

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPİK CERRAHİ ESNASINDA OLUŞAN İNTRAABDOMİNAL BASINÇ**  
**(İAB) ARTIŞININ UTERUS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Barış Vurallı**

Trabzon - 2009

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPİK CERRAHİ ESNASINDA OLUŞAN İNTRAABDOMİNAL BASINÇ  
(İAB) ARTIŞININ UTERUS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Barış Vurallı**

Tez Danışmanı

**Doç. Dr. Mesut A. ÜNSAL**

Trabzon - 2009

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Hasan BOZKAYA'ya, asistanlık eğitimim süresince emeği geçen Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet OSMANAĞAOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Süleyman GÜVEN'e, Öğretim Görevlisi Dr. Turhan ARAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında destek olan Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, Farmakoloji A.B.D' dan Yrd. Doç. Dr. Mine KADIOĞLU DUMAN ve Araştırma Görevlisi Dr. Efnan Muci'ye, Histoloji A.B.D'dan Doç.Dr. Esin Yuluğ'a, Biyokimya A.B.D'dan Araştırma Görevlisi Dr. Sevil CENGİZ ÖZTÜRK'e ve Halk Sağlığı A.B.D'dan Doç. Dr. Murat TOPBAŐ' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması yanı sıra, her zaman bilgi tecrübe, desteğiyle yanımda olduğunu bildiğim değerli hocam Doç. Dr. A. Mesut ÜNSAL'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr.BariŐ VURALLI  
Trabzon-2009



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Laparoskopi	3
2.1.1. Laparoskopinin Tarihcesi	5
2.1.2. Laparoskopinin Endikasyonları	5
2.1.2.1. Diagnostik Laparoskopi	5
2.1.2.2. Operatif Laparoskopi	5
2.1.3. Laparoskopinin Kontrendikasyonları	6
2.1.4. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Üstünlüğü	6
2.1.5. Laparoskopinin dezavantajları	7
2.1.6. Laparoskopik Cerrahi Tekniği ve Pnömooperitonun Oluşturulması	8
2.1.7. Laparoskopik Tekniğin Komplikasyonları	10
2.2. Pnömooperiton	12
2.2.1. Pnömooperitonun Fizyolojisi ve İdeal İnsüflasyon Ajanının Aranan Özellikleri	12
2.2.2. Pnömooperitonun Farklı Sistemlere Etkileri	13

2.2.2.1.	Pnömoperitonun Splanknik Organlara Etkileri	14
2.2.2.2.	Pnömoperitonun Kardiyovasküler Sisteme etkileri	16
2.2.2.3.	Pnömoperitonun Solunum Sistemine Etkileri	17
2.2.3.	Pnömoperitonun Sistemik Etkileri	18
2.3.	İskemi –Reperfüzyon Hasarının Mekanizması	18
2.4.	Uterusun Kanlanması	19
2.5.	Miyometriyumun Kasılması	20
2.6	Laser Doppler Flowmetrisi	21
3.	MATERYAL VE METOD	22
3.1.	Ratlarda Cerrahinin Gerçekleştirilmesi	23
3.1.1.	Östrus Hazırlanması	23
3.1.2.	Anestezi ve Cerrahi Hazırlık	23
3.1.3.	Operasyon ve Kateter Yerleştirilmesi	23
3.1.4.	Pnömoperiton Oluşturulması	25
3.1.5.	Monitorizasyon	25
3.1.6.	Çalışılacak Dokuların Elde Edilmesi	25
3.1.6.1.	İzole Organ Çalışması	25
3.1.6.2.	Histopatolojik ve Biyokimyasal Çalışmalar	26
3.1.7.	Ratların Deney Sonrası Durumları	26
3.2.	Uterus Perfüzyonunun Monitörizasyon	26
3.3.	Histopatolojik Değerlendirme	26
3.4.	Uterus Dokusunda Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi	28
3.5.	Uterus Dokusunda İzole Organ Banyosu Çalışılması	30
3.6.	İstatistiksel Analiz	30
4.	BULGULAR	31
4.1.	Doku Perfüzyon Sonuçları ve İstatistiksel Analizi	31
4.2.	Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi	32
4.3.	Histopatolojik Değerlendirme	33

4.4	KCI' ye bağlı kasılma yanıtlarının değerlendirilmesi	36
5.	TARTIŞMA	37
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
7.	ÖZET	43
8.	SUMMARY	44
9.	KAYNAKLAR	45

**KISALTMALAR**

<b>ADP</b>	Adenozin difosfat
<b>AMP</b>	Adenozin monofosfat
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit
<b>İAB</b>	İntraabdominal basınç
<b>KCL</b>	Potasyum Klorür
<b>LDF</b>	Laser Doppler Flowmetri
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>MHZ</b>	Miyozin hafif zinciri
<b>MHZK</b>	Miyozin hafif zincir kinaz
<b>NMPI</b>	N-metil-2-fenilindol
<b>SOR</b>	Serbest oksijen radikalleri





## 1. GİRİŞ

Günümüzde laparoskopi hem tanı hem de tedavi amacıyla her yaş grubunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceleri açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olarak kabul görmüştür. Kullanımının artması ile laparoskopik cerrahi üzerine yapılan gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda laparoskopi için oluşturulan pnömoperitonyumun, özellikle karın içi organların venöz dönüş rezistansını arttırarak bu organlarda hipoperfüzyona neden olabildiği gerek ortaya konulmuştur (1, 2).

Laparoskopik ameliyatların gerçekleştirilmesinde en önemli basamak uygun bir pnömoperitonyum sağlanmasıdır. Pnömoperitonyum sonucu intraabdominal basınç'ta (İAB) ortaya çıkan artış ve karbondioksitin peritoniyal yüzeylerden emilmesi sonucu istenmeyen bazı sistemik etkiler ortaya çıkmaktadır. Pnömoperitonyumun karın içinde oluşturduğu mekanik bası sonucunda; sistemik vasküler rezistansta, ortalama kan basıncında, serebral kan akımında ve intrakranial basınçta artış oluşurken; renal ve portal kan akımında ve akciğer kompliyansında azalma ortaya çıkmaktadır. İAB artışının solunum fonksiyonları üzerine yarattığı olumsuzluklar ile birlikte karbondioksitin peritoniyal yüzeylerden emilmesi sonucu belirgin hiperkapni ve asidoz oluşabilmektedir. Hiperkapni ise myokardial kontraktileteyi baskılamakta ve aritmi eşiğini düşürmektedir (3, 4, 5, 6).

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 (4, 7, 8). Yine yapılan çalışmalar açıkça göstermiştir ki İAB artışının mikro ve makro sirkülasyondaki etkisi, İAB'ın derecesiyle orantılıdır (9, 10). Pnömoperitonyum esnasında oluşan bu hipoperfüzyon, karın içi organlarda iskemiye yol açar. Takiben, pnömoperitonyumun abdominal desuflasyon ile sona erdirilmesi sonucu iskemik kalmış olan organlarda reperfüzyon sağlanır. Bu reperfüzyon periyodu esnasında iskemik dokulardan salınan önemli doku mediyatörleri aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Sonuçta, laparoskopik girişimler organ ve dokularda iskemi-reperfüzyon yaralanması modeline neden olabilmektedir (2, 11).

Bu durumda en güvenilir belirleyici kriter, oluşabilecek oksidatif stres ve onunla ilişkili istenmeyen doku hasarlanmasının göstergesi olarak laparoscopi süresince monitörize edilebilecek bir parametrenin belirlenmesidir. Bizler alışmamızda uterusu hedef alarak bahsi geçen hipoperfüzyon-iskemi-reperfüzyon sürecinden bu önemli organın nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla pnömoperiton oluşturularak uterusun Lazer Doppler tekniği ile mikrovasküler perfüzyonun değerlendirilmesi, uterustan alınacak doku örneklerinden oksidatif stres markırları, oluşacak endometriyal doku hasarının histopatolojik değerlendirilmesi ve uterin kontraksiyonlar üzerindeki etkisi olup olmadığının tespit edilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Laparoskopi

#### 2.1.1. Laparoskopinin Tarihçesi

Günümüzün modern yaklaşımı olan laparoskopik cerrahi çok kısa sayılabilecek bir zaman önce popüler hale gelmekle birlikte, tarihçesi çok eski çağlara kadar uzanmaktadır. Vücut boşluklarının direk gözlenmesi fikri neredeyse tıp tarihi kadar eskidir (12). Tarihteki ilk endoskopik girişim Hipokrat'ın özel bir spekulum ile rektum ve vaginayı incelemesi olarak kabul edilmektedir (13).

Philip Bozzini 1805'te basit bir tüp ve mum ışığı ile üretra içini gözlemleyerek ilk kez endoskopiye kullanmıştır (13). Histeroskopi ise ilk jinekolojik endoskopi girişimidir. 1989'da İrlanda'dan Pantaleoni düzensiz vajinal kanaması olan bir hastada sistoskop kullanarak endometriyal polibi tanımlamıştır. Ancak uterusun distansiyonunda yaşanan güçlükler, histeroskopinin gelişiminde uzun yıllar boyunca önemli bir engel olarak kalmıştır.

Modern anlamda ilk laparoskopi deneysel olarak köpekler üzerinde Kelling tarafından 1902 yılında yapılmıştır (14). Kelling endoskopu yerleştirmeden önce köpeklerin karın boşluğunu bir ponksiyon iğnesi ile filtre edilmiş hava vererek şişirmiş ve bu sayede barsakların uzaklaşmasını sağlayarak görüntüde dramatik bir iyileşme elde ederken, aynı zamanda karın içindeki organların zedelenme olasılığını azaltmıştır. 1910 yılında İsveçli cerrah Jacobeus ilk kez insanda peritoniyal boşluğu gözlemiş ve bu işleme laparoskopi adını vermiştir (14). Jacobeus kendi tasarladığı özel trokar yardımıyla karında asit bulunan 17 hastada laparoskopi gerçekleştirmiştir. 1933 yılında Alman cerrah Fervers bilinen ilk terapötik laparoskopiyi gerçekleştirmiştir (15).

Fervers oksijen ile şişirdiği karın boşluğu içinde elektrik akımı kullanarak adhezyolizis yapmıştır. Karın boşluğu içinde elektrik akımı verilirken, oksijen nedeniyle kıvılcımlar oluşması ve en sonunda bir hastasında şiddetli bir patlama gerçekleşmesi sonrası ise pnömoperiton amacıyla oksijen kullanımına son vermiş, bunun yerine filtre edilmiş hava kullanılmasını önermiştir. İnsüflasyon amacıyla hava, oksijen, nitrojen gibi değişik gazlar kullanılmıştır. Zollikofer 1924 yılında günümüzde de kullanılan karbondioksiti ilk kez öneren araştırmacıdır (15). Pnömooperiton oluşturmanın önemli bir riskide insüflasyon iğnesi yerleştirilirken organların zarar görmesi olasılığıdır. Macar Veress'in 1938 yılında tüberküloz tedavisinde karından asit aspire etmek için geliştirdiği atravmatik uçlu iğne, günümüzde hala daha pnömoperiton için en çok tercih edilen enstrümandır (16).

Modern laparoskopinin jinekoloji alanına girişi. 1936 yılında Hope'un bir hastada ektopik gebelik tanısı koyarken bu yeni tekniği kullanması ile başlamıştır. Bunu birkaç farklı araştırmacının birbirinden bağımsız olarak laparoskopiyi tüp ligasyonunda kullanmaları izlemiş ve daha sonra teknik ve ekipmandaki gelişim ivme kazanmıştır. Raoul Palmer infertilite muayenelerinde laparoskopiyi rutin olarak kullanmaya başlamış, işlem sırasında hastayı Trandelenburg pozisyonuna getirerek barsakların işlem sahasından uzaklaşmasını sağlayan ilk cerrah olmuştur. Bu sayede önemli bir sorun çözülmüştür. Palmer aynı zamanda laparoskopi uygulanan bir hastada karın içi basıncının önemine dikkat çeken ilk cerrahdır (14).

20. yüzyılın ikinci yarısı, ışık ve mercek sistemlerinin gelişim kaydettiği dönemlerdir. 1952 yılında ışığın saydam bir madde ile taşınması sayesinde, ışık kaynağı endoskobun ucundan kaldırılmış ve oluşan ısı nedeniyle dokuların zarar görmesi engellenebilmiştir. Takip eden dönemde fiber optik kablolar ışığı taşımak için kullanılmış, 1963 yılında ilk kez başka bir kaynaktan elde edilen ışık hüzmeleri, fiber optik kablolar ile taşınabilmiştir (17). 1979-1982 yıllarında lazer uygulamaya girmiştir. Bu aşamada en büyük adım karın içi basıncını ve verilen hava miktarını monitörize eden otomatik hava pompası cihazını ve bazı daha güvenli insüflasyon iğne ve aletlerini geliştiren Alman jinekolog Kurt Semm'in öncü çalışmaları sonucunda atılmıştır (17).

1971 yılında bipolar koagülasyonun icadı, laparoskopik cerrahide devrim olarak kabul edilmektedir. Bipolar koagülasyon güvenliği arttırırken, cerrahların ufkunu

genişletmiştir. Yine Semm ve ekibi tarafından geliştirilen sütün materyal ve teknikleri ile doku morselatörü, laparotomi ile yapılan hemen hemen bütün cerrahi işlemlerin laparoskopik olarak da gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır.

Laparoskopi kısa zaman içinde jinekoloji alanında belirgin bir etki yaratmıştır. Yıllar içinde değişik durumlarda güvenli ve kesin tanı koydurucu olarak kullanılışı başlamıştır. Sterilizasyon için kullanılmaktan operatif bir ameliyat olarak kabul edilmesine geçişte biraz gecikme olduysa da 1980'lerden itibaren operatif laparoskopik uygulamalar tanımlanmıştır. Teknoloji ve kullanılan aletlerdeki gelişime ve cerrahi bilgilerin artması ile çeşitli jinekolojik sorunların tedavisinde başarılı laparoskopik tedaviler uygulama alanına girmişlerdir.

## **2.1.2 Laparoskopinin Endikasyonları**

### **2.1.2.1. Diagnostik Laparoskopi**

Akut ve kronik pelvik ağrıyla gelen hastanın araştırılmasında diagnostik laparoskopi önemli bir yer tutar. Ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, adneksial torsiyon ve diğer intrapelvik patolojilere laparoskopi kullanarak zamanında tanı konulabilir. Laparoskopi ile infertil hastalarda tubal ve peritoniyal faktörün araştırılması yapılabilir. Bazı Müller veya Wolf kanalı anomalilerinde ileri anatomik araştırma laparoskopi ile yapılır (18).

### **2.1.2.2. Operatif Laparoskopi**

Laparoskopi diagnostik olarak kullanımına ek olarak birçok cerrahi prosedüründe güvenle kullanılmasına olanak sağlar. Laparotomik insizyon ile yapılan işlem endikasyonları laparoskopi içinde geçerlidir. Yalnızca jinekolojik malignitelerin tanı ve tedavilerinde daha kısıtlı uygulama alanı olmasına rağmen; radikal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi gibi onkolojik uygulamalar laparoskopik olarak da yapılabilir (18).

### 2.1.3. Laparoskopinin Kontrendikasyonları

Günümüzde çoğu bening jinekolojik hastalığın laparoskopik cerrahi ile güvenilir ve başarılı bir şekilde ameliyat edilebilme şansı olmasına rağmen çoğu jinekolog laparotomiye tercih etmektedir. Bu tür basit laparoskopik ameliyatlara düzenli ve çok sayıda yapılması halinde cerrahi deneyim ve el becerisi kazanmak ve daha komplike olan major laparoskopik cerrahi girişimlerde bulunmak mümkündür. Cerrahın operasyonu gerçekleştirecek yeterli deneyime sahip olmaması laparoskopik cerrahinin mutlak kontrendikasyonlarının başında gelir. Şiddetli kalp ve solunum sistemi hastalıkları, büyük diafram hernileri, ileus ile birlikte olan jeneralize peritonit ve intestinal obstruksiyonlar jinekolojik laparoskopide mutlak kontrendikasyonlardır. Rölatif kontrendikasyonlar ise, geçirilmiş abdominal cerrahi, inflamatuvar barsak hastalıkları, aşırı obezite yada kaşeksi, intrauterin gebelik, büyük abdominal kitleler ve büyümüş ya da yer değiştirmiş abdominal organ varlığıdır (12, 19).

### 2.1.4. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Üstünlüğü

1980'lerden sonra laparoskopisi daha az postoperatif ağrı, daha iyi kozmetik sonuçlar ve daha kısa sürede ve komplikasyonsuz iyileşme açısından konvansiyonel açık cerrahiye göre yarattığı avantajlar nedeni ile hızla cerrahi pratiği içerisinde yer edinmiştir. Yapılan cerrahi işlemin büyüklüğü ile orantılı olarak postoperatif dönemde immün sistemde belirgin bir baskılanma ortaya çıkmaktadır (20).

Laparoskopik cerrahiyi 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, metabolik yanıtlar ve postoperatif dönemde immün baskılanma daha düşük düzeyde kalır (21).

Sonuçta strese karşı verilen yanıtın şiddeti ve analjeziklere duyulan gereksinimdeki azalma daha çabuk ve komplikasyonsuz iyileşmeye ve böylece gündelik hayata daha erken dönebilmeye fırsat verir.

Jinekolojik ameliyatlarda modern laparoskopik aletleri ile Retzius aralığı, Douglas boşluğu ve pelvik yan duvarlar gibi ulaşılması kısmen zor olan yerlerdeki anatomik yapı ve patolojilerin değerlendirilmesi daha kolay bir hale gelmiştir. Bu sayede derin pelvik endometriosis odaklarının eksizyonu, vajinal prolapsusda laparoskopik olarak paravajinal tamir ameliyatlarının yapılması mümkündür.

Laparoskopinin üstünlüğünü kısaca aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

1. Morbiditede azalma,
2. Doku iyileşmesinin daha hızlı olması,
3. Düşük metabolik ve endokrin stres.
4. Hastanede kalış süresinin azalması,
5. Günlük aktivitelere kısa sürede dönme,
6. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarda (brit) azalma.
7. Ameliyat sonrası ileusun daha kısa sürmesi

### **2.1.5. Laparoskopinin dezavantajları**

Derinlik hissinin olmaması, dokulara ancak uzun aletler aracılığıyla ulaşılabilmesi, sınırlı bir sürede emniyetli sütür atmanın zorluğu ve elle değerlendirme imkanının olmaması laparoskopinin önde gelen dezavantajları arasındadır (22). Laparoskopik cerrahi daha pahalı alet ve donanımlar gerektirmekte ve organların anatomik yapıları ve birbiri ile olan ilişkileri monooküler bir görüş ile değerlendirilmektedir. Bu cerrahi dezavantajlar göz önüne alınarak laparoskopinin cazibesine kapılmadan hasta için daha uygun olduğu düşünülen durumlarda açık cerrahi girişim uygulanmalıdır.

Ayrıca laparoskopi sırasında hastalar, anestezi riskine ek olarak, kör trokar girişi ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) insuflasyonuna maruz kalmaktadırlar. Buna bağlı oluşabilecek komplikasyonlara 'laparoskopi tekniğinin komplikasyonları' bölümünde değinilmiştir. (Bkz. Bölüm 2.1.7. )



### 2.1.6. Laparoskopik Cerrahi Tekniği ve Pnömooperitonun Oluşturulması

Laparoskopik cerrahi yapılacak hastaya preop yaklaşım, diğer abdominal açık cerrahi metotta olduğu gibidir. Hasta supin pozisyonda alınır, cerrahın bulunduğu tarafta hastanın kolu açık konumda değilde vücuda bitişik durmalıdır. Bunun sonucu cerrah daha rahat hareket edebilir. Litotomi pozisyonu, uterin kanül manipölasyonuna kolaylık sağlayacağı gibi vaginal girişimde olanak sağlar. Hastanın kalçası hafifçe masadan taşacak şekilde yerleştirilmesi de uterin manöplasyonunu kolaylaştırır. İnsüflasyon ve trokar insersiyonu hasta mesane ve midesi boş iken yapılmalıdır. Entübasyon sırasında mide gaz ile dolmuşsa nazogastrik tüp ile mide gazı alınmalıdır. Ameliyat öncesinde üretral katater ile mesane boşaltılmalıdır. Meme başı ile diz eklemine içerecek şekilde, hasta açık cerrahi girişime dönülebilecek şekilde uygun solusyonla genişçe boyanır ve hasta steril bir şekilde örtülür. Pnömooperiton umbilikulus ya da umbilikusun alt kenarından yapılan insizyondan Veress iğnesi ile girilmesi ile sağlanır. Bu esnada alt abdominal duvar yakalanıp kaldırılarak iğne sakrum boşluğuna doğru yönlendirilir. Obez hastalarda peritoniyal kaviteye girerken daha vertikal açı gerekir. Veress iğnesinin doğru yerde olduğunun kontrolü enjektör ile 2-3 ml serum fizyolojik verilip aspire edilmesi ile anlaşılır. Veress iğnesi doğru yerinde ise serum fizyolojiğin geriye gelmemesi gerekir. Enjektörün geri çekilmesi ile yalnızca gaz baloncuğu enjektörde izlenir. Eğer barsak içeriği veya kan aspire edilirse cerrah barsak veya damar yaralanmasını düşünmelidir. Yine 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. Iğnenin ucunun cilt altında veya preperitoniyal mesafede olması durumunda ön basınç yüksek olacağı için serum fizyolojiğin rahat akmadığı gözlenecektir. Bu durumda iğne tekrar sokulmalı veya açık teknik tercih edilmelidir.

Daha güvenilir olan açık laparoskopi tekniği Veress iğnesi ve trokarın kör insersiyonu ile ilgili komplikasyon riskinin azaltılması için 1971' de Hasson tarafından geliştirilmiştir. Umbilikustan yapılan ufak bir insizyon sonrası Allis klempleri ile faysa bulunur. Faysa kesildikten sonra peritona 1 cm'lik kesi yapılır. Özel kanül batına

yerleştirildikten sonra periton ve fasiyaya sütür konulur. Kanülden CO<sub>2</sub> verilerek pnömoperiton oluşturulduktan sonra laparoskop yerleştirilir (18).

Bu yöntem genellikle önceden abdominal cerrahi hikayesi olanlarda , gebelerde, çocuklarda ve abdominal duvar ile aort arası mesafenin yakın olduğu zayıf hastalarda kullanılmaktadır. Çünkü açık tekniğe göre uygulaması daha zahmetli, uygulanma süresi daha uzun ve pnömoperiton sağlanması daha zordur. Veress iğnesi ile uygulanan tekniğe göre en önemli avantajı ise büyük damar ve barsak yaralanması riskini önemli oranda azaltmasıdır.

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. Pnömoperitonun doğru oluşup oluşmadığı konusunda diğer ipuçları, karın perküsyonu ile gazın eşit dağıldığının izlenmesi ve karaciğer matitesinin kayboluşudur.

Karın 0.5-2 lt/dak hızla CO<sub>2</sub>'le şişirilir. Pnömoperiton oluşturulmasında hastaların volüm ve basınç ihtiyaçlarında hayli değişkenlikler izlenir. Kısa ve zayıf bir hasta daha az volüme (yaklaşık 1-2 lt) ihtiyaç duyarken obez hastalar abdominal kasları gevşek olmasından dolayı daha fazla volüme (3-6 lt) gereksinim duyarlar. Birçok cerrah, kanülleri periton boşluğuna sokmadan önce karın içi basınç 20mmHg oluncaya kadar insuflasyona devam etmektedir. Genellikle bu düzey, peritona yeterli karşı basınç oluşmasını sağlamakta trokarın yerleştirilmesini kolaylaştırmakta ve barsak, arka batın duvarı ve damar yaralanması riskini azaltmaktadır. Kanüller yerleştirildikten sonra karın içi basınç, hiperkarbi veya kalbe venöz kan dönüşünün azalmasına neden olmayan 10-12 mmHg düzeyine indirilmelidir (23).

Karın boşluğuna sokulan ilk alet her zaman kameraya bağlı optik olup, araştırılacak ilk şey ise trokar girişine bağlı bir kanama ya da organ yaralanması olup olmadığıdır. Karın boşluğunun ameliyathane ortamından daha sıcak olması nedeniyle içeriye sokulan optik ucu sıklıkla buğulanır. Bunu engellemek için optik ucuna sürülen buğu önleyici çözeltiler bulunsa da laparoskopun uç kısmının içeriye sokulmadan önce ısıtılması basit bir şekilde bu sorunu ortadan kaldırır.

Diğer trokarlar kamera ile sağlanan direkt görüş altında karın boşluğuna sokulur. Yapılacak olan ameliyata göre klasikleşmiş trokar giriş yerleri ve ameliyat masası

pozisyonları tarif edilmiştir. Bu yerlerin belirlenmesindeki temel mantık, aletlerin hedeflenen organa ulaşırken birbirleriyle çarpışmadan en ergonomik biçimde yerleştirilmesidir. Genel olarak aletlerin birbirlerine çok yakın olarak karına sokulması alet aksları arasındaki açığı daraltarak ‘kılıç dövüşü’denilen sorunu yaratır. Masaya verilen pozisyon ise hareketli periton içi organları, yerçekimi etkisinden yararlanarak, ameliyat alanından uzaklaştıracak şekilde ayarlanır.

### **2.1.7. Laparoskopik Tekniğin Komplikasyonları**

Laparoskopik cerrahi kendi başına cerrahi bir disiplin olup, diğer cerrahi tekniklerde olduğu gibi kendine has bazı komplikasyon riskleri barındırır. Oluşan bu risk uygulanan laparoskopik işlemlerin zorluğu ile orantılı olarak artar.

Daha önceden batın içi cerrahi müdahale geçiren hastalar ve endometriosis veya pelvik inflamatuvar hastalık gibi hastalığı bulunanlarda laparoskopiyeye bağlı komplikasyon oranları daha yüksektir. Komplikasyon oranlarında artışa yol açacak risklerden, büyük pelvik ve abdominal kitle varlığında, aşırı pelvik-intraabdominal yapışıklıklarda ve ciddi kardiyopulmoner hastalık durumunda laparoskopik dışı cerrahi yaklaşımlar denenmelidir. Diğer cerrahi uygulamalarda olduğu gibi oluşacak komplikasyonlar cerrahın tecrübe ve deneyiminde bağlıdır. Laparoskopik girişimlerde ortaya çıkan önemli komplikasyonlara aşağıda değinilmiştir.

- Anesteziye bağlı komplikasyonlar: Laparoskopik girişim yapılan hastalarda genel anestezi komplikasyonları diğer cerrahi işlemlerde görülenlerden farklı değildir. Laparoskopik ile ilgili bazı özellikler anesteziye ait spesifik komplikasyonlara yol açabilir. Abdomende oluşan distansiyon ve hastanın trendelenburg pozisyona alınması diyafram hareketlerini kısıtlar. Buna bağlı olarak oluşan solunum derinliğindeki azalma ve karın içerisine verilen karbondioksitin absorpsiyonu sonucunda oluşan hiperkarbiye bağlı olarak kardiyak aritmi riskinde artma görülür. Hastanın pulse oksimetri ile takip edilmesi, endotrekeal entübasyonla birlikte, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması hiperkarbi riskini minimuma indirir. Antiaritmik ilaçlarla aritmi durdurulamazsa hasta supine pozisyonuna getirilmeli, karın içerisindeki gaz boşaltılmalı ve operasyona son verilmelidir (22). Eğer anestezi derinliği yeterli düzeyde değilse, vazovagal reflekse bağlı olarak şok ve

kolaps görülebilir. Şoka neden olabilecek tüm nedenler dışlandıktan sonra tanı konulabilen bu durum yeterli düzeyde anestezi sağlanması ile önenebilir (24).

- Pnömo-peritonyuma bağlı komplikasyonlar: Laparoskopide uygulanan hastaların %2' sinde Veress iğnesinin periton kavitesine girmemesi sonucunda ekstra-peritoniyal amfizem oluşabilir. Eğer karın palpasyonu ile krepitasyon varlığı tespit edilirse verilen gaz boşaltılarak tekrar periton içerisine girilmelidir. Eğer farkına varılmaz ise teleskopun içeri sokulması sırasında “ spider-web” görüntüsü ile gazın preperitoniyal bölgeye verildiği anlaşılabilir. Bu durumda teleskop daha fazla ilerletilmeden hemen geri çıkarılıp, gaz boşaltılıp tekrar karın içerisine girilmelidir. Bazen periton içerisine verilen gaz mediastene geçip kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Bu durumda laparoskopiyeye son verilip, mümkün olduğunca verilen gaz boşaltılmalı ve hasta kardiyak fonksiyonlar yönünden dikkatle izlenmelidir.

- Gaz Embolisi: Karın içine verilen basınçlı gazın büyük venlerde meydana gelen yaralanmalar ile dolaşım sistemine girmesi ile oluşur. Erken dönemde fark edilip acil olarak önlem alınmadığı durumlarda öldürücü olabilecek bir komplikasyondur. Bu komplikasyon hakkında ‘pnömo-peritonun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri’ başlıklı bölümde ayrıntılı bahsedilecektir (Bkz. Bölüm 2.2.2.2. )

- Damar Yaralanması: Veress iğnesi veya trokar ile omental veya mezenterik ve hatta major abdominal veya pelvik arter ve venler travmatize edilebilir. Yan trokar girişlerinde her iki epigastrik damar hasarlanabilir. Süperior epigastrik damarların hasarlanması transillüminasyon tekniği ile önenebilir. İnférieur epigastrik damarlar daha derinde olduğundan transillüminasyonda görülmezler. Yan trokarın inferior epigastrik damarlara direk laparoskopik bakı yapılarak, rektus kasının lateral kenarından (orta hattın 6-7 cm lateralinden) girilmesi ile bu damarların hasarlanması engellenebilir (18).

- Barsak yaralanması: Laparoskopide esnasında mide, ince barsak ve kolon yaralanması oluşabilmektedir. Mekanik olarak ince ve kalın barsağa girilmesi daha önce intraperitoneyal inflamasyon veya abdominal operasyon geçirmiş hastalarda 10 kat fazla görülmektedir (25). Barsak yaralanması veress iğnesi veya trokar yerleştirilirken, koter kullanımına ve operatif laparoskopik girişimler sırasında olan travmaya bağlı oluşabilir. Barsak yaralanması laparoskopide fark edilemeyeceği ve gecikmeye bağlı fekal peritonit ve ölüme yol açabileceği için önemli bir komplikasyondur (26).

Eğer yaralanma ameliyat sırasında fark edilirse sahip olunan donanıma ve deneyime göre laparoskopik veya açık teknikle onarılmalıdır.

- Mesane ve üreter yaralanması: Mesane yaralanması genellikle sekonder trokar yerleştirilmesi sırasında oluşur. Sekonder trokar yerleştirilmeden önce mesanenin boşaltılması ve trokarın direkt gözlem altında yerleştirilmesi bu komplikasyon oranını önemli oranda azaltır. Mesane yaralanmasına ait bulgular idrar torbasının gaz ile şişmesi ve hematüridir. Şüpheli durumlarda idrar sondasından mesane içine metilen mavisi verilmelidir (27). Mesanede oluşan termal yaralanmalar genellikle laparoskopik histerektomi sırasında yapılan diseksiyonlarda ve endometriozis diseksiyon ve destrüksiyonunda ortaya çıkar (28).

Mesanenin termal yaralanması başlangıçta görülmeyebilir ve daha sonra peritonit veya fistül şeklinde ortaya çıkabilir. Mesanedeki küçük çaplı yaralanmalar (1-2mm) mesaneye uygulanan sondanın 5-7 gün süreyle yerinde bırakılması ile tedavi edilir. Daha büyük bir yaralanma olduğu takdirde bu lezyon laparoskopik olarak primer onarılmalıdır. Ancak laserasyon'un trigona yakın olduğu ya da trigonu da içine aldığı durumlarda açığa dönülmelidir. Üreter mesaneye göre daha az yaralanır. Eğer pelvik yan duvarı içine alan adezyon veya endometriozis varsa üreter hasarlanması oluşabilir. Laparoskopide en sık rastlanan üreter yaralanması koter kullanımına bağlı termal yaralanmadır. Üreter yaralanması genellikle geç fark edilir (29).

Eğer üreter hasarından şüphe edilirse operasyon esnasında intravenöz indigo karmen enjeksiyonu ile belirlenebilir. Yaralanmanın yeri ve tipi onarıcı tedavi şeklini belirler.

## **2.2. Pnömooperiton**

### **2.2.1. Pnömooperitonun Fizyolojisi ve İdeal İnsüflasyon Ajanının Aranan Özellikleri**

Pnömooperiton ciddi hemodinamik etkileri olan genellikle iyi tolere edilen patofizyolojik bir durumdur. Günümüze kadar hemodinamik etkileri kısa süreli minör jinekolojik işlemler sırasında genç, sağlıklı kadınlar üzerinde araştırılmıştır. Ancak

günümüzde laparoskopi daha uzun süreli ve daha karmaşık ameliyatlarda daha yaşlı ve genel durumu bozuk hastalar üzerinde de yapılmakta, oluşan hemodinamik etkiler daha ciddi ve potansiyel olarak fatal olabilmektedir (30).

Pnömooperitonun fizyolojisinin anlaşılması güvenli bir laparoskopik uygulama için gereklidir (31). Laparoskopi sırasında insuflasyon için kullanılan ajanlar şu özellikleri içermelidirler (32).

1. Renksiz, fizyolojik olarak inert ve elektrokoter veya lazer koagulasyon varlığında patlayıcı olmamalıdır.
2. Ajanın dokulardaki çözünürlüğü düşük olmalıdır. Bu sayede kullanımda tasarruf olur ve pnömooperitonun devamının temini kolaylaşır.
3. Ajanın kandaki çözünürlüğü yüksek olmalıdır. Bu sayede gazın venöz veya arteriyel dolaşıma kazara katılmasının etkileri en aza iner.
4. İnsuflasyon için kullanılan gaz kolay ulaşılabilir ve ucuz olmalı, toksik olmamalıdır.

### **2.2.2. Pnömooperitonun Farklı Sistemlere Etkileri**

Laparoskopi sırasında oluşan hemodinamik etkiler öncelikle artmış İAB ve hiperkarbiye bağlıdır. Oluşan hemodinamik etkiler üzerinde hastanın intraoperatif pozisyonu, işlemin uzunluğu, insuflasyon için kullanılan gazın verilmiş hızı ve verilen miktarı, hastanın yaşı ve komorbid kardiyopulmoner hastalık varlığında önemlidir (33, 34, 35, 36).

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, bunlar;

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

### 2.2.2.1. Pnömo-peritonun Splanknik Organlara Etkileri

Pnömo-peritonun karın içindeki organlar üzerinde belirgin etkileri vardır. Yapılan çalışmalar özellikle intraabdominal kan akımındaki değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Laparoskopik ameliyatlarda sırasında karın içindeki organların kanlanması üzerine; karın içerisinde CO<sub>2</sub> ile şişirilmesinin, İAB ortaya çıkan artışın ve ameliyat sırasında hasta pozisyonunun belirgin etkileri olduğu gösterilmiştir (1).

CO<sub>2</sub> ile yaratılan pnömo-peritonun insan ve hayvanlar üzerindeki portal, arteriyal ve total hepatik kan akımı üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalar değerlendirildiğinde; çalışmalar arasında her ne kadar metodolojik sınırlamalar bulunsada karın içerisinde CO<sub>2</sub> ile şişirmeye başlanması ile portal kan akımında %34 ile %84 arasında değişen belirgin ve hızlı bir düşme olduğu gösterilmiştir. Oluşan İAB artışı ile portal kan akımındaki düşüş arasında doğru orantılı bir ilişki tespit edilmiştir (4).

Portal kan akımındaki azalma peritoniyal yüzeylerden CO<sub>2</sub> emilimi sonucu oluşan hiperkapni'ye bağlı artan vazokonstriksiyona veya İAB artışının ince-duvarlı portal ven üzerinde yarattığı mekanik basıya bağlı oluşurken, 10-15 mm Hg seviyelerindeki İAB artışı hepatik arterin duvarının kalın olması ve damar içi basıncının daha fazla olması nedeniyle hepatik arter kan akımında belirgin bir etki oluşturmamaktadır (1).

Portal kan akımında oluşan düşüş; hiperkapni durumu kontrollü hiperventilasyon sağlanarak önlendiğinde veya insüflasyon için helyum veya argon kullanıldığında dahi ortaya çıkmaktadır. Bu durumdan laparoskopi sırasında lokal ve sistemik humoral immün yanıtta ortaya çıkan değişiklikler sonucu artan endotelin, vasopresin ve katekolaminler seviyeleri kısmen sorumlu tutulmuştur (1).

Hipovolemi ve hiperkapni durumunda İAB'da artış olmasa dahi portal kan akımında düşme oluşabilmektedir. Genellikle portal kan akımı desüflasyonun ardından dakikalar içerisinde hızlı bir şekilde normal düzeyine çıkmakta ve postoperatif dönemde hepatik dolaşımda bir düzensizliğe yol açmamaktadır. Hepatik arter kan akımında ortaya çıkan değişiklik miktarı tartışmalı olup, çalışmaların çoğunda hepatik arter kan akımında bir miktar düşüş gösterilmiştir (1). Portal kan akımında ortaya çıkan düşüşünün klinik önemi tartışmalı olup, laparoskopik işlem uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda bu

duruma bağlı intraoperatif veya postoperatif dönemde artmış bir morbidite söz konusu değildir. Ancak hepatik kan akımında ortaya çıkan değişiklikler karaciğerdeki protein sentezini azaltıp, ilaç, bakteri, endotoksin ve hatta tümör hücrelerinin karaciğer tarafından temizlenmesini değiştirebilir (37).

Yaygın ateroskleroza bulunan yaşı hastalar ve karaciğer hastalığı bulunanlar hepatik iskemi ve buna bağlı sonuçlar açısından artmış bir risk taşımaktadırlar. Bu hastalarda uzun süren laparoskopik ameliyatlardan, uzamış İAB artışından ve ters trendelenburg pozisyonundan sakınmak gerekmektedir.

Laparoskopi sırasında artmış İAB nedeniyle hepatik kan akımında olana benzer bir şekilde solid organlarda (dalak, pankreas ve böbreklerde), mide ve barsaklardaki kan akımında da azalma ortaya çıktığı gösterilmiştir (4, 38). Bu amaçla Schilling ve arkadaşları yaptığı dopler USG çalışmasında, laparoskopik cerrahi esnasında kan akımında midede % 54 oranında, jejunumda %32 oranında ve kolonda % 42 oranında azalma tespit etmişlerdir (38).

Yine hastanın ameliyat esnasındaki pozisyonu, hastaya uygulanan ventilasyon şekli ve hipovolemi durumunda olup olmaması da splanknik dolaşımı etkileyen önemli faktörlerdendir (39).

Böbrekler ekstrapéritoniyal yerleşimli olmasına rağmen laparoskopi sırasında artan İAB ile birlikte hem renal kan akımında hem de idrar outputunda düşme ortaya çıkmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar İAB artışı sonucu renal kan akımında %12 ile %40 arasında bir düşüş olduğu gösterilmiştir (39, 40).

Hiperkapninin düzelmesi ile birlikte postoperatif birkaç saat içinde idrar outputundaki azalma normale döner. İdrar outputunun bozulmasında artmış İAB ve hiperkapni ile birlikte vasopresin seviyesinde ortaya çıkan artma ve rölatif hipovolemide katkıda bulunur.

İAB artışının splanknik organların kan akımlarında tam olarak ne kadar azalmaya yol açtığı tartışmalı olmakla birlikte, splanknik organlardaki kan akımlarında belirgin değişiklik oluşmasını önlemek için İAB 8-12 mm Hg seviyesinde tutulmaya çalışılmalıdır (41).



### 2.2.2.2. Pnömooperitonun Kardiyovasküler Sisteme etkileri

Pnömooperitonyumun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri oluşturulan İAB düzeyine, kullanılan anestezi ajanına ve ventilasyon tekniğine, hastanın hemodinamik şartlarına bağlıdır. Ancak laparoskopinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinde en önemli belirleyici faktörler İAB düzeyi ve hastanın pozisyonudur.

İlk olarak Motew tarafından 1973 yılında laparoskopik tubal sterilizasyon yapılan kadınlar üzerinde yapılan çalışmada. İAB 20 mm Hg nin üzerine çıkılması ile santral venöz basınçta, sistemik kan basıncında ve kardiyak outputta düşüş olduğu gösterilmiştir (3).

İAB'ın, 15 mm Hg'nin üzerindeki değerlerinde venöz dönüş azalarak vena kava inferiyor komprese olur ve sonuç olarak kardiyak çıkış ve arteriyel kan basıncı azalır. Bu değişiklikler hastanın operasyon sırasındaki pozisyonu ile komplike olmaktadır (42). Laparoskopi sırasında ciddi bradikardi, atrioventriküler dissosiasyon, nodal ritm ve asistol' ide içeren bradiaritmiler ortaya çıkabilir. Tüm bunlar Verres iğnesi ve trokar yerleştirilmesine, pnömooperitonyuma bağlı peritoniyal yüzeylerdeki gerilime, fallop tüplerinde bipolar elektrokoter kullanımına bağlı oluşan vagal stimülasyona bağlıdır (6).

Ayrıca CO<sub>2</sub>'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 pCO<sub>2</sub>'yi yükseltir. Sık olmamakla birlikte, laparoskopi sonrası hipertansiyon, bradikardi ve hipoksi görülebilir (43).

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 insüflasyon basınçlarına dikkat etmek gerekir.

Gaz embolisi çok nadir ama ciddi bir komplikasyondur (44, 45). Bu klinik tablo, CO<sub>2</sub>'in kalbin sağ kısmında birikerek sağ ventrikülün akciğerlere kan pompalayamaması sonucu oluşur. İnsüflasyon sırasında hipotansiyon gelişirse akla gelmelidir. Klinik tablo olarak hipotansiyon, oksijen saturasyonunun düşmesi, end-tidal CO<sub>2</sub> nin azalması ve kalp oskültasyonunda 'değirmen tekeri' üfürümünün duyulması ile kendini belli eder (46).

Ayrıca bradikardi, ventriküler aritmi, hiperkarbi ve asidoz da meydana gelir. Tanı karakteristik 'değirmen tekeri üfürümü'nün dinlenmesiyle (özofageal steteskop) konulur. Gaz embolisinin tedavisinde pnömoperiton boşaltılıp, hasta başı aşağıda olacak şekilde sol lateral dekübit pozisyonuna getirilmelidir. Bu yöntemle gaz sağ ventrikülün apeksinde toplanır (44). Hızlıca yerleştirilen bir santral venöz kateter gazın sağ ventrikülden aspire edilmesine olanak sağlayacaktır.

### 2.2.2.3. Pnömooperitonun Solunum Sistemine Etkileri

Laparoskopi sırasında artmış İAB ve hasta pozisyonuna bağlı olarak pulmoner fonksiyonlardan fonksiyonel rezidüel kapasitede ve akciğer kompliyansında azalma, tepe hava yolu basıncında artış ortaya çıkar (5).

İAB'ta artış diyafram hareketlerinde kısıtlanma ve diyafram da yukarı doğru itilmeye yol açar. Bunun sonucu olarak intraoperatif atelektaziye yol açan küçük hava yollarında erken kapanma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ortaya çıkar. Diyaframın yukarıya doğru yer değiştirmesi akciğerden bağımsız ayrıcalıklı ventilasyona yol açar. Bu da ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına yol açar. Akciğerdeki bu patofizyolojik değişiklikler yeterli ventilasyon desteği sağlanmazsa hiperkapni ve hipoksemi ile sonuçlanır (41).

Hiperkarbiyi ağırlaştıran nedenler arasında ( 47, 48, 49, 50)

- İnsüflasyon sonrası CO<sub>2</sub> 'in transperitonyal olarak emilmesi
- Pnömooperiton nedeniyle diafram ve interkostal kas hareketlerinin bozulması
- Trendelenburg pozisyonu
- Hipoverilasyona yol açan anestezi maddeleri
- Nöromusküler kas gevşeticileri yer alır.

Laparoskopi sırasında devam eden hipoksemi ve hiperkapni durumunda batın içindeki gaz boşaltılmalı ve işleme daha yavaş bir sürede, daha düşük bir İAB sağlanarak devam edilmelidir. Buna rağmen hiperkapni ve hipoksemi devam eder ise işleme son verilmeli ve açık ameliyata geçilmelidir (5).

Laparoskopik cerrahide laparotomi ile yapılan ameliyatlara göre ameliyat süresince, atılması gereken CO<sub>2</sub> yükü ve pulmoner sistemde ortaya çıkan değişiklikler sonucu

intraoperatif olarak daha ciddi bir pulmoner disfonksiyon ortaya çıkar (51). Ancak laparoskopik cerrahide abdomen duvarı ve kaslarında ortaya çıkan travma etkisinin minimal oluşu nedeni ile postoperatif pulmoner disfonksiyon görülme ihtimali daha azdır. (52)

Postoperatif dönemde ağrının az olması nedeni ile laparoskopi ameliyatlarından sonra

- Göğüs kafesi hareketlerinde kısıtlanma
- Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma
- Takipne
- Yüzeysel solunum
- Öksürük refleksinin baskılanması gibi durumlara daha az rastlanır ve bu neden ile atelektezi ve respiratuar enfeksiyonlar daha az ortaya çıkar (53).

### **2.2.3. Pnömo-peritonun Sistemik Etkileri**

Konvansiyonel açık cerrahi uygulanan hastalarda sitokin seviyelerinde ve sistemik immün yanıtta ortaya çıkan değişiklikler sonucu bağışıklık sisteminde bir baskılanma ortaya çıkmaktadır (20, 54). Laparoskopik cerrahide daha az doku travması olduğundan bağışıklık sisteminde daha az bir etkilenme söz konusudur (55).

En önemli akut faz reaktanlarından biri olan C-reaktif protein (CRP) miktarında cerrahi veya travma sonrasında 4-12 saat içerisinde başlayıp 24-72 saat de pik yapan bir artış izlenmektedir (56). Laparoskopik cerrahi sonrasında bu artış açık cerrahiye oranla belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (57).

### **2.3. İskemi – Reperfüzyon Hasarının Mekanizması**

İskemi reperfüzyon hasarının biyokimyasal mekanizması çok geniş bir konu olup detaylardan ziyade temel noktalar üzerinde durularak çalışmamızda kullanılan malondialdehid'e (MDA) değinilecektir. Laparoskopi sırasında artmış İAB nedeniyle solid organlarda (karaciğer, dalak, pankreas ve böbreklerde), mide ve barsaklardaki kan

akımında da azalma ortaya çıktığı gösterilmiştir (4, 38). Doku perfüzyonunda azalamaya bağlı olarak intraabdominal organlarda değişen düzeyde iskemik bir ortam oluşmaktadır.

İsekmiye bağlı hücresel düzeyde oluşan hipoksi sonucu hücre içi adenzin trifosfat (ATP) üretimi belirgin olarak azalır. Hücre içerisinde ATP ve adenzin difosfat (ADP) gibi yüksek enerjili fosfatlar birkaç dakika içinde yıkılarak adenzin monofosfat (AMP) oluşur. AMP'nin yıkımı sonucunda da hücre içinde adenzin, 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 hücre ölümüne neden olur ( 58, 59, 60, 61, 62).

İskemiye ortadan kaldırmak için, tekrar kan akımının sağlanması ile hücrelerin yenilenmesi ve toksik metabolitlerin temizlenmesi beklenirken, paradoksal olarak reperfüzyon hasarı da oluşmaktadır. Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma 1973 yılında Hearse ve arkadaşları 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 (63).

İskemik sahaya oksijenin ulaşması sonucu oluşan toksik maddelerden en önemlileri serbest oksijen radikalleridir (SOR). Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren yapılardır (64, 65). SOR'un 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(58, 66, 67, 68).

MDA, lipid peroksidasyonu yıkım ürünü olup oksidatif strese bağlı oluşan hücresel hasarın tespit edilmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan basit ve en hızlı yöntem olduğundan çalışmamızda biyokimyasal değerlendirmede bu molekülü tercih ettik (69).

#### **2.4. Uterusun Kanlanması**

Uterusun ana damarı olan arteriya uterina, arteriya iliaka internanın dalıdır. Ligamentum latumun tabanından bu bağın yaprakları arasına girer. İstmus seviyesinde

üreteri çaprazlar ve uterus kenarına paralel olarak devam eder. Son derece kıvrımlı olan bu arter fundusta karşı taraf arteriya uterina ile anastomozlar yapar. Ayrıca ovaryan ve vajinal damarlarla da anastomozları vardır. Arterya uterina ligamentum latum uteri'nin yaprakları arasında birçok kıvrıntılı dal verir. Bu dallar miyometriyuma girerek transvers seyirli anterior ve posterior arkuat arterleri oluşturur. Bu arterlerin terminal dalları incelik ve karşı taraftan gelen dallar ile orta hatta anastomoz yapar. Arkuat arterlerden çıkan radyal arterler miyometriyum'un derin tabakalarına ve endometriyuma doğru uzanırlar. Bu arterler endometriyal siklus sırasında boy ve çapları değişikliğe uğrayan ve endometriyumu besleyen spiral arterleri oluştururlar.

Küçük endometriyal venöz sinüslerden başlayan venler, arterler ile birlikte seyreder ve aynı isimleri alırlar. Uterusun ven pleksusları ligamentum latum uteri içinde seyreder, overlerin ve vajinanın etrafındaki ven pleksusları ile bağlantılıdır. Serviks uterinin yan taraflarında pleksus venosus uterinayı oluşturur. Buradan çıkan venler vena iliaca internaya açılır.

## 2.5. Miyometriyumun Kasılması

Miyometriyum düz kas hücrelerinden oluşan endometriyumu saran bir tabakadır. Düz kaslarda kasılma mekanizması aktin ve miyozin etkileşmesi ile olur ve uyarılma ile kasılma arasındaki bağlantı diğer kas tiplerinde olduğu gibi kalsiyum iyonları tarafından yapılır. Ancak düz kaslarda troponin molekülü bulunmaz bunun yerine kalmodulin adı verilen bir protein molekülü kalsiyum bağlayıcı olarak görev yapmaktadır. Artmış sitozolik kalsiyum kalmodulinin miyozin hafif zincir kinaz'ı (MHZK) aktive etmesiyle sonuçlanır. MHZK miyozin hafif zincirinin fosforilasyonunu ve kasılmayı sağlar (70). Myosin fosfataz ile Miyozin hafif zincirin defosforilasyonu ise düz kaslarda gevşemeye neden olur (71). Miyometriyumda ortaya çıkan kasılma diğer düz kaslarda oluşan kasılmalara benzerdir (72). Miyometrial kasılma sırasında kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikulum yerine büyük oranda hücre dışından sağlanır (73).

Bununla birlikte miyometriyumda ve diğer bazı kasılabilir dokularda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu her zaman miyozin hafif zincirinin (MHZ) fosforilasyon düzeyi ve oluşan kontraksiyon miktarı ile korelasyon göstermemektedir. Dolayısıyla bazı

durumlarda MHZ fosforilasyonu ve kasılma kalsiyumdan bağımsız bir mekanizma ile meydana gelebilmektedir. Bu durum “kalsiyum sensitizasyon fenomeni” olarak adlandırılmaktadır (74).

Kalsiyum sensitizasyonunu açıklayan mekanizmalardan biri Rho/Rho-kinaz yolağıdır. Bu yolak aktive edildiğinde miyozin hafif zinciri miyozin fosfataz tarafından defosforile edilemeyecek ve dolayısıyla düz kasta kasılma devam edecektir (75). Miyometriyumda RhoA/Rho-kinaz yolağının varlığı gösterilmiştir (76).

Tahara ve ark. yaptıkları çalışmada; sıçan miyometriyum dokusunda oksitosine bağlı oluşturulan kasılmalarda Rho/Rho-kinaz yolağının önemli rol oynadığını ve gebe miyometriyumunda Rho-kinaz mRNA ekspresyonunun gebe olmayan miyometriyum dokusuna oranla artmış bulunduğunu rapor etmişlerdir (76).

## **2.6. Lazer Doppler Flowmetrisi**

Lazer Doppler Flowmetri (LDF), Doppler kaymasını temel alan bir tekniktir. Hareket halindeki bir nesneden yansıyan radyasyonun frekansında Doppler etkisi ile bir değişim olur. Bu değişime Doppler kayması denir (77).

LDL sıvı mekaniği dalında, sıvı içinde hareket eden küçük partiküllerin oluşturduğu Doppler kaymasına duyarlı olan, sıvı hızı ölçüm tekniğidir. Bu amaçla düşük güçlü monokromatik lazer ışını taşıyan, bir optik prop kullanılır. Ölçüm probu içerisinde ışını dokuya taşıyan verici fiber ve dokudan geri yansıyan ışınları, fotodedektöre taşıyan toplayıcı fiber bulunmaktadır. Işın demeti proba dokuya iletildiğinde, ışının büyük bir kısmı dokuda absorbe olurken, daha az bir kısmı dokudan yansır. Hareketli kan hücreleri doppler kaymasına neden olarak ışının yansımını sağlarken bu esnada bir sinyal oluştururlar. Oluşan bu sinyalin gücü dokudaki alyuvar (eritrosit) perfüzyonu ile orantılı olup, BPU (Blood Perfusion Unit) şeklinde hesaplanmaktadır (77).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiş (Proje kodu: 2005.114.002.5) ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından planlanıp, Farmakoloji, Biyokimya, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dallarının katkılarıyla yapılmıştır. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Dosya No: 2006/6). Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden sağlanan ağırlıkları 190-240 gram arasında olan, erkek ratlardan ayrı kafeslerde tutulan 16 adet sprague-dawley tipi gebe olmayan dişi rat kullanıldı. Deneysel çalışma; KTÜ Tıp Fakültesi 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. Ratlar her grupta 8 rat olmak üzere rastgele olarak 2 ayrı gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup A ) pnömoperiton oluşturulmadı, çalışma grubunda (B grubu ) CO<sub>2</sub> insuflasyon ile İAB 10 mm Hg olacak şekilde pnömoperiton oluşturuldu.

**Tablo 1.** Ratlardan Oluşturulan Deneysel Hayvan Çalışma Grupları

Grup A	: Kontrol Grubu ( pnömoperiton oluşturulmayan grup )
Grup B	:10 mm Hg İAB oluşturularak 60 dakika pnömoperiton oluşturulan grup

### **3.1. Ratlarda Cerrahinin Gerçekleştirilmesi**

#### **3.1.1. Östrus Hazırlanması**

Farklı menstruel dönemlerdeki endometriyum ve miyometriyumun etkilerinden kaçınmak için tüm ratlar östrus evresine sokuldu. Bunun için, ratlara deneye başlanmadan 24 saat önce 0,5 mg/kg estradiol benzoat subkutan olarak uygulandı (78, 79).

#### **3.1.2. Anestezi ve Cerrahi Hazırlık**

Ratlara cerrahi işlem için anestezik olarak, intraperitoneyal yolla 40 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun % 2'lik, Bayer ) verildi. Tüm ratların ameliyat bölgesi traş edilerek betadin solüsyon ile temizlendi.

#### **3.1.3. Operasyon ve Kateter Yerleştirilmesi**

Ratlara median insizyon ile laparotomi yapıldı. 18x1.3x45 mm'lik yeşil anjiokateter ile önce batın ön duvarından geçildikten sonra uterus alt ucunun vajen ile birleştiği yere girilerek, kateter uterusun sağ taraf hornuna doğru 1cm kadar ilerletildi. Kateter içerisine doku perfüzyon ölçümü yapabilen lazer doppler (BIOPAC Systems. Inc. MP 35) probu (Lazer Doppler Probes-XP Range SN: PR 90990) yerleştirildi (Resim 1 ve Reism 2). Abdominal kaslar ve fasyaları 2.0 ipek ile hava sızdırmayacak şekilde devamlı olarak dikilerek kapatıldı.





**Resim 1.** BIOPAC Systems. Inc. MP 35



**Resim 2.** Lazer Doppler Probes-XP Range SN: PR 90990

### **3.1.4. Pnömooperiton Oluşturulması**

B grubunda pnömooperiton batınına perkutan olarak yerleştirilen ikinci bir 18x1.3x45 mm'lik yeşil anjiokater aracılığıyla sağlandı. Pnömooperiton için CO<sub>2</sub> verilmiş hızı 0.1-0.2 lt/dk ve İAB 10 mm Hg seviyesinde olacak şekilde ayarlandı. İAB otomatik laparoflatör (Karl Storz GmbH, Tutlingen, Germany ) ile istenilen düzeyde planlanan süre boyunca sabit tutuldu. 60 dakikalık pnömooperiton sonrası 30 dakika reperfüzyona izin verildi. Bu işlem pnömooperiton gurubunda bulunan her bir rat için tekrarlandı.

### **3.1.5. Monitorizasyon Gerçekleşmesi**

Doppler probundan gelen doku perfüzyon bilgileri bir bilgisayar aracılığı ile monitorize edildi ve bilgisayar hard diskine 90 dakikalık süre boyunca kaydedildi. Bu işlem kontrol ve pnömooperiton gurubunda bulunan her bir rat için tekrarlandı.

### **3.1.6. Çalışılacak Dokuların Elde Edilmesi**

90 dakikalık ölçüm sonunda tüm ratlarda laparotomi insizyonu tekrar açılarak uterus alt ucu vajenle birleştiği yerden, üst uçları ise overlerle birleştiği yerin 2 mm altından kesilerek çıkarıldı. Uterus vajen ile birleştiği yerde ortadan ikiye kesildi.

#### **3.1.6.1. İzole Organ Çalışması**

Çıkarılan Uterusun sağ taraf hornu +4°C Krebs Henseleit (g /L: NaCl : 6,896; KCl : 0,350; CaCl : 0,367; MgSO<sub>4</sub> : 0,274; NaHCO<sub>3</sub> : 2,100; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,163; Glukoz : 2,180) solüsyonu içeren oksijenize edilen petri kutularına alınarak izole organ banyosu çalışması için hazırlandı.

### **3.1.6.2. Histopatolojik ve Biyokimyasal Çalışmalar**

Çıkarılan uterusun sol taraf hornundaki uterus dokusu yağ ve kandan %0.9'luk izotonik solusyonla temizlendikten sonra ikiye bölündü yarısı histopatolojik incelemeler için %10 formol içine, diğer yarısı da biyokimyasal tetkikler (doku MDA) için epandorf içine konularak -70°C'de MDA düzeyi çalışılana kadar muhafaza edildi

### **3.1.7. Ratların Deney Sonrası Durumları**

Bu işlemlerin sonunda her iki gruptaki tüm ratlara abdominal aortadan hava verilerek ötenazi uygulandı.

## **3.2. Uterus Perfüzyonunun Monitörizasyonu**

Çalışmamızda kontrol grubunda lazer doppler probu ile başlangıç, 60. dakika ve 90.dakika'daki izlenen ortalama perfüzyon miktarı BPU (Blood Per Unit) biriminde kaydedildi. Pnömooperiton grubunda CO<sub>2</sub> verilmiş hızı 0.1-0.2 lt/dk ve İAB 10 mm Hg seviyesinde olacak şekilde pnömooperiton sağlanarak başlangıç ve 60. dakika'da insuflasyon altında ortalama perfüzyon miktarı BPU biriminde kaydedildi. 60. Dakika'dan sonra batın içindeki CO<sub>2</sub> boşaltılarak 90.dakika'da ortalama perfüzyon miktarı BPU biriminde kaydedildi.

## **3.3. Histopatolojik Değerlendirme**

Işık mikroskopik değerlendirme için öncelikle ratlardan elde edilen uterus dokusu %10'luk formaldehit içine konularak tespit edildi, rutin alkol-ksilol serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan tam otomatik mikrotom ile (Leica RM 2255) 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Daha sonra dokuların gömüldüğü parafin bloklardan 5 µm'lik kesitler elde edilerek hematoksilin eosin boyası ile boyanarak ışık mikroskopunda (Olympus BH 2, Tokyo, Japan) değerlendirildi ve dijital fotoğraf makinesi ile fotoğrafları çekildi.

Histopatolojik incelemede uterus endometriyumunda ortaya çıkan değişiklikler karşılaştırıldı. Rat uteruslarının bir kısmı histopatolojik inceleme için uygun olmadığından, her iki grubda toplam 6' şar rat uterusu değerlendirildi. Çalışmada endometriyal dokunun değerlendirilmesinde seçilen kesitler ve görüntü alanları üzerinde sistematik ve rastgele örnekleme yapıldı. Bu şekilde örnekleme yapılarak histopatolojik değerlendirmelerin tüm dokuyu temsil etmesinin sağlanması amaçlandı. Bu çalışmada sistematik rastgele örnekleme ile seçilen kesitler ve görüntü alanları üzerinde; uterus epitelyum dejenerasyonu, endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu, endometriyumda bağ dokusu artışı yönünden değerlendirildi. Her bir spesmen hasar skorlamasında kullanılan kriterlere göre 0 – 3 arasında ( 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli ) yarı kantitatif olarak değerlendirildi (Tablo 2).

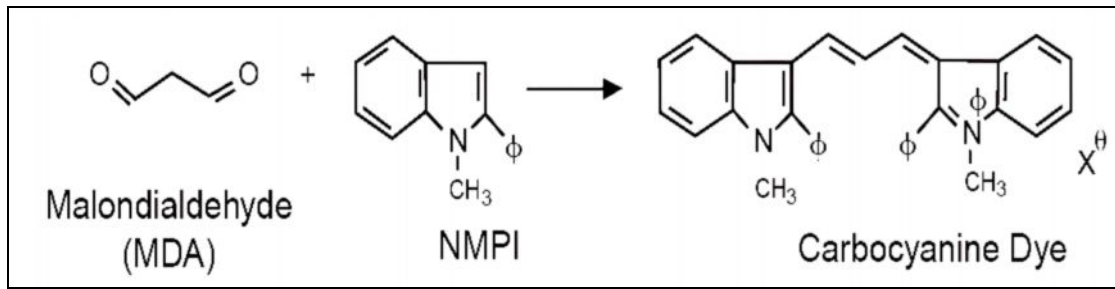
**Tablo 2.** Rat endometriyumu üzerindeki hasar skorlaması

Uterus epitelyum dejenerasyonu:	
0	Hiç yok
1	Hafif derecede epitelyum dejenerasyonu
2	Orta derecede epitelyum dejenerasyonu
3	Şiddetli derecede epitelyum dejenerasyonu
Endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu:	
0	Hiç yok
1	Hafif derecede endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu
2	Orta derecede endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu
3	Şiddetli derecede endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu
Endometriyum bağ dokusu artışı:	
0	Hiç yok
1	Hafif derecede endometriyum bağ dokusu artışı
2	Orta derecede endometriyum bağ dokusu artışı
3	Şiddetli derecede endometriyum bağ dokusu artışı

### 3.4. Uterus Dokusunda Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

Ratlardan elde edilen uterus dokusu  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de MDA düzeyi çalışılana kadar muhafaza edildi. Uterus dokusunda MDA düzeyi Esterbauer tarafından geliştirilen metod ile (80) MDA Bioxytech  $\text{\textcircled{R}}$  MDA-586 (Spectrophotometric Assay for MDA, catalog number 21044) kiti kullanılarak çalışıldı.

Metodun prensibi, kromojenik bir reaktif olan N-metil-2-fenilindol ( R1, NMPI) ile MDA' nın  $45^{\circ}\text{C}$  ' deki reaksiyonuna dayanmaktadır. Bir mol MDA 2 mol NMPI ile reaksiyona girerek renkli bir bileşik olan karbosiyanin D' yi oluştururlar. Bu reaksiyon Şekil 1 ' de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** NMPI ile MDA reaksiyona girerek 586 nm' de maximum absorbans gösteren korbosiyanin D' yi oluşturur.

Örneklerin Hazırlanışı :

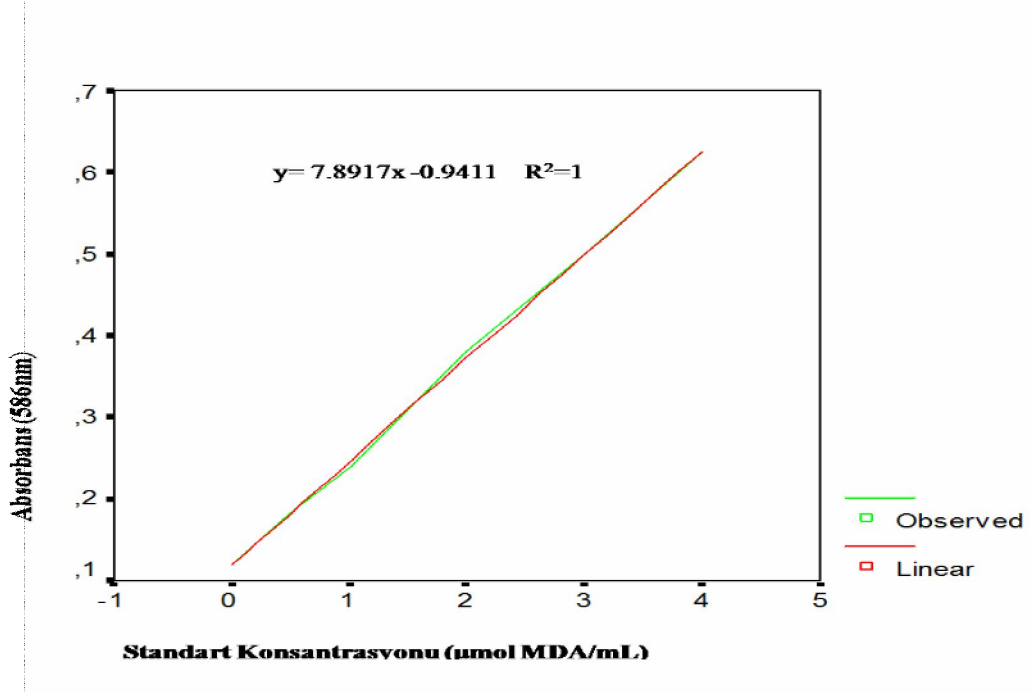
Dokular tartılarak pH=7.0 olan PBS tamponu ile homojenize edildi (% 10 ağırlık/hacim). Homojenizasyon için 9500 rpm ( $4 \times 10$ s,  $4^{\circ}\text{C}$ )' de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı.

Standartlar aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde hazırlandı.

20 $\mu\text{M}$ standart ( $\mu\text{L}$ )	0	25	50	100	150	200
Saf su ( $\mu\text{L}$ )	200	175	150	100	50	0
Son konsantrason ( $\mu\text{M}$ )	0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0

### Deneyin Yapılışı :

1. Her bir ependorf tüpüne 10 µL probusol eklendi.
2. Ölçüm yapılacak tüplere 200 µL örnek veya standart eklendi.
3. Tüplere 640 µL seyreltilmiş NPMI eklendi ve tüpler vortekslendi.
4. 150 µL Konsantre Hidroklorik asit eklendi.
5. Tüp kapakları kapatılarak vortekslendi..
6. Tüpler 45 °C' de 60 dakika inkübe edildi.
7. İnkübasyonun ardından 10.000 g' de 10 dakika santrifüj edildi.
8. Berraklaşan süpernatant spektrofotometre küvetlerine alınarak 586 nm' de absorban okundu.
9. MDA çözeltisinden 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 ve 4.0 µmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak uterus dokusundaki MDA miktarı µmol MDA/mL olarak belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2. MDA Doku Standart Grafiği

### 3.5. Uterus Dokusunda İzole Organ Banyosu Çalışması

Çıkarılan Uterusun sağ taraf hornu +4°C Krebs Henseleit (g /L: NaCl : 6,896; KCl : 0,350; CaCl : 0,367; MgSO4 : 0,274; NaHCO3 : 2,100; KH2PO4 : 0,163; Glukoz : 2,180) solüsyonu içeren oksijenize edilen petri kutularına alındı. Uterus sağ taraf hornundan dört tane strip hazırlandı. Hazırlanan stripler klipslerle iki ucundan bağlanarak Krebs Henseleit solüsyonu içeren, 37°C sabit sıcaklıkta tutulan ve gazlandırılan (%95 O<sub>2</sub> +%5 CO<sub>2</sub>) 30 ml'lik organ banyolarına yerleştirildi. Uterus parçalarının bir ucu banyo tabanına bir askı yardımıyla sabitlenirken, diğer ucu kalibrasyonu önceden yapılmış güç transdüseri'ne (force displacement transducer; MAY FTD 10-A) bağlandı. Deneylerde kullanılan tüm preparatlar 1 gramlık istirahat gerilimi altında izometrik koşullarda 15 dakikada bir banyo solüsyonu değiştirilerek 60 dakika süreyle dengelenmeye bırakıldı. Hazırlanan preparatlarda, baseline ölçüm alındıktan sonra 10<sup>3</sup>ar mM artırılabacak şekilde 10-100 mM konsantrasyon aralığında Potasyum klorür (KCl) kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri alındı.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Doku perfüzyon sonuçlarının yüzde değişim miktarlarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Freidman testi kullanıldı. Pnömooperiton grubunda başlangıç 60 ve 90. Dakika değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

Uterus epitelyum dejenerasyonu, endometrium bez epitelyum dejenerasyonu endometriyumda bağ dokusu artışı yönünden ortaya çıkan değişiklikler histopatolojik incelemeye ile belirlenen hasar skorlaması ile Mann- Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Doku MDA seviyelerinin ölçüm sonuçlarının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile test edildikten sonra gruplar arası MDA seviyesi ortalamaları independent t test ile karşılaştırıldı.

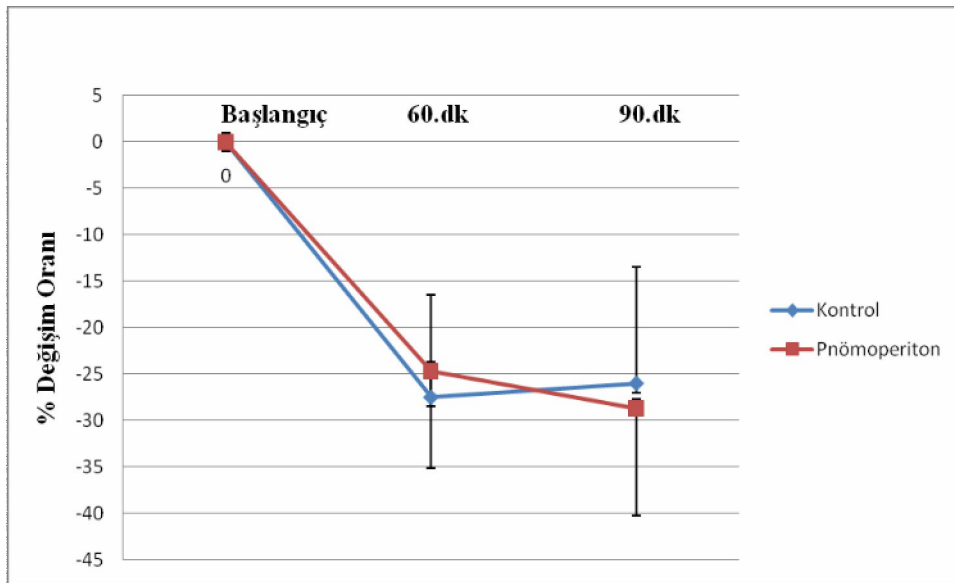
KCI'ye ait kasılma yanıtlarının değerlendirilmesinde gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Doku Perfüzyon Sonuçları ve İstatistiksel Analizi

Gruplar arasında 60. dakika ve reperfüzyon sonrası 90. dakika'daki ortalama perfüzyon değerlerindeki değişim yüzdesi karşılaştırıldı (Şekil 3). Kontrol grubunda başlangıç değerlerine göre 60. dakikada ortalama perfüzyon değerinde %27.5 oranında bir azalma izlenirken, pnömoperiton grubunda %24.7 oranında bir azalma izlendi. Kontrol ve pnömoperiton gruplarında 60. dakika'da ortaya çıkan düşüş yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=1.000$ ).

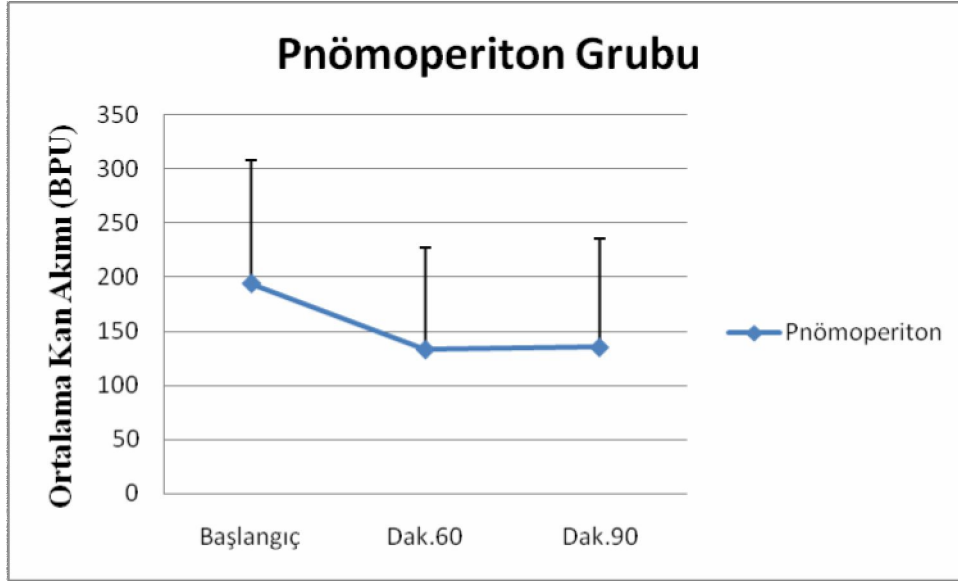
Kontrol grubunda başlangıç değerlerine göre 90. dakika'da ortalama perfüzyon değerinde %26.0 oranında bir azalma izlenirken, pnömoperiton grubunda %28.7 oranında bir azalma izlendi. Yine kontrol ve pnömoperiton gruplarında 90. Dakikada ortaya çıkan düşüş yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.600$ ).





**Şekil 3.** Başlangıç değerlerine göre kontrol ve pnömoperiton grupları arasında 60 ve 90. dakika'larda ortalama perfüzyon değerlerindeki değişim miktarı

Pnömoperiton grubunda içerisinde başlangıç, 60 ve 90. dakikalar arasında ortalama perfüzyon miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.223$ ) (şekil.4).

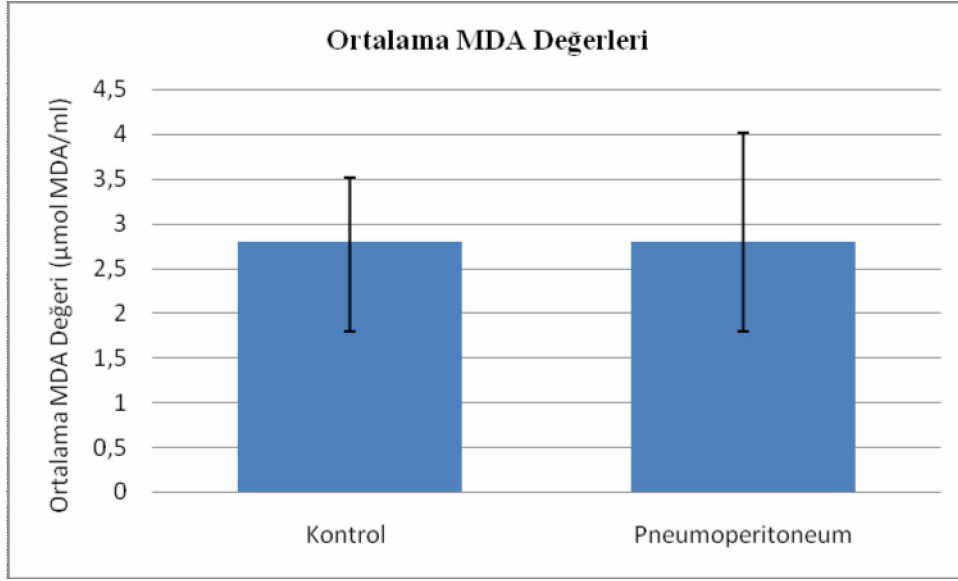


**Şekil 4.** Pnömoperiton grubunda başlangıç, 60 ve 90. Dakikalardaki ortalama perfüzyon miktarları

#### 4.2. Biyokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda pnömoperitona bağlı gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının rat uterusu üzerindeki biyokimyasal etkisinin incelenmesi amacı ile doku MDA seviyeleri ölçüldü.

Kontrol grubunda ortalama doku MDA seviyesi  $2.80 \pm 0.72 \mu\text{mol/ml}$  ve pnömoperiton grubunda ortalama doku MDA seviyesi  $2.80 \pm 1.22 \mu\text{mol/ml}$  olarak hesaplandı (Şekil 5).



**Şekil 5.** Kontrol ve pnömoperiton gruplarına ait uterus dokusu ortalama MDA değerleri

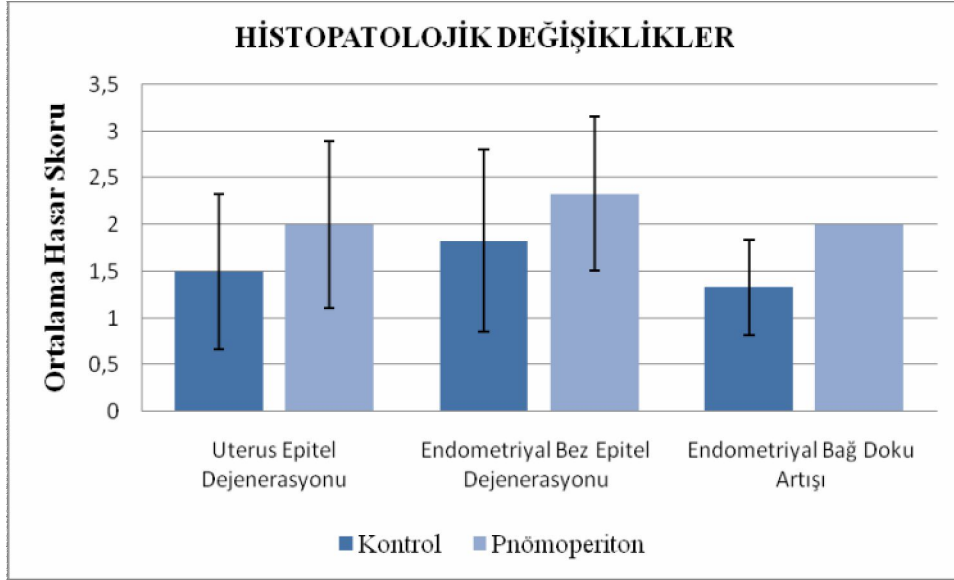
Kontrol ve pnömoperiton grupları arasında Independent T testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada uterus dokusundaki MDA seviyesi açısından belirgin bir fark bulunamadı ( $p=0.60$ ).

#### 4.2. Histopatolojik Değerlendirme

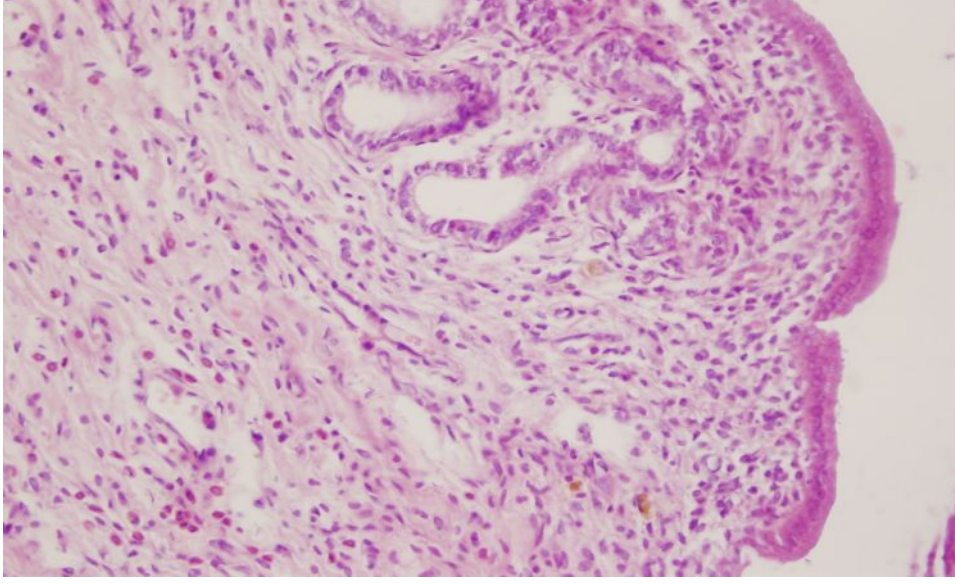
Histopatolojik değerlendirmede Uterus dokusu; uterus epitelyum dejenerasyonu, endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu, endometriyumda bağ dokusu artışı yönünden değerlendirildi. Her bir spesmen hasar skorlamasında kullanılan kriterlere göre 0 – 3 arasında ( 0: Hiç yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli ) yarı kantitatif olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Pnömoperiton uygulanan ratlarda uterus epitelyum dejenerasyonu ve endometriyum bez epitelyum dejenerasyonun daha ileri düzeylerde olduğu izlendi. Ayrıca endometriyumda bağ dokusu artış miktarının da daha fazla olduğu izlendi. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede bahsi geçen histopatolojik değişiklikler açısından anlamlı bir

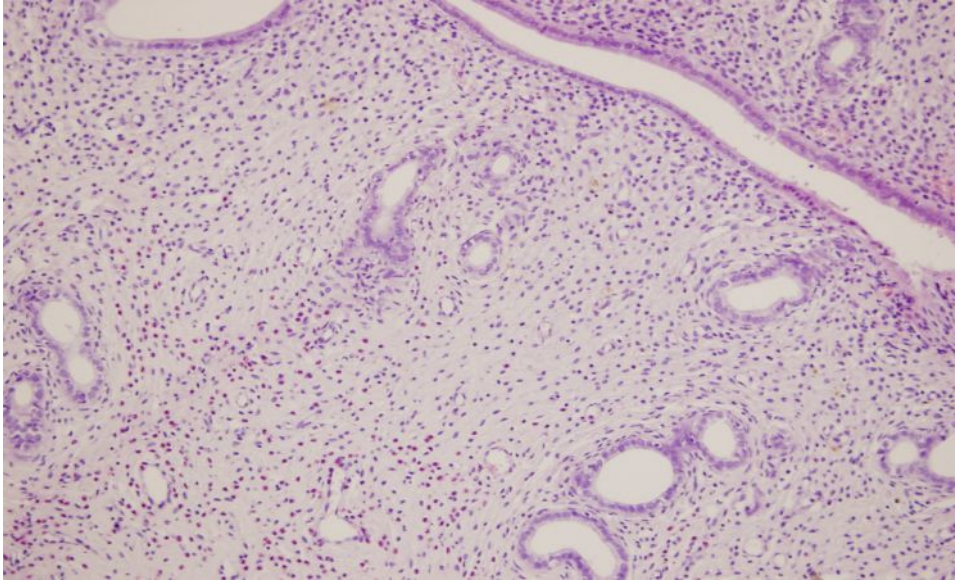
farklılık saptanmadı (uterus epitelyum dejenerasyonu  $p=0.39$ , endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu  $p=0.39$ , endometriyumda bağ dokusu artışı  $p=0.65$ ). Ortalama hasar skorları grafiği şekil 6 'da verilmiştir. Kontrol ve pnömoperiton gruplarında genel yapıyı en iyi tanımlayan alanlardan fotomikrograflar çekildi (resim 3 ve resim 4).



**Şekil 6.** Pnömoperiton ve kontrol gruplarına ait uterus dokusundaki ortalama hasar skorları.



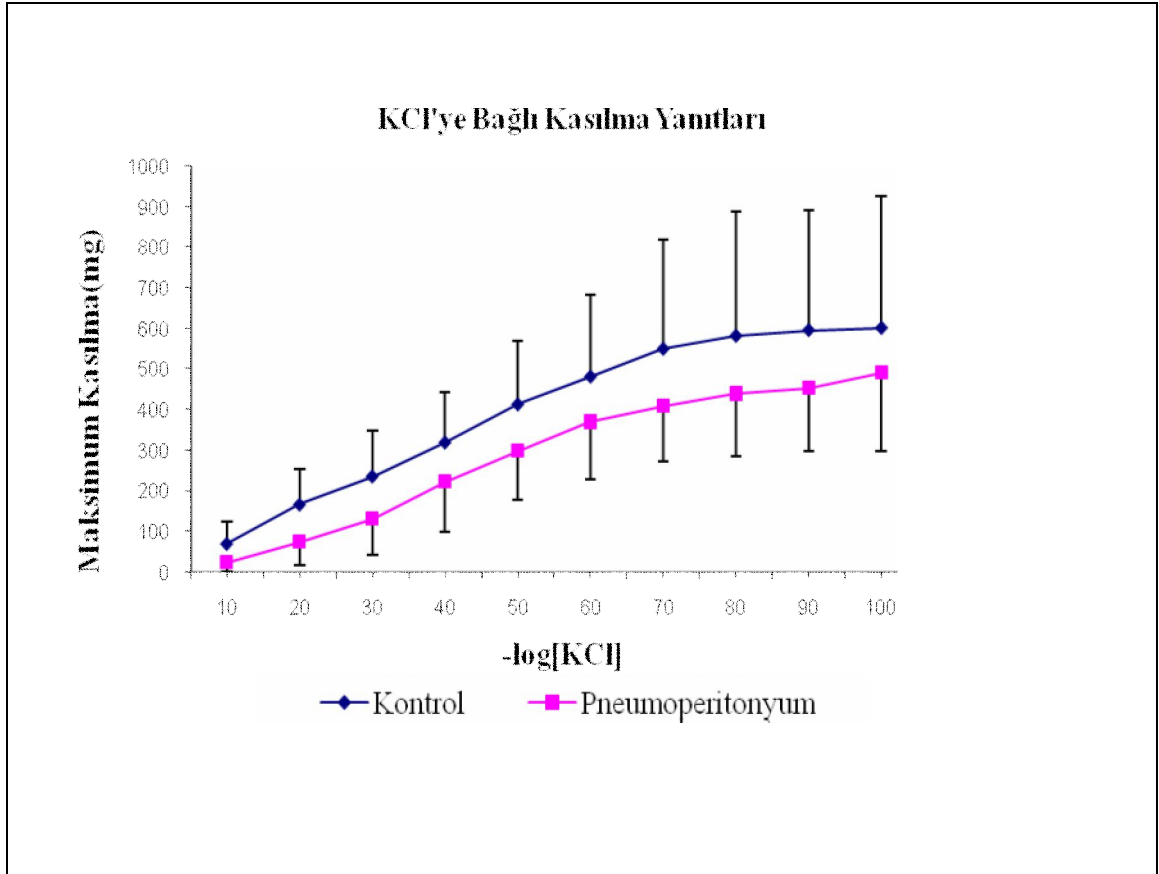
**Resim 3.** Kontrol grubuna ait uterus dokusunun görünümü. Endometriyum tabakasında bezler kıvrımlı ve normal yapıda izlenmekte. Endometriyum yüzey epiteli tek katlı prizmatik olarak normal yapısında izlenmektedir. H.E. X10.



**Resim 4.** Pnömooperiton grubuna ait uterus dokusunun incelemesinde, endometriyumun yüzeyel tabakasında bağ dokusu hücrelerinde artış, endometriyum yüzey hücreleri ve bez epitelyum hücrelerinde dejenerasyon izlenmektedir. H.E. X10.

#### 4.4 KCl' ye bağlı kasılma yanıtlarının değerlendirilmesi

Kontrol ve pnömoperiton gruplarından hazırlanan miyometriyum striplerinde KCl' ye bağlı kasılma yanıtları karşılaştırıldığında 20 mM KCl konsantrasyonunda kontrol grubunda pnömoperiton grubuna göre kasılma gücünde istatistiksel olarak belirgin bir artış izlenmiş olup ( $p= 0.050$ ). Diğer konsantrasyon aralıklarında artan KCl konsantrasyonuna bağlı her iki grupta kasılma gücünde devam eden bir artış görülmekle birlikte bu artış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil. 7)



Şekil 7. Kontrol ve pnömoperiton gruplarından hazırlanan miyometriyum striplerinde KCl' ye bağlı kasılma yanıtları

## 5. TARTIŞMA

Ratlar üzerinde yapılan ve pnömoperitonun etkilerinin incelendiği pek çok çalışma mevcuttur. Ratlar üzerinde 10 mmHg'lık İAB artışının portal ven kan akımında % 73'ü bulan düşüşe neden olduğunu gösteren çalışmalar içermektedir (82). Ancak Tsugawa ve arkadaşlarının ratlar üzerinde Lazer doppler probu kullanarak yaptıkları aynı değerdeki İAB artışında; splanknik perfüzyonda ve portal ven kan akımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edememişlerdir. (83)

Pnömoperitonun dokular üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar sonucunda diafram elevasyonu ve venöz dönüşte azalma olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CO<sub>2</sub> 'in peritoniyal yüzeylerden emilmesi intraabdominal organların perfüzyonunda ve hemodinami üzerinde sistemik etkisi olan hiperkapni durumuna yol açmaktadır (4). Bu çalışmaların bir kısmı hayvanlar entübe edilerek, bir kısmı hayvanlar entübe edilmeden gerçekleştirilmiştir. Yukihiro ve arkadaşları ratlarda İAB artışına bağlı hepatik vasküler kanlanmadaki değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında ventilasyon metoduna bağlı oluşabilecek artefaktları önlemek için, çalışmalarını hem ventile edilen hem de ventile edilmeyen ratlar üzerinde gerçekleştirmişlerdir (81). Ventile edilmeyen ratlarda ventile edilen ratlara göre ortalama arteriyel basınç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan belirgin bir düşüş tespit etmişlerdir.

Biz çalışmamızda pnömoperitonun uterus doku perfüzyonu üzerindeki etkisini lazer doppler probu vasıtası ile değerlendirdik. Kontrol ve pnömoperiton grubunda doku perfüzyonları değişiklikleri açısından fark bulmadık. Çalışmamızda kontrol grubunda ve pnömoperiton grubunda başlangıç değerine göre 60 ve 90. dakikadaki uterus perfüzyonunda sırası ile %27.5, %24.7 ve %28.7, %26 tespit edilen düşmenin sebebi ratların entübe edilmeden spontan olarak oda havasını solumaları olabilir.

Uygulanan tekniğin invaziv olması ve probun deney süresince doku içerisinde sabit bir şekilde pozisyonun sağlanmasının da bazı zorluklar barındırması, doku perfüzyon sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda pnömoperiton grubunda 60 dakikalık pnömoperiton sonunda karnın desuflasyonunu takip eden 30 dakikalık reperfüzyon sonucu; ortalama doku perfüzyon değerleri açısından değişiklik olup olmadığı karşılaştırıldı. Başlangıçtaki ortalama perfüzyon değeri  $194 \pm 114$  BPU iken, 60 dk. lık pnömoperiton sonunda ortalama perfüzyon değeri  $133 \pm 94$  BPU'ye düşmüştü. Takip eden 30 dakikalık reperfüzyon sonucunda ortalama perfüzyon değerinde belirgin bir artış izlenmeksizin bulunan değer  $135 \pm 101$  BPU idi. Yapılan istatistiksel analiz ile pnömoperiton grubu içerisinde başlangıç, 60 ve 90. Dakikalar arasında ortalama perfüzyon miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p= 0.223$ ).

Buna göre çalışmamızda pnömoperiton grubuna uyguladığımız 10 mmHg değerindeki İAB miktarı uterus perfüzyonu üzerinde insuflasyon süresince (kontrol grubu ile kıyaslandığında ) belirgin bir düşüşe yol açmamış ve desuflasyonu takiben uterus perfüzyonu üzerinde belirgin bir etki yaratmamıştır.

Literatüre bakıldığında artmış karın içi basınçların olumsuz etkilerini konu eden birçok çalışmaya rastlanabilir. Bununla birlikte 'pnömoperiton etkisi altında uterus perfüzyonundaki değişiklikleri doğrudan lazer dopler cihazı ile mikrosirkülasyon düzeyinde inceleyen' bir çalışma bizler tespit edemedik. Bu yönüyle de çalışmamız yeni araştırmalara kaynak oluşturabilir ve aynı konuya farklı bir bakış açısı getirmiş olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunda minimal düzeyde uterus epitelyum dejenerasyonu, endometriyum bez epitelyum dejenerasyonu ve endometriyumda bağ dokusunda artış izlenmiştir. Pnömoperiton grubunda ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler daha belirgin olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pnömoperiton grubunda izlenen minimal histopatolojik değişikliklerin kontrol grubunda da görülmesi; materyal ve metod kısmında belirtildiği gibi uterusun sağ taraf hornuna yerleştirilen lazer dopler probunun uterusu yerleştirilmesi sırasında karşı taraf uterin horn'da ortaya çıkan travmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Laparoskopi uygulamalarında pnömoperiton sırasında oluşan hipoperfüzyon batin içi organlarda iskemiye yol açmakta, işlem sonrası desuflasyon ise iskemik organda reperfüzyona neden olmaktadır. Doku hasarının önemli bir göstergesi olan serbest oksijen radikalleri oluşan bu reperfüzyon döneminde ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak laparoskopik işlemler doku ve organlarda iskemi-reperfüzyon hasarına yol açmaktadır. MDA (malondialdehid), lipid peroksidasyonu yıkım ürünü olup oksidatif strese bağlı oluşan hücresel hasarın tespit edilmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan basit ve en hızlı yöntemlerden biridir.

Ünsal ve arkadaşlarının rat terminal ileumu üzerinde oluşturdukları 10 ve 20 mmHg değerindeki pnömoperiton ile doku MDA miktarında kontrol grubuna göre her iki basınç grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve bu artış miktarının 20 mmHg'lik İAB oluşturulan grupta daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. (84). Yine benzer bir çalışma rat böbreğinde yapılmış 10 mmHg ile oluşturulan pnömoperiton grubu ile kontrol grubu arasında MDA açısından anlamlı bir farklılık saptanmaz iken 20 mmHg ile pnömoperiton oluşturulan grup ile kontrol grubu arasında MDA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (85). Bu durum bize dokuda iskemi reperfüzyon hasarı oluşması için dokuya özgü aşılması gereken bir 'eşik basınç değeri' olduğunu düşündürmektedir. Yine Ünsal ve arkadaşlarının terminal ileum dokusunda ani İAB artışının etkisini inceledikleri çalışmalarında güvenli İAB artışlarında dahi (10mmHg) doku MDA seviyesinde tekrarlanan insuflasyon-desuflasyon ataklarının belirgin artışlara neden olduğu gösterilmiştir (86).

Çalışmamızda Uterus dokusundaki MDA değerleri açısından kontrol ve 10 mmHg basınç ile oluşturulan pnömoperiton grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Bu sonuç uterus dokusundan elde edilen doku perfüzyon değerleri ile uyum göstermekteydi. Bu sonuç bize 10 mmHg seviyesinde oluşturulan pnömoperiton basıncının uterus dokusunun perfüzyon miktarında bir değişiklik yaratmadığı, yine uterus dokusunda bir iskemi reperfüzyon hasarı başlatmadığını düşündürmektedir. Bunun bir sebebi uterus dokusunun diğer pek çok karın içi organdan farklı olarak iki farklı ( overyan ve uterin arter) arterden beslenmesi olabilir. Yine karaciğerin perfüzyonu üzerinde pnömoperitonun etkilerinin incelendiği çalışmalarda pnömoperiton sonucu ortaya çıkan



İAB artışına bağlı olarak portal ven akımında belirgin bir düşüş izlenirken total hepatik dolaşımın, hepatik arterde ortaya çıkan tamponlama sayesinde korunduğu gösterilmiştir (81).

Kontrol ve pnömoperiton gruplarından hazırlanan miyometriyum striplerinde KCl' ye bağlı kasılma yanıtları karşılaştırıldığında 20 mM KCl konsantrasyonu dışında diğer konsantrasyon aralıklarında belirgin bir farklılık izlenmemiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Laparoskopinin en çok incelenen kısımlarından biri ‘pnömoperiton’ olup, farklı sistemler üzerinde neden olduğu istenmeyen etkiler birçok deneysel ve klinik çalışmaya konu olmuştur. Karnın şişirilmesinde kullanılan gazların cinsleri, uygulanan basınç miktarları ve uygulanma süreleri bu çalışmalarda incelenmiş ve önemli sonuçlara varılmıştır

Yaptığımız deneysel hayvan çalışmasında laparoskopi için oluşturulan 10 mmHg düzeyindeki İAB artışı uterus doku perfüzyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Çalışmamızda pnömoperiton grubunda 10 mmHg düzeyindeki İAB artışı ve myometriyum striplerinde KCI’ye bağlı kasılma yanıtları açısından ve endometriyum dokusunda histopatolojik değişiklikler açısından belirgin bir değişikliğe yol açmamıştır. Ayrıca Pnömooperiton grubunda 10 mmHg İAB artışının desuflasyonu takiben uterus dokusunda istatistiksel olarak belirgin bir iskemi reperfüzyon hasarına yol açmadığı gösterilmiştir.

Yaptığımız bu deneysel çalışmanın sonuçlarına göre önerilerimiz şunlardır:

1. Laparoskopi için ratlarda oluşturulan 10 mmHg düzeyindeki İAB artışı, doku perfüzyonu, iskemi/reperfüzyon hasarı, histopatolojik hasar açısından, uterus dokusunda lazer doppler tekniği, histopatolojik inceleme, biyokimyasal MDA ölçümü ve KCL ile miyometriyum kontraksiyonları için güvenilir bulunmuştur.
2. Klinikte laparoskopide kullanılan basınç aralıklarındaki (8-20 mmHg) etkileri için benzer çalışmalar gereklidir. Uterus dokusu üzerinde İAB artışının olumsuz etkilerinin izlenmeye başlandığı ‘eşik basınç değerleri’nin belirlenmesi ve benzer şekilde bir ‘eşik basınç süresi’nin olup olmadığına yönelik yeni deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Uterus dokusu üzerinde artmış İAB artışı ve sonrasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarının uterus fonksiyonları üzerinde kalıcı bir hasar oluşumu ve fertilité açısından nasıl sonuçlar doğuracağına yönelik deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Gebe uterus dokusu üzerinde, pnömoperiton bağı olarak ortaya çıkabilecek olumsuz fetal sonuçlar ve gebeliğin seyri açısından güvenli İAB miktarı ve uygulama süresine yönelik deneysel çalışmalara yapılmasına ihtiyaç vardır.
4. Bu çalışmalara yapılana kadar gebelik sırasında laparoskopik cerrahi çok dikkatli bir şekilde, deneyimli hekimler tarafından uygun endikasyonlarda ve seçilmiş hastalar üzerinde uygulanmalıdır.

## 7. ÖZET

Günümüzde laparoskopi konvansiyonel açık cerrahiye göre yarattığı avantajlar nedeni ile hızla cerrahi pratiği içerisinde yer edinmiştir. Laparoskopik cerrahi için sıklıkla kullanılan pnömoperiton sonucu intraabdominal basınç'ta (İAB) ortaya çıkan artış ve karbondioksitin peritoneyal yüzeylerden emilmesi sonucu istenmeyen bazı sistemik etkiler ortaya çıkmaktadır. İAB artışının mikro ve makro sirkülasyondaki etkisi, İAB'in derecesiyle orantılıdır (9, 10). Laparoskopik girişimlerin hipoperfüzyon ve takip eden reperfüzyon dönemine bağlı olarak organ ve dokularda iskemi-reperfüzyon yaralanmasına neden olduğu gösterilmiştir (2, 11).

Çalışmamızda uterusu hedef alarak İAB hipoperfüzyon-iskemi-reperfüzyon sürecinden nasıl etkilendiğini araştırdık. Bu amaçla pneumoperitoneum oluşturularak uterusun Lazer Doppler tekniği ile mikrovasküler perfüzyonun değerlendirilmesi, uterustan alınacak doku örneklerinden oksidatif stres markırları, oluşacak doku hasarının histopatolojik değerlendirilmesi ve uterin kontraksiyonlar üzerindeki etkisi incelendi.

Sonuç olarak çalışmamızda laparoskopi için oluşturulan 10 mmHg düzeyindeki İAB artışının uterus doku perfüzyonu üzerinde, miyometriyum striplerinde KCL'ye bağlı kasılma yanıtlarında, MDA düzeylerinde ve endometriyum dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açmadığı gösterilerek, 10 mmHg lik İAB uterus dokusu için güvenilir bulunmuştur.

## 8. SUMMARY

Nowadays the use of laparoscopy has gained widespread popularity in surgical approaches because of the advantages as compared to conventional open surgery. Increased intra abdominal pressure associated with pneumoperitoneum and the degree of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) absorption during laparoscopy, may have adverse clinical effects. Most of the studies have shown that the degree of increased intra-abdominal pressure (IAP) has influenced on micro- and macrocirculation of abdominal organs (9-10).

In terms of the hypoperfusion and subsequent reperfusion periods, both clinical and experimental studies show that the laparoscopic procedure provides a typical model of ischemia–reperfusion injury in the organs (2,11).

The aim of this study was to investigate whether IAP affects microcirculation in the uterus, which may lead to biochemical and histologic damage related to oxidative stress induced by IAP increases and the possible effects of IAP on rat uterine contractions

In conclusion, this study has been shown that low IAP levels (10 mmHg) didn't cause a significant changing in microcirculation in the uterus. We haven't seen any oxidative stress injury in biochemical and in histologic studies. Except in 20 mM KCL concentration, no significant alterations was seen in the other concentration of KCL for myometrial contractions and 10 mm Hg of IAP has accepted as safe for uterine tissue.

## 9. KAYNAKLAR

1. Schafer M, Krahenbuhl L. Effect of laparoscopy on intra-abdominal blood flow. *Surgery* 129:385-9, 2001.
2. 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
3. Motew M, Ivankovich AD, Bieniarz J, Albrecht RF, Zahed B, Scommegna A. Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:1002-12.
4. Windberger UB, Auer R, Keplinger F, Langle F, Heinze G, Schindl M, et al. The role of intra-abdominal pressure on splanchnic and pulmonary hemodynamic and metabolic changes during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 1999;49:84-91.
5. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth* 2001;13(5):361- 5
6. Sprung J, Abdelmalak B, Schoenwald PK. Recurrent complete heart block in a healthy patient during laparoscopic electrocauterization of the fallopian tube. *Anesthesiology* 1998;88(5):1401- 3.
7. 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
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. Cevrioglu AS, Yilmaz S, Koken T, Tokyol C, Yilmazer M, Fenkci IV. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Hum Reprod* 2004;19:2144–51.
10. Ozmen MM, Kessaf Aslar A, Besler HT, Cinel I. Does splanchnic ischemia occur

during laparoscopic cholecystectomy? Surg Endosc 2002;16:468–71.

11. 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<sub>2α</sub> during laparoscopy in rabbits. Hum Reprod. 2003, 18(10): 2181-2188.
12. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş B, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce K. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji. Ankara. Medikal Network. Öncü Basımevi. 2006.1385-1402, 1830-41, 1757-1801.
13. Edmonson JM. History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc 1991; 37:27-56
14. Avcı C. Videoskopik cerrahinin tarihçesi. In: Avcı c. Avtan L, eds. Videoskopik cerrahi. İstanbul :Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. 2000; 3-14
15. Gordon AG, Magos AL. The development of laparoscopic surgery. Ballieres Clin Obstet Gynaecol. 1989; 3:429-49
16. Thomas A . Stelatto. The history of laparoscopic surgery. In: Mac Fayden Jr. BV. Ponsky JI, eds. Operative laparoscopy and thoracoscopy. Philedelphiha: Lippincott Reven pub. 1996 ; 3-11
17. Hirschowitz BL. Development and application of endoscopy . Gastroenterology 1993; 104:337-42
18. John A Rock, Howard W Jones III, Te Linde's Operative Gynecology. İzmir Güven Kitabevi .331-354
19. Gomel V, Taylor PJ. Indications and contraindications of diagnostic laparoscopy. In Gomel V, Taylor PJ, eds. Diagnostic and operative gynecologic laparoscopy. Missouri: Mosby Year Book, Inc. 1995; 68-70
20. Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. Br J Surg 1985;72: 771-6
21. Karayiannakis AJ, marki GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stres response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. Br J Surg 1997; 84: 467-71
22. Szabo Z, Huter J, Berci G et al. Analyzis of surgical movements during suturing in laparoscopy. End Surg 2:55-61, 1994. (cb 42)
23. Jonathan S.Berek. Novak Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 13.Baskı 2004 711-761

24. Bassil S, Nisolle M, Donnez J (1993). Complications of endoscopic surgery in gynaecology. *Gynaecological Endoscopy*, 2: 199-209 Jinekoloji kitabı
25. Chi IC, Feldblum PJ, Baloh SA. Previous abdominal surgery as a risk factor in interval laparoscopic sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:841-846
26. Garry, R, Phillips, G, Sutton, CJG. Complications of laparoscopic hysterectomy. In: *Gynaecological Endoscopic Surgery*, Phillips, G, Sutton, C (Eds), Chapman and Hall Medical, London, UK 1997. p. 37.
27. Shirk, GJ, Johns, A, Redwine, DB. Complications of laparoscopic surgery: How to avoid them and how to repair them. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:352.
28. Deshmukh, AS. Laparoscopic bladder injury. *Urology* 1982; 19:306.
29. Grainger DA, Sonderstrom RM, Schiff SF, et al. Ureteral injuries at laparoscopy: insights into diagnosis, management, and prevention. *Obstet Gynecol* 1990;75:839-843
30. Wittgen CM, Andras CH, Fitzgerald SD, et al. Analysis of hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic and cholecystectomy. *Arch Surg* 1991; 126:997-1000
31. 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.
32. Menes T, Spivak H. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. *Surg Endosc* 2000;14(11):1050 - 6.
33. Ivankovith AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1975; 42:281-87
34. Kelman GR, Swapp GH, Smith I, et al. Cardiac output and arterial blood gas tension during laparoscopy. *Br J Anaesth* 1972; 44:1155-61
35. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76:1067-71
36. Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, et al. Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70:357-61'
37. Barle H, Nyberg B, Ramel S, Essen P, McNurlan MA, Wernerman J, et al. Inhibition of liver protein synthesis during laparoscopic surgery. *Am J Physiol* 1999;277:E591-6.



38. Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, Signer C, Büchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO<sub>2</sub> laparoscopy. *J Am Coll Surg* 1997;184:378-82.
39. Junghans T, Bohm B, Grundel K, Schwenk W, Müller JM. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions, and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow? *Surgery* 1997;121:206-11.
40. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. *J Endourol* 1998;12:95-100
41. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg* 2004;21(2): 95- 105.
42. Odeberg S, Ljungqvist O, Sevenberg T, et al. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(3): 276- 83.
43. Carmichael DE: Laparoscopy Cardiac Considerations. *Fertil Steril* 22:69-70, 1971
44. 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.
45. Ostman PL, Pantle-Fisher FH, Fanre EA, et al: Circulatory collapse during laparoscopy. *J Clin Anesth* 2:129, 1990
46. 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
47. Hodgson C, McClelland RM, Newton JR. Some effects of the peritoneal insufflation of carbon dioxide at laparoscopy. *Anaesthesia* 1970; 25:382-90
48. Prentice JA, Martin JT. The Trendelenburg position: anesthesiologic considerations. In: Martin JT, ed. *Positioning in anesthesia and surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1987; 127-45
49. Lenz RJ, Thomas TA, Wilkins DG. Cardiovascular changes during laparoscopy: studies of stroke volume and cardiac output using impedance cardiography. *Anaesthesia* 1976; 31:4-12
50. Lewis DG, Ryder W, Burn N, et al. Laparoscopy.an investigation during spontaneous ventilation with halothane. *Br J Anaesth* 1972; 44:685-91

51. Wolf JS Jr, Stoller ML. The physiology of laparoscopy: basic principles, complications and other considerations. *J Urol* 1994; 152:294-302
52. Frazee R, Roberts JW, Okeson GC, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1991; 213:651-54
53. Schauer PR, Luna J, Ghiatas AA, et al. Pulmonary function after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1993; 114:389-99
54. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open & laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994; 129: 1240-6
55. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 1986; 121:1000-5
56. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111:201-9
57. Halevy A, Lin G, Gold –Deutsch R, Lavi R, Negri M, Evans S et al. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 280-2
58. 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.
59. 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.
60. Akyazıcı R. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Ratlarda, Reperfüzyon Döneminde Verilen ATP-MgCl<sub>2</sub>'nin Tedavi Değerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Trabzon, Sayfa 1-9, 1996.
61. Erden M. Serbest Radikaller. *Temel Klinik Tıp Bilimleri*, 12: 201-207, 1992.
62. Hsu K, Wang D, Wu SY, Shen CY, Chen HI. Ischemia-reperfüzyon lung injury attenuated by in rats. *American Physiological Society*. 76(2) 545-552, 1994.

63. 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
64. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanism of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Celi Physiol* 2002;282:C227-C241
65. 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
66. Abeş M, Sarihan H, Değer O, Uydu HA. The Effect ATP-MgCl<sub>2</sub> on Prevention of Reperfusion Injury After Unilateral Testikuler Torsion. *Eur J Peditr Surg*, 11 255-258, 2001.
67. Erden M. Serbest Radikaller. *Temel Klinik Tıp Bilimleri*, 12: 201-207, 1992
68. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Reperfusion İnjury After Detorsion of Unilateral Testicular Torsion. *Urol Res*. 21: 395-399, 1993.
69. Esterbauer, H. et. al., (1991) Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malondialdehyde and Related Aldehydes, *Free Rad. Biol. Med.* **11**, 81-128.
70. A.P. Somlyo, A.V. Somlyo, Signal transduction and regulation in smooth muscle, *Nature* 372 (1994) 231–236.
71. Ikebe M, Hartshorne DJ, Elzinga M 1987 Phosphorylation of the 20,000-dalton light chain of smooth muscle myosin by the calcium-activated, phospholipiddependent protein kinase: phosphorylation sites and effects of phosphorylation. *J Biol Chem* 262:9569–9573
72. S. Wray, Uterine contraction and physiological mechanism of activation, *Am. J. Physiol. (Cell Physiol.)* 264 (1993) C1–C18.
73. S. Wray, S. Kupittayanant, A. Shmygol, R.D. Smith, T. Burdyga, The physiological basis of uterine contractility: a short review, *Exp. Physiol.* 86 (2001) 239–246
74. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev.* 2003 Oct;83(4):1325-58.
75. Amano M, Ito M, Kimura K, Fukata Y, Chihara K, Nakano T, Matsuura Y, Kaibuchi K. Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase). *J Biol Chem.* 1996 Aug 23;271(34):20246-9

76. Tahara M, Morishige K, Sawada K, Ikebuchi Y, Kawagishi R, Tasaka K, Murata Y. RhoA/Rho-kinase cascade is involved in oxytocin-induced rat uterine contraction. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):920-9.
77. Adrian RJ. Selected papers on Laser Doppler Velocimetry. II. Serises. SPIE Optical Engineering Press, 1993.
78. Velasco A, Aruza A, Maroto M, Carvajal A, Fernandez del Busto E & Garcia del Pozo J. Effect of venlafaxine hydrochloride in different preparations of isolated guinea-pig and rat organ tissues. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 1999;18:109-113.
79. Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev*. 1979;59(3):606-718.
80. Estenbauer H, Lang J, Zadrarec S, Slater TF. Detection of malonaldehyde by high-performance liquid chromatography. *Methods Enzymol* 1984; 105:319–28.
81. Yukihiro Yokoyama, M.D. Daniel M. Alterman, Amir H. Sarmadi, Rajiv Baveja, M.D. Jian X. Zhang, Ph.D. Toan Huynh, M.D., and Mark G. Clemens, Ph.D.1 Hepatic Vascular Response to Elevated Intraperitoneal Pressure in the Rat *Journal of Surgical Research* 105, 86–94 (2002)
82. Gutt, C. N. and Schmandra, T. C. Portal venous flow during CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum in the rat. *Surg. Endosc.* 13: 902, 1999
83. Tsugawa, K, Hashizume, M., Migou, S., Tanoue, K., Kishihara, F., Kawanaka, 25. H. and Sugimachi, K. The effect of carbondioxide pneumoperitoneum on the portal hemodynamics in a portal-hypertensive rat model. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 9: 338, 1999.
84. M. A. Unsal, M. Imamoglu, M. Kadioglu, S. Aydin, C. Ulku, M. Kesim, A. Alver, N. I. Kalyoncu, E. Yaris, H. Bozkaya The acute alterations in biochemistry, morphology, and contractility of rat-isolated terminal ileum via increased intra-abdominal pressure *Pharmacological Research* 53 (2006) 135–141
85. Gültekin Hoş : Laparoskopik cerrahi esnasında oluşturulan intraabdominal basınç artışının böbrekler üzerine olan etkilerinin monitorizasyonu *Uzmanlık Tezi, Trabzon* 2008
86. M.A. Unsal, M.D.S.Guven, M.D. M. Imamoglu, M.D. S. Aydin, M.D. A.Alver, Ph.D. The effect of CO<sub>2</sub> insufflation-desufflation attacks on tissue oxidative stress markers during laparoscopy: a rat model *Fertil Steril*\_ 2008;

