192, 2002.
9. Yesildaglar N, Koninckx PR. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod*. 15(3):687-91, 2000.

10. Hasson HM, Galanopoulos C, Langerman A. Ischemic necrosis of small bowel following laparoscopic surgery. *JLS*. 8(2):159-63, 2004.
11. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS. Renal effects of CO₂ insufflation: Oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. *Urology*. 43, 1994.
12. Polat C, Aktepe O, Akbulut G, Yılmaz S, Arıkan Y, Dilek O, Gökçe Ö. The effects of Increased Intra-Abdominal Pressure on Bacterial Translocation. *Yonsei Medical Journal*. Vol. 44, No. 2, pp. 259-264, 2003.
13. Souza AMB, Wang CC, Chu CY, Jones CMB, Haines CJ, Rogers MS. In vitro exposure to carbon dioxide induces oxidative stress in human peritoneal mesothelial cells: *Hum. Reprod. Advance Access Published April 22, 2004*.
14. Dayanç M. Güncel Çocuk Ürolojisi Bölüm 17
15. Önen A, Çocuk Cerrahisi ve çocuk Ürolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri, 1. baskı, 477-1. paragraf, İstanbul, 2006.
16. Hopkins HH: Optical principles of the endoscope, in Berci G(ed): *Endoscopy*. New York: Appleton –Century-Crofts, 1976, p 3
17. Katzir A: Optical fibers in medicine. *Sci Am* 260:120, 1989.
18. BI: A personal history of the fiberoptic. *Gastroenterology* 76:864, 1979
19. Veritas TF: Coelioscopy: A synthesis of Georg Kelling's work with insufflation, endoscopy, and lufttamponade, in Litynski GS(ed): *High lights in the History of Laparoscopy*. Frankfurt/Main: Brbara Bernert Verlag 1996, p3.
20. Smith LE, Gordon PH. Laparoscopic colon and rectal surgery. In Gordon PH, Nivatvongs Seds. *Principles and Practise of Surgery for the Colon, Rectum and Anus* 2nd ed. St. Louise, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc. ;1337-1379, 1999
21. Szabo Z, Huter J, Berci G et al. Analysis of surgical movements during suturing in laparoscopy. *End Surg* 2:55-61, 1994. (cb 42)
22. Holcomb GW III, Naffis D. Laparoscopic cholecystectomy in infants and children: modification and cost analysis. *J Pediatr surg* 29:90, 1994a (cb 19)
23. Lam CM, Murray FE, Cuschieri A. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy in Scotland. *Gut*;38:282-284, 1996
24. Broderick TJ, Harnett BM, Doarn CR, Rodas EB, Merrell RC, Real-time internet connections: implications for surgical decision making in laparoscopy. *Ann Surg*;234:165-171, 2001

25. Humprey G, Najmaldin A, Modification of Hasson's technique in pediatric laparoscopy. *Br J Surg* 81:1391, 1994. (cb 21)
26. Harman PK, Kron IL, McLachlin HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 196: 594, 1982.
27. Grottkau E. B, Epps H. R, Di Scala C. Compartment syndrome in children and adolescents. *Journal of Pediatric Surgery* (2005) 40, 678-682
28. Iwanaka T, Uchida H, Kawashima H, Nishi A, Kudou S, Saitama S. R. Complications of Laparoscopic Surgery in Neonates and Small Infants. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 39, No 12 (December), 2004: pp1838-1841
29. Bozkurt P, Kaya G, Altıntaş F, Yeker Y, Hacibekiroğlu M, Emir H, Sarımurat N, Tekant G, Erdoğan E. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. *Anaesthesia*, 2000, 55, pages 5-9
30. Kaya Y, Çoşkun T, Demir MA, Var A, Özsoy Y, Aydemir EO. Abdominal Insufflation-Deflation Injury in Small Intestine in Rabbits. *Eur J Surg* 2002, 168: 410-417.
31. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I, Haglund U. Hemodynamic changes in the inferior caval vein during pneumoperitoneum: An experimental study in pigs. *Surg Endosc* 11: 431-437, 1997.
32. Adachi Y, Shiraishi N, Kitanos. Modern treatment of early gastric cancer:review of the Japanese experience. *Dig urg*;19:333-339, 2002
33. Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, ve ark. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg*;235:713-720, 2002
34. Fisher BL, Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg*;184:9-16, 2002
35. Ivatury RR, Simon RJ, Stahl WM. A critical evaluation of laparoscopy in penetrating abdominal trauma. *J Trauma*;34:822-828, 1993
36. Mala Trombosit, Edwin B, Gladhaug INR ve ark. A comparative study of the short term outcome following open and laparoscopic liver resection of colorectal metastases. *Surg Endosc*;16:1059-1063, 2002
37. Gigot JF, Glineur D, Santiago Azagra J, ve ark. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors:preliminary results of a multicenter European study. *Ann Surg*;236:90-97, 2002

38. Smith RS, Fry WR, et al: Gasless laparoscopy and conventional instruments: The next phase of minimally-invasive surgery. *Arch Surg* 128:1102, 1993.
39. Andrus CH, Wittgen CM, Naunheim KS, Anesthetic and physiologic changes during laparoscopy and thoracostomy: the surgeon's view. *Semin Laparosc Surg* 1994;1:228-240.
40. Wolf JS, Stoller ML, The physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J Urol* 1994;152:294-302
41. Litynski GS: Highlights in the history of laparoscopy. Frankfurt am main, Germany: Barbara Bernet, Verlag, 1996, p 78.
42. El Minawi MF, Wahbi O, Bagouri IS, Shawari M, El-Mallah SY, Physiologic changes during CO₂ and N₂O pneumoperitoneum in diagnostic laparoscopy: a comparative study. *J Reprod Med* 1981;26:338-346
43. Sharp JR, Pierson WP, Brady CE, Comparison of CO₂ and N₂O induced discomfort during peritoneoscopy under local anesthesia, *Gastroenterology* 1982;82:453-456
44. Minoli G, Terruzzi V, Spinzi GC, Benvenuti C, Rossini A, The influence of carbon dioxide and nitrous oxide on pain during laparoscopy: a double blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1982;3:173-175
45. Hunter JG, Staheli J, et al: Nitrous oxide pneumoperitoneum revisited: Is there a risk of combustion? *Surg Endosc* 9:501, 1995.
46. Sogge MR, Goldner FH, Butler ML. Pain response comparison between carbon dioxide and nitrous oxide in peritoneoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 1980;26:78.
47. Bentes de Souza AM, Rogers MS, Wang CC, Yuen PM, Ng PS. Comparison of peritoneal oxidative stress during laparoscopy and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 10(1): 65-74, 2003.
48. Bentes de Souza AM, Wang CC, Chu CY, Briton-Jones CM, Haines CJ, Rogers MS. In vitro exposure to carbon dioxide induces oxidative stress in human peritoneal mesothelial cells. *Hum Reprod.* 19(6): 1281-6, 2004.
49. Carol E. H. Scott-Conner, *The Sages Manual, Fundamentals of Laparoscopy and GI Endoscopy*, Spring Inc. , 37-45, USA, 1998
50. Cunningham AJ, Turner J. et al: Transoesophageal echocardiography assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 70:621, 1993.
51. Harris MNE, Plantevin OM. Crowther A, et al: Cardiac arrhythmias during anaesthesia for laparoscopy, *Br Anaesth* 56:1213, 1984.

52. Borten M, Friedman EA: Choice of anesthesia. In *Laparoscopic Complications: Prevention and Management*, Toronto BC Decker, 1986, p173.
53. Jorgenson JO, Hanel K, Lalak NJ, et al: Tromboembolic complications of laparoscopic cholecystomy (Letter). *Br Med J* 306:518, 1993.
54. Ho HS Wolfe BM: The physiology and immunology of endosurgery, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): *Endosurgery*. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 163.
55. Sackier JM, Nibhanupudy B: The pneumoperitoneum-physiology and complications, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): *Endosurgery*. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 155.
56. Ostman PL, Pantle-Fisher FH, Fanre EA, et al: Circulatory collapse during laparoscopy. *J Clin Anesth* 2:129, 1990.
57. Schmandra TC, Mierdl S, Bauer Hiperkoagülabil ve ark. Transoesophageal echocardiography shows high risk of gas embolism during laparoscopic hepatic resection under carbon dioxide pneumoperitoneum. *Br J Surg* ;89:870-876, 2002
58. Önen A, Çocuk Cerrahisi ve çocuk Ürolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri, 1. baskı, 477-2. paragraf, İstanbul, 2006.
59. Carmichael DE: Laparoscopy Cardiac Considerations. *Fertil Steril* 22:69-70, 1971 (cb 5)
60. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, et al: Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 30:249, 1981.
61. McMahan AJ, Baxter N, Kenny G et al: Ventilatory and blood gas changes during laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Surg* 80:1252-1254, 1993 (cb 24)
62. Ozawa A, Konishi F, Nagai H, et al: Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy. *Surg Today* 30:107, 2000.
63. Burpee SE, Kurian M, Murakeme Y; et al: The metabolic and immune response to Laparoscopic versus open liver resection. *Surg edosc* 16:899, 2002.
64. Vogt DM, Goldstein L, Hirvela ER. Complications of CO₂ pneumoperitoneum. In :Tsoi EKM, Organ CH Jr. , eds. *Abdominal Access in Open and Laparoscopic Surgery*. New York:Wiley-Leiss, 1996;75-98
65. Angelini L, Lirici MM, Papaspyropoulos V, et al. Combination of subcutaneous badominal wall retraction and optical trocar to minimize pneumoperitoneum-related

- effects and needle and trocar injuries in Laparoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1997;11:1006-1009
66. Alijani A, Cuschieri A: Abdominal wall lift systems in laparoscopic surgery: Gasless and low-pressure systems. *Semin Laparosc Surg* 8:53, 2001.
 67. Gazayerli MM. The Gazayerli endoscopic retractor model I. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1:98-100
 68. Kitano S, Tomikawa M, Iso Y, et al. A safe and simple method to maintain a clear field of vision during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1992;6:197-8
 69. Banting S, Shimi S, Velpen GV, et al. Abdominal wall lift:low pressure pneumoperitoneum laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1993;7:57-59
 70. Nagai H, Subcutaneous lift system (SCLS)for laparoscopic surgery. In:Tsoi EKM, Organ CH Jr. , eds. *Abdominal Access in Open and Laparoscopic Surgery.* New York:Wiley-Leiss 1996;99-128
 71. Nagai H, Inaba Trombosit, Kamiya S, et al. An new method of laparoscopic cholecystectomy:an abdominal wall lifting technique without pneumoperitoneum. *Surg Laparoscopic Endosc* 1991;1:126
 72. Tsoi EKM, Organ CH Jr. , eds. *Abdominal Access in Open and Laparoscopic Surgery.* New York: Wiley-Leiss1996
 73. Chin AK, Eaton J, Tsoi EKM, et al. Gasless laparoscopy using a planar lifting technique. *J Am Coll Surg* 1994;178:401-403
 74. [www.steteskop.net/ders notlari / Oyguclu İ.H](http://www.steteskop.net/ders_notlari/Oyguclu_I.H)
 75. Gazilerli, S,Temel histoloji. 17,46-51
 76. Nakamura T, Vollmar B, Winning J, Ueda M, Menger MD, Schäfers HJ. Heparin and the nonanticoagulant N-acetyl heparin attenuate capillary no-reflow after normothermic ischemia of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; Oct;72(4):1183-8.
 77. Goldman G, Welbourn R, Klausner JM, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D. Mast cells and leukotrienes mediate neutrophil sequestration and lung edema after remote ischemia in rodents. *Surgery* 1992;112:578-86.
 78. Groeneveld AB, Raijmakers PG, Rauwerda JA, Hack CE. The inflammatory response to vascular surgery-associated ischaemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:351-9.
 79. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemiainduced lung injury. *Surgery* 1989;105(2): 192-9.

80. Kyriakides C, Austen WG Jr, Wang Y, Favuzza J, Moore FD Jr, Hechtman HB. Neutrophil mediated remote organ injury after lower torso ischemia and reperfusion is selectin and complement dependent. *J Trauma* 2000;48:32-8.
81. Zimon IN, Mavlianova NA: Respiratory disorders in patients with acute arterial occlusion of legs and ischemic syndrome. *Khirurgiia* 1997;16-8.
82. McGuire, Liu P, Jaeschke H. Neutrophil-included lung damage after hepatic ischemia and endotoxemia. *Free Radic Biol Med* 1996;20: 189-97.
83. Punch J, Rees R, Cashmer B. Acute lung injury following reperfusion ischemia in the hind limbs of rats. *J Trauma* 1991; 31: 760-5.
84. Champe P. C. *Biokimya, Nobel Kitapevi, Ankara, Sayfa 95, 1997*
85. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Celi Cardiol* 1973;5:395-407
86. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanism of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiöl Celi Physiol* 2002;282:C227-C241
87. Hensley K, Robinson KA, Gabbita P, Salsman S, Floyd R. Reactive oxygen species, celi signaling, and celi injury. *Free Radical Biol Med* 2000;28:1456-1462
88. Taşcı İ, Yavuz N, Caner M, Göksel S, Yılmaz O, Vardar M, Sertel İ. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Dimetilsulfoksit ve Desferoksaminin Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 9: 67-73, 1995.
89. Abeş M, Sarihan H, Değer O, Uydu HA. The Effect ATP-MgCl₂ on Prevention of Reperfusion Injury After Unilateral Testikuler Torsion. *Eur J Peditr Surg*, 11 255-258, 2001.
90. Erden M. Serbest Radikaller. *Temel Klinik Tıp Bilimleri*, 12: 201-207, 1992
91. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Reperfusion İnjury After Detorsion of Unilateral Testicular Torsion. *Urol Res*. 21: 395-399, 1993.
92. Dormandy TL. An Approach to Free Radicals. *The Lancet*. 29: 1010-1014, 1983.
93. Sarpkaya AÖ. Deneysel Olarak Böbrek İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Tavşanlarda ATP-MgCl₂'nin Lipid Peroksidasyonuna Etkisi ve Tedavi Değerinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Sayfa 1-2, 1996.*
94. Mihara M, Uchiyama M. Determination Malondialdehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test. *Analytical Biochemistry* 86: 271-278, 1978.

95. Bernay F, Özçelik B, Kılıç K, Kandemir B, Gürses N. Deneysel Testis Torsiyonunda Reperfüzyon Sendromunun Yeri ve Allopurinol ile Önlenbilirliği. *OMUTıp Dergisi*. (2): 157-161, 1991.
96. Pul N. Deneysel Olarak Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Ratlarda Verapamilin Tedavi Değerinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*. Trabzon, Sayfa 3-11, 1992.
97. Akyazıcı R. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Ratlarda Reperfüzyon Döneminde Verilen ATP-MgCl₂'nin Tedavi Değerinin Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*. Trabzon, Sayfa 1-9, 1996.
98. Hsu K, Wang D, Wu SY, Shen CY, Chen HI. Ischemia-reperfuzyon lung injury attanuated by in rats. *American Physiological Society*. 76(2) 545-552, 1994.
99. DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of Xanthine Dehydrogenase to Oxidase in İschemic Rat İntestine: A Revolution. *Am J Physiol*. 254(17): 6768-6774, 1978.
100. Demols A, Leatham J, Quartinmont E, et all. N-Acetylcysteine Decreases Severity of Acute Pancreatitis in Mice. *Pancreas* vol: 20, No: 2, pp 161-169, 1998.
101. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004;61:461-470
102. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-456
103. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stres in rat tissues. *Pharmacol Res* 1998;38:297-303
104. Altuntaş I, Delibaş N, Doğuç DK, Ozmen S, Gültekin F. Role of reactive oxygen specie in orğanophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicol in vitro* 2003;17:153-157
105. Şener G, Tosun O, Şehirli AÖ, Kaçmaz A, Arbak S, Ersoy Y, Ayanoğlu-Dülger G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sciences* 2003;72:2707-2718
106. Pantke U, Volk T, Schmutzler M, Kox WJ, Site N, Grune T. Oxidized proteins as a marker of oxidative stres during coronary heart surgery. *Free Radical Biol Med* 1999;27:1080-1086

107. Telci L., Esen F., Akcora D., Erden T., Canbolat A.T., Akpir K.: Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth*, 2002, 89: 594–598.
108. Fawcet W.J., Haxby E.J., Male D.A.: Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*, 1999, 83:302-320.
109. Dube L., Granry J.C.: The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth*, 2003, 50(7):732-746.
110. James M.F.M.: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg*, 1992, 74: 129-136.
111. Spivey, W.H., Skobeloff, E.M., and Levin, R.M., Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. *Ann Emerg Med*, 1990. 19(10): p. 1107-12.
112. Rolla, G., Bucca, C., Bugiani, M., et al., Reduction of histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatic subjects. *Allergy*, 1987. 42(3): p. 186-8.
113. Malik, S., O'Reilly, J., and Sudlow, M.F., Effects of sub-lingual nifedipine on inhaled histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in atopic subjects. *Thorax*, 1982. 32: p. 230.
114. Dhingra, S., Solven, F., Wilson, A., et al., Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis*, 1984. 129(3): p. 497-8.
115. Yıldız H.: Magnezyum'un Anesteziye Kullanımı. *Ankara Üniv. Tıp Dergisi*, 2006, 38: 29-32.
116. Choi J.C., Yoon K.B., Um D.J., Kim C., Kim J.S., Lee S.G.: Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N2O anesthesia. *Anesthesiology*, 2002, 97:1137-1141.
117. Montazeri K., Fallah M.: A Dose – Response Study of Magnesium Sulfate in Suppressing Cardiovascular Responses to Laryngoscopy & Endotracheal Intubation. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2005, 10(2): 82-86.
118. Kara H., Şahin N., Uluşan V., Aydoğdu T.: Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol*, 2002,19:52-56.
119. Tekinbaş C., H.Ulusoy, E. Yulug, A.Alver, M.Muharrem Erol, E.Yenilmez, Ş.Geze, M.Topbaş, “ One- lung Ventilation: For How Long,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134(2), 405-10 (2007)

120. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.)
121. Yagi, K. : Assay of blood plasma or serum. *Methods of Enzymology*, 109:328-331, 1984
122. Hsu K, Wang D, Wu SY, Shen CY, Chen HI. Ischemia-reperfuzyon lung injury attanuated by in rats. *American Physiological Society*. 76(2) 545-552, 1994.
123. DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of Xanthine Dehydrogenase to Oxidase in İschemic Rat İntestine: A Revolution. *Am J Physiol*. 254(17): 6768-6774, 1978.
124. Demols A, Leatham J, Quartinmont E, et all. N-Acetylcysteine Decreases Severity of Acute Pancreatitis in Mice. *Pancreas* vol: 20, No: 2, pp 161-169, 1998.
125. Becker LB. Ne w concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004;61:461-470
126. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-456
127. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stres in rat tissues. *Pharmacol Res* 1998;38:297-303
128. M. K. Sinha, D. Roy, D. C. Gaze, P. O. Collinson, and C. Kaski, "Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the earlydiagnosis of acute coronary syndromes," *Emergency Medicine Journal*,2004; 21: 29-34.
129. M. K. Sinha, D. C. Gaze, J. R. Tippins, P. O. Collinson, and J. C. Kaski, "Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronaryintervention," *Circulation*,2003 ; 107: 19:2403-2405,
130. Erturk E, Cekic B, Geze S, Kosucu M, Coskun I, Eroglu A, Ulusoy H, Mentese A, Karahan C, Kerimoglu S Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Apr;26(4):279-84.
131. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. Aninsight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001;268:42-47.

132. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modifiedalbumin. *Heart* 2006;92:113–114.
133. Aran T, Unsal MA, Guven S, Kart C, Cetin EC, Alver A. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces systemic oxidative stress: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Dec 3. [Epub ahead of print]
134. Petros Ypsilantis, Ioannis Tentes, Konstantinos Anagnostopoulos, Alexandros Kortsaris, Constantinos Simopoulos- Mesna protects splanchnic organs from oxidative stress induced by pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2009;23:583–589
135. Kontoulis TM, Pissas DG, Pavlidis TE, Pissas GG, Lalountas MA, Koliakos G, Topouridou K, Sakantamis AK. *J Surg Res. The Oxidative Effect of Prolonged CO(2) Pneumoperitoneum A Comparative Study in Rats.* 2011 Oct 12
136. M. Sare, D. Hamamcı, I. Yılmaz, M. Birincioğlu, B. B. Menten, M. Özmen, Ö. Yesilada Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues O . *Yesilada2Surg Endosc* (2002) 16: 188–192
137. Nickkholgh A., Barro-Bejarano M., Liang R., Zorn M., Mehrabi A., Gebhard M., Buchler M.W., Gutt C.N, Schemmer P. Signs of reperfusion injury following CO₂ pneumoperitoneum:an in vivo microscopy study
138. Akbulut G, Polat C, Aktepe F, Yılmaz S, Kahraman A, Serteser M, Gökçe C, Gökçe O. *Surg Endosc. The oxidative effect of prolonged CO₂ pneumoperitoneum on renal tissue of rats.* 2004 Sep;18(9):1384-8. Epub 2004 Jun 29
139. Çay A., İmamoğlu M., Mesut A. U, Sevim A., Alver A., Akyol A., Sarihan H., Does Anti-Oxidant Prophylaxis with Melatonin Prevent AdverseOutcomes Related to Increased Oxidative Stress Caused by Laparoscopy in Experimental Rat Model?
140. Dinçkan A., Sahin E., Oğus M., Emek K., Gümüşlü S. The effect of pentoxifylline on oxidative stress in CO₂ Pneumoperitoneum *Surg Endosc* (2009)23:534-538
141. Karapolat S., Gezer S., Yildirim Ü.,Dumlu T., Karapolat B., Özaydin İ., Yasar, Iskender M.A., Kandis H., Saritas A. Prevention of Pulmonary Complications of Pneumoperitoneum in Rats *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2011, 6:14
142. James M.F.M.: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg*,1992, 74: 129-136.
143. T Hirata; T Fukuse; S Ishikawa; R Miyahara; H WadaAddition of ATP and MgCl₂ to the preservation solution attenuates lung reperfusion injury following cold ischemia.*Respiration; international review of thoracic diseases* 2001;68(3):292-8.

144. J Lin;S Chung;M Lin;F Cheng Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique.Life sciences 71(2002)803-811
145. K Miyoshi, M Taniguchi, S Seki,and S Mochizuki; Effects of Magnesium and its Mechanism on the Incidenceof Reperfusion Arrhythmias Following Severe Ischemia inIsolated Rat Hearts .Cardiovascular Drugs and Therapy 2000;14:625–633
146. M. Bazargan, M. Faghıhı, M. Chitsaz; Importance of Timing of Magnesium Administration in the Isolated Ischemic-Reperfused Rat Heart: Role of KATP Channels. *Physiol. Res.* 57: 839-846, 2008
147. J TC Tzen,T Jinn, Y Chen; Magnesium lithospermate B possesses inhibitory activity on Na^+,K^+ -ATPase and neuroprotective effects against ischemic stroke . *Acta Pharmacologica Sinica* 2007 MAY;28(5):609-615