T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK CERRAHİ ESNASINDA OLUŞAN İNTRAABDOMİNAL BASINÇ ARTIŞININ PANKREAS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sefa SAĞ

TRABZON 2013

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK CERRAHİ ESNASINDA OLUŞAN İNTRAABDOMİNAL BASINÇ ARTIŞININ PANKREAS ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sefa SAĞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa İMAMOĞLU

TRABZON 2013

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Haluk SARIHAN ve Prof. Dr. Mustafa İMAMOĞLU'na, Doç. Dr. Şükran GEZE'ye, tezimin hazırlanmasında maddi kaynak sağlayan KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, laboratuvar ortamının hazırlanmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Ahmet ALVER, Doç. Dr. Esin YULUĞ, istatistiksel planlamayı yönlendiren Sayın Prof. Dr. Gamze ÇAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Çocuk Cerrahisi asistanlarına, hemşirelerine ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili eşim Dr. Elif SAĞ'a, desteklerini ve dualarını esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sefa SAĞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
TABLO LİSTESİ v
GRAFİKLER LİSTESİ vi
KISALTMALAR LİSTESİ vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Laparoskopi 3
2.1.1. Tanım ve Çocukluk Yaş Grubunda Kullanımı 3
2.1.2. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Göre Avantajları 3
2.1.3. Laparoskopi Aleyhindeki Görüşler 4
2.1.4. Laparoskopik Cerrahi Tekniği 5
2.1.5. Laparoskopi İçin Oluşturulan Pnömoperitonyumun Etkileri 5
2.1.5.1. Pnömoperitonyumun Karın İçi Organlara Etkileri 5
2.1.5.2. Pnömoperitonyumun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri 6
2.1.5.3. Pnömoperitonyumun Solunum Sistemine Etkileri 6
2.2. Pankreas 7
2.2.1. Pankreasın Anatomik Özellikleri 7
2.2.2. Pankreasın Histolojik Özellikleri 7
2.2.3. Pankreasın Fizyolojik Özellikleri 8
2.3. İskemi–Reperfüzyon Hasarı 9
2.3.1. İskemi-Reperfüzyon Hasarının Mekanizması 9
2.3.2. Pankreasın İskemiye Olan Hassasiyeti 11
3. MATERYAL VE METOT 12
3.1. Laproskopik Cerrahinin Gerçekleştirilmesi 12
3.2. Histopatolojik Değerlendirme 13

3.3. Pankreas Dokusunda MDA Düzeyinin Belirlenmesi 13
3.4. Kanda Hormon ve Enzim Düzeyinin Belirlenmesi 14
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 14
4. BULGULAR 15
4.1. Histopatolojik İnceleme 15
4.2. Doku MDA Değeri 21
4.3. Biyokimyasal İncelemeler 21
4.3.1. Ekzokrin Fonksiyonların İncelenmesi 21
4.3.2. Endokrin Fonksiyonların İncelenmesi 22
4.3.2.1. İnsülin 22
4.3.2.2. Glukagon 23
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 29
7. ÖZET 31
8. SUMMARY 33
9. KAYNAKLAR 35

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Serbest Oksijen Radikalleri Oluşturan Oksijen Metabolitleri 10
Tablo 2. Gruplardaki Hemorajinin İstatistiksel Dağılımı 15
Tablo 3. Gruplardaki Konjesyonun İstatistiksel Dağılımı 16
Tablo 4. Gruplardaki İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonun İstatistiksel Dağılımı 17
Tablo 5. Her Üç Grubun MDA Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları 21
Tablo 6. Her Üç Grubun Amilaz Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları 22
Tablo 7. Her Üç Grubun İnsülin Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları 22
Tablo 8. Her Üç Grubun Glukagon Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları 23

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Hemorojinin Yüzde (%) Dağılımı	16
Grafik 2. Konjesyonun Yüzde (%) Dağılımı	17
Grafik 3. İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonunun Yüzde (%) Dağılımı	18
Grafik 4. Her Üç Grubun Doku MDA Sonuçlarının Ortalama Değerleri	21
Grafik 5. Her Üç Grubun Amilaz Sonuçlarının Ortalama Değerleri	22
Grafik 6. Her Üç Grubun İnsülin Sonuçlarının Ortalama Değerleri	23
Grafik 7. Her Üç Grubun Glukagon Sonuçlarının Ortalama Değerleri	24

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozin Difosfat
AMP	: Adenozin Monofosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
DK	: Dakika
İAB	: İntraabdominal Basınç
KD	: Ksantin Dehidrogenaz
KİB	: Karın İçi Basınç
KO	: Ksantin Oksidaz
LT	: Litre
MDA	: Malondialdehit
MM HG	: Milimetre Civa
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
VKİ	: Vena Kava İnferior

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde laparoskopi tanı ve tedavi amacıyla her yaş gurubunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceleri açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olarak kabul görmüştür. Ancak sonradan özellikle pnömoperitonyum oluşturulmasına ikincil olarak organ ve dokularda meydana gelen etkilerin ameliyat sonrası hem erken hem de geç dönemlerde ortaya çıkabilen bazı istenmeyen sorunlara neden olduğu görülmüştür. Bu konu üzerine yoğunlaşan, gerek deneysel gerek klinik çalışmalarla oluşturulan pnömoperitonyumun derecesine bağlı olarak gelişen karın içi basınç (KİB) artışlarının, organ ve dokuların venöz dönüş rezistansını arttırarak bu organlarda hipoperfüzyona neden olabildiği açıkça gösterilmiştir (1,2). Laparoskopik girişim bitiminde ise desuflasyon ile pnömoperitonyumun ortadan kaldırılması kan akımını normale döndürmektedir. Dolayısıyla laparoskopinin organ ve dokular üzerinde bir iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturma riskinin olduğu gösterilmiştir. Nitekim KİB artışının; başta karaciğer, dalak gibi karın içinde yerleşen splanik organlar olmak üzere akciğer, hatta testis gibi karın dışı yerleşimli organlar üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konulmuştur (1-6).

Pnömoperitonyuma bağlı KİB artışının, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonları üzerindeki olası etkisini ve oluşabilecek doku hasarını araştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu konuda yalnızca karın içi hipertansiyon oluşturulan modellerle yapılan çalışmalar mevcuttur. 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 (1-8). Laparoskopik girişimler esnasında genellikle 6 ile 12 mmHg arasındaki KİB değerleri kullanılmaktadır. Karın içi hipertansiyon oluşturan basınçlarda pankreas önemli derecede etkilendiğine göre, rutin basınçlarda da pankreasta meydana gelebilecek olası patolojik değişiklikleri ortaya koymak gereklidir. Bu konu; insülin, glukagon ve amilaz gibi ameliyat sonrası dönemde mortalite ve morbiditeyi

etkileyen hormonların durumunu, pankreasta meydana gelebilecek yapısal değişikliklerin neler olabileceğini göstermek açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laparoskopi

2.1.1. Tanımı ve Çocukluk Çağında Kullanımı

Laparoskopi, peritoneal boşluğun anatomik bağlantılarına zarar vermeden kameralar vasıtasıyla karın içi ve pelvik organların izlenmesine olanak sağlayan, ameliyat sonrası dönemde morbiditeyi ve hastanede yatış süresini kısaltmayı amaçlayan minimal invaziv bir cerrahi yöntem olarak tanımlanmıştır (9).

Laparoskopinin yaygın kullanımı ve gelişmesi erişkinlerde olmuştur. Ancak son yıllarda erişkinlerde kabul gören ameliyatların, teknolojinin gelişmesine paralel olarak çocuklarda da uygulamaları yapılmakta ve kullanım alanları giderek genişlemektedir. Çocuk cerrahları, laparoskopik cerrahinin benimsenmesinde başlangıçta çekimser kalmışlardır. Çünkü çocuklarda laparoskopik cerrahinin avantajları erişkinlerde olduğu kadar belirgin değildir (9).

2.1.2. Laparoskopinin Açık Cerrahiye Göre Avantajları

Laparaskopik cerrahiyi ayrıcalıklı kılan temel özellik, cerrahi işlemin açık cerrahide kaçınılmaz olan geniş doku diseksiyonlarına gerek kalmadan yapılabilmesidir. Laparoskopik cerrahi sırasında daha az doku diseksiyonu yapıldığından organizmanın strese karşı verdiği nöroendokrin ve metabolik cevap daha düşük düzeyde kalır. Laparoskopik cerrahide ameliyat sonrası ağrı ve buna karşı analjeziklere ihtiyaç azalmış bulunmuştur. Bunların yanında bir diğer önemli avantaj ise hastanın çok daha kısa sürede gündelik hayata dönebilmesidir (9,10).

Özet olarak:

1. Morbiditede azalma,

2. Azalmış hastanede kalış süresi,

3. Günlük aktivitelere kısa sürede dönme,

4. Azalmış analjezik kullanımı ihtiyacı,

5. Ameliyat sonrası azalmış ağrının psikolojik etkisi,

6. Ameliyat sonrası ileusun sıklığında azalma,

7. Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların azalması,

8. İyi kozmetik sonuç (daha az skar dokusu oluşması),

9.Açık cerrahiye göre doku iyileşmesinin daha hızlı olması, kabul gören avantajlarıdır.

2.1.3. Laparoskopi Aleyhindeki Görüşler

1. Çocukluk yaş grubundaki birçok ameliyat, süt veya erken çocukluk döneminde yapıldığından minimal invaziv yaklaşımlara daha az ihtiyaç olmaktadır.

2. Çocuklar açık cerrahide de hızlı bir şekilde, daha az skar dokusu bırakarak iyileşirler ve daha hızlı bir şekilde de günlük aktivitelerine dönerler.

3. Çocuklar minimal invaziv cerrahide anestezi riskine ek olarak, kör trokar girişi ve gaz insuflasyonuna maruz kalmaktadır.

4. Son olarak belki de en önemlisi, birçok çocuk cerrahi girişiminin rekonstrüktif olması, bu tür cerrahilerin ise henüz laparoskopik olarak yapılmasının standartlaşmamış olmasıdır (9).

Bütün bu avantaj ve dezavantajların birbirleriyle karşılaştırılması zor gibi görülmektedir. Çocukluk yaş grubundaki sorunlara minimal invaziv yaklaşımlar geliştirilirken, laparoskopik cerrahinin standart açık tekniğe göre belirgin avantajlarının olması gerekir. Cerrahi aletlerin teknolojik gelişmeyle küçülmesi ve çocuk cerrahının laparoskopik teknikleri öğrenmesi, laparoskopik tekniklerin çocukluk yaş dönemindeki rekonstruktif vakalarda bile kabul edilebilir hale gelmesini sağlamıştır. Bu nedenle laparoskopinin çocuk cerrahisinin uygun ameliyatlarında kullanımına eğilim giderek artmaktadır.

2.1.4. Laparoskopik Cerrahi Tekniği

Laparoskopi yapılacak çocuklar supin pozisyonda yatırılır. Tüm abdomen ve genital bölge operasyon sahası içinde olacak şekilde pozisyon verilir. Amaca yönelik üretral ve nazogastrik kateter takılır. Veress iğnesi ile abdominal duvarın katları geçilerek peritoneal boşluğa girdikten sonra iğne CO_2 insuflatörüne bağlanarak pnömoperitonyum oluşturulur. İnsuflasyon oranı dakika (dk)'da 1 lt veya daha az olmalıdır. Pnömoperitonyum için gereken gaz volumü çocuklarda erişkinlere göre oldukça düşüktür. Erişkinlerde 2,5-5 lt gaz gerekirken, 10 kg olan bir hastada yaklaşık 0,9 lt gaz gerekir (11).

Peritoneal boşlukta hangi basınç aralığında çalışılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Yapılan birçok deneysel araştırmada KİB'nin, 15 mmHg'nin üzerine çıkarılması durumunda karın içi organlarda önemli derecelerde hipoperfüzyonun meydana gelebildiği ve bu durumun da ameliyat sonrası komplikasyonlarda artışa neden olabileceği rapor edilmiştir (1, 12, 13, 14, 15). Sıklıkla önerilen KİB çalışma aralığı 8-12 mmHg'dir. Ancak 5 mmHg'lik bir KİB oluşturulan vakalarda bile periton içi doku ve organlarda hipoperfüzyon oluşabileceği hususunda ciddi yayınlar vardır (1, 2, 12, 16, 17, 18, 19). KİB çalışma aralığının güvenlik sınırlarını belirleme çalışmaları halen devam etmektedir.

2.1.5. Laparoskopi İçin Oluşturulan Pnömoperitonyumun Etkileri

Laparoskopi sırasında oluşturulan pnömoperitonyumun yan etkileri ve komplikasyonları üzerine bugüne kadar artan sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. KİB'nin karın içi organlarda, kardiyovasküler sistemde ve solunum sisteminde çeşitli etkilere yol açtığı gösterilmiştir (1, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

2.1.5.1. Pnömoperitonyumun Karın İçi Organlara Etkileri

Yapılan çalışmalar özellikle intraabdominal kan akımındaki değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Çalışmalar açıkça göstermiştir ki laparoskopik cerrahideki insuflasyon esnasında karın içi organlardaki kan akımı % 10 ile % 80 oranında azalarak organları iskemide bırakmaktadır. 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.

KİB artışından ilk ve en ciddi etkilenen organlar splanik organlardır. Bu amaçla yapılan klinik bir çalışmada; Schilling ve ekibi doppler ultrasonografi kullanarak laparoskopik cerrahi sırasında kan akımında midede % 40 ile % 54 oranında, jejenumda % 32 oranında ve kolonda % 42 oranında azalma tespit etmişlerdir (18). Ayrıca, böbrekler retroperitoneal organ olmalarına rağmen, laparoskopi sırasında artan KİB'nin renal kan akımında azalmaya (% 12 ile % 40) sebep olduğu ve bunun da idrar atılımında azalmayla sonuçlandığı çeşitli klinik çalışma modellerinde gösterilmiştir (1, 12). Eleftheriadis ve ekibi, 60 dakika 15 mmHg KİB uygulamasını takiben bağırsak, karaciğer, dalak ve akciğerlerin kan akımının belirgin miktarlarda azaldığını göstermiştir (22). Bentes de Souza ve ekibi de, düşük basınçlı (5 mmHg) KİB uygulamalı pnömoperitonyum deneyinde, pnömoperitonyumun desuflasyonunu takiben 8-iso-$PGF_2\alpha$ düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu göstermiştir (16). Aynı araştırmacılar laparoskopi ile laparatomiyi kıyaslayarak, laparoskopide peritoneal 8-iso-$PGF_2\alpha$ düzeylerinde önemli derecede artış olduğunu göstermişlerdir. Bu da iskemi-reperfüzyon mekanizmasıyla ilişkilidir ve ana sebep serbest oksijen radikali (SOR) üretimidir (28, 29).

2.1.5.2. Pnömoperitonyumun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Bu etkiler özellikle KİB'na bağlıdır. KİB'nın, 15 mmHg'nin üzerindeki değerlerinde venöz dönüş azalarak vena kava inferior (VKİ) komprese olur ve sonuç olarak kardiak çıkış ve arteriyel kan basıncı azalır (30). Çocuklar yüksek seviyede vagal tonusa sahiptir, dolayısıyla gaz insuflasyonu veya trokar ve laparoskop penetrasyonu peritoneal stimülasyona yol açarak bradikardiyi veya asistoliyi provake edebilir. Kardiyovasküler kollapsın nedenleri arasında; peritoneal stimülasyona cevaben oluşan vazovagal refleks, miyokardial sensitizasyon, yüksek KİB sonucu oluşan VKİ kompresyonu, ters trandelenburg pozisyonunu takiben azalmış venöz akım, hipovolemi, hiperkapni ve venöz gaz embolizmi yer alır (11, 14, 15, 26, 27).

2.1.5.3. Pnömoperitonyumun Solunum Sistemine Etkileri

Bu etkiler KİB artışı sonucu diyafragma hareketlerinde azalma ve diyafragmanın yukarı doğru yer değiştirmesiyle başlar. Bunun sonucu küçük hava yollarında erken kapanma, tepe havayolu basıncında artma ve torasik kompliansda azalma gerçekleşir.

Diafragmanın yukarıya doğru yer değiştirmesi akciğerden bağımsız ayrıcalıklı ventilasyona yol açar. Bu da ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına yol açar. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin kapanma kapasitesinin altına düşmesiyle küçük havayollarında kollaps olur ve bu da atelektaziye yol açar. Atelektazi sonucu pulmoner şantlar oluşur ve böylece hipoksemi gelişir (11, 14, 15, 26, 27).

2.2. Pankreas

2.2.1. Pankreasın Anatomik Özellikleri

Pankreas karın arka duvarında 1. ve 2. lomber vertebra hizasında, çoğunlukla hareketsiz, retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Pankreas; sağda duodenum, solda dalak arasında retroperitoneal olarak transvers uzanır.

Pankreas anatomik olarak baş, uncinate process, boyun, gövde ve kuyruk olarak beş bölüme ayrılır.

Pankreas arteriyel kan akımını ana hepatik arter, superior mezenterik arter ve splenik arterden almaktadır.

Pankreasın venleri arterlere parelel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior mezenterik vene dökülür. Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır.

Pankreas sempatik ve parasempatik sistem tarafından inerve edilir. Sinirler genelikle varacakları yere damarları takip ederek gider. Çöliak ganglion hem sempatik hem de parasempatik inervasyon merkezidir.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek papilla vateri'ye ulaşır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır. (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

2.2.2. Pankreasın Histolojik Özellikleri

Pankreas; 60-160 gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından

depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Pankreasın baş, boyun ve korpus bölümlerinin salgılarını toplayan kanala Wirsung kanalı, başın bir bölümünün salgısını toplayan kanala ise Santorini kanalı adı verilir. Her iki kanal da yüksek prizmatik veya yalancı çok katlı epitelle döşeli olabilir. Arada goblet hücreleri ve enteroendokrin hücreler de yer alabilir (38, 39).

2.2.3. Pankreasın Fizyolojik Özellikleri

Pankreas hem ekzokrin, hemde endokrin salgı yapan bir bezdir. Organın endokrin sekresyonu (insülin, glukagon ve somatostatin) yaşamın devam etmesi için gerekli olup langerhans adacıklarından salgılanır. Adacıklar morfoloji ve boyanma özellikleriyle birbirinden ayrılan üç tip hücreden oluşur.

- BETA hücreleri: Adacıkların % 60-80' ini oluşturur ve insülin salgılarlar.
- ALFA hücreleri: Adacıkların % 10-20' sini oluşturur ve glukagon salgılarlar.
- DELTA hücreleri: Adacıkların yaklaşık % 10' unu oluşturur ve somatostatin salgılarlar (40).

Pankreasın temel ekzokrin salgı ünitesi asinüstür ve günde ortalama 1500-2000 ml berrak, izotonik ve alkali (pH: 8,0 – 8,3) ekzokrin salgısı vardır. Pankreas ekzokrin salgısı temel üç besin maddesinin sindirimini sağlayan enzimleri içerir; protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi. Proteolitik enzimler; tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, ribonükleaz ve deoksiribonükleaz'dan ibarettir. Karbonhidratları parçalayan enzim amilazdır. Bu enzim karbonhidratları parçalayarak disakkaritleri ve az miktarda trisakkaritleri oluşturur. Pankreasın yağ sindiriminden sorumlu enzimi ise lipaz, kolesterol esteraz ve fosfolipazdır (41).

Pankreasın ekzokrin salgısı, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrol edilir. Sinirsel uyarılardan N. vagus sorumludur. Hormonal kontrolde, sekretin ve kolesistokinin temel olarak rol alır. Bu iki hormonun dışında gastrin, pankreatik polipeptid, glukagon gibi diğer bazı hormonlar da az miktarda etkiye sahiptir (41, 42, 43, 44, 45).

2.3. İskemi–Reperfüzyon Hasarı

2.3.1. İskemi-Reperfüzyon Hasarının Mekanizması

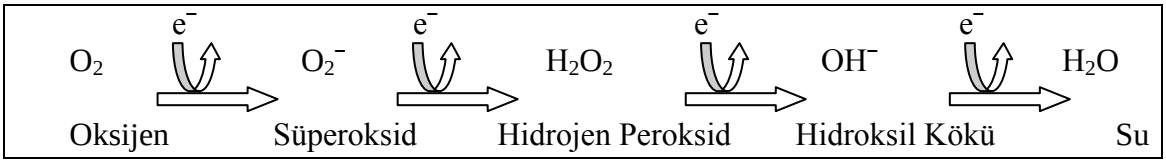
Organların veya dokuların iskemi gelişen bölgeleri besin maddeleri ve oksijenden yoksun kalır. Ayrıca metabolizma artıkları da uzaklaştırılamaz ve olay doku hasarıyla sonuçlanabilir. Doku yaralanmasının şiddeti; iskeminin oluş hızına, tıkanmanın derecesine, organ ve dokunun duyarlılığına ve kollateral dolaşımın yeterliliğine bağlı olarak değişir (46).

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'nin azalması sonucunda olur. Mitokondrilerde 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 dk 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 (47, 48, 49, 50, 51, 52).

İskemiyi 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, ksantin dehidrogenaz (KD)'ı ksantin oksidaz (KO)' a dönüştürme yeteneği olan proteazlar aktive olur. Proteazlar da hücre memran 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 (51, 53).

Serbest oksijen radikallerini oluşturan ilgili oksijen metabolitleri; süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil köküdür (Tablo 1). Hidrojen peroksit, oksijenin iki değerli indirgenmesi sonucunda meydana gelir. Hidroksil kökü ise, oksijen ve hidrojen peroksidin etkileşimi sonucunda (Haber-Weiss reaksiyonu) ortaya çıkar (49). Bu moleküller, moleküler oksijenden daha zararlıdır ve hücresel bütünlüğe karşı şiddetli bir tehlike oluştururlar. SOR, hücre membranı ve çeşitli stoplazma komponenetlerinin 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'nun rolü bulunmaktadır (48, 52, 54, 55).

Tablo 1. Serbest Oksijen 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 (49, 52, 54, 55, 56). Hücrenin bütünlüğünün bozulması sonucu, ortamda bol miktarda aldehit ve karbonil bileşikleri birikir. Bu bileşiklerin en önemlisi malondealdehit (MDA)'dir. MDA, lipid peroksidasyonu yıkım ürünüdür ve reperfüzyon doku yaralanmasının önemli bir göstergesidir (47, 48, 50, 51, 54, 56, 59).

Serbest oksijen radikallerinin indirek etkilerinden birisi kapiller permeabilite artışı ve doku ödemidir. SOR, granülositleri aktive ederek lökotrien B_4 ve platelet aktive edici faktör gibi damar endoteline yapışan çeşitli maddelerin salınımına yol açar. Açığa çıkan bu proinflamatuar 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 ödemine neden olur. Bu da doku hasarı oluşmasına katkıda bulunur (49, 51, 53, 56, 57, 58).

2.3.2. Pankreasın İskemiye Olan Hassasiyeti

KİB artışının; başta karaciğer, dalak gibi karın içinde yerleşen splanik organlar olmak üzere, akciğer hatta testis gibi karın dışı yerleşimli organlar üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konulmuştur (1-6).

Bu konuda pankreas üzerine yapılan çalışmalardan bazıları ise şunlardır:

- Literatürde 20 ve 25 mmHg basınçla üç saat boyunca karın içi hipertansiyon oluşturulan rat modellerinde; kan glukagon seviyesinde artış, insülin seviyesinde azalma görülmüş, histopatolojik incelemelerde ise ekzokrin pankreas dokusunda inflamatuar hücre infiltrasyonu ve langerhans hücrelerinde vasküler konjesyon tespit edilmiştir (7).
- Domuzlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise; 30 mmHg basınçla 6 ve 12 saat karın içi hipertansiyon oluşturulmuş olup, 12 saat sonra pankreasta nekroz, lökosit infiltrasyonu, endotel hücrelerde kayıp görülmüş; ekzokrin pankreasın asiner hücrelerinde ve endoplazmik retikulumda dilatasyon kaydedilmiştir (8).
- Mairelles junior ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; pankreas kuyruk damarları dört saat boyunca bağlanarak perfüzyon bozulmuş ve klempin açılmasıyla reperfüzyonu sağlanmış olup, oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının hiperamilazemiye neden olduğu ve bunun da muhtemelen, SOR'a sekonder meydana geldiği gösterilmiştir (60).
- Tamura ve ark. ise; SOR'un endotel hasarı oluşturarak hiperamilazemi meydana getirdiğini ortaya koymuştur (61).

Literatürde gerek farklı basınçlar kullanılarak yapılan laparoskopi çalışmaları olsun gerekse deneysel olarak oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelleri olsun meydana gelen hipoperfüzyon ve reperfüzyon sonrası pankreasın oluşan travmanın şiddetiyle korele ciddi hasarlar alabileceği gösterilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı (AD) tarafından planlanıp, 2012/23 dosya 1 karar nolu etik kurul onayı alındıktan sonra Histoloji ve Embriyoloji, Biyokimya ile Anestezi ve Reanimasyon AD'nın katkılarıyla ortaklaşa olarak yapılmıştır. Çalışmada KTÜ Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nde, aynı koşullarda barındırılan 24 adet 250-300 gr ağırlığında dişi rat kullanılmıştır. Her biri sekiz rattan oluşan üç grup aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

Grup 1: Kontrol grubu (pnömoperitonyum oluşturulmayan grup)

Grup 2: 6 mmHg KİB oluşturularak 60 dakika pnömoperitonyum yapılan grup

Grup 3: 12 mmHg KİB oluşturularak 60 dakika pnömoperitonyum yapılan grup

3.1. Laparaskopik Cerrahinin Gerçekleştirilmesi

Cerrahi işlem sırasında anestezi; intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg Xylazine kullanılarak sağlandı, yeterli anestezi oluşturulduktan sonra ratların boyun bölgeleri traş edilerek temizlendi, işlem yapılacak bölgeler batikonla boyandıktan sonra 16 G anjiokateter ile trakeostomi yapıldı ve mekanik ventilatöre bağlanarak ventilasyon sağlandı. Grup 1 de; batına sadece 18 x 1,3 x 45 mm.'lik (18 numara) yeşil perkutan anjiokateter yerleştirildi. Diğer 2 grupta ise; batına yerleştirilen 18 numaralı anjiokateterlerden CO_2'nin intraabdominal insuflasyonu 0,1-0,2 lt/dk hızında olacak şekilde Grup 2'de 6 mmHg ve Grup 3'de 12 mmHg olacak şekilde KİB'ler sağlanarak pnömoperitonyum oluşturuldu. KİB otomatik laparoflatör (Karl Storz, GmbH, Tutlingen, Germany) ile istenilen düzeyde planlanan süre boyunca sabit tutuldu, 60 dk'lık pnömoperitonyum sonrası 30 dk reperfüzyona izin verildi. Karın söndürüldükten 30 dk sonra kan örnekleri alındı, ardından median kesi ile batın açılarak yaklaşık aynı noktadan pankreas dokusu çıkarıldı. Alınan parçalar, % 0,9'luk izotonik solusyonla yağ ve kandan

nazikçe temizlendikten sonra % 10'luk formaldehit içeren solusyon ile fikse edilerek histopatolojik ve biyokimyasal incelemeye gönderildi.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Doku örnekleri histopatolojik değerlendirme yapılması için % 10 luk formol içinde 48 saat fikse edildi. Doku parçaları dereceli alkol serilerinden geçirilerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlanarak, bloklardan tam otomatik mikrotom ile 5 um kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hemetoksilen–eozin ile boyandı.

Alınan gruplara ait pankreas dokularının histopatolojik değerlendirmesinde pankreas yapısı, seröz bez ve langerhans adacıklarının yapısı açısından gözden geçirildi. Genel pankreas yapısı; vasküler konjesyon, hemoraji, inflamatuar hücre infiltrasyonu, ödem ve diğer dejeneratif değişiklikler açısından değerlendirildi.

Değerlendirmede; Yok: 0 Hafif: 1 Orta: 2 Şiddetli: 3 olarak skorlama yapıldı. Bu skorlama, çalışma gruplarından habersiz, bu konuda deneyimli bir histolog (Esin Yuluğ) tarafından yarı kantitatif olarak yapıldı.

3.3. Pankreas Dokusunda MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Ratlardan elde edilen ve –80 °C' de saklanan pankreas dokularında MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi (62). Lipid peroksidasyon ürünü MDA ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. TBA ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü.

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

Deneyin Yapılışı:

1. 500 µL homojenata 3 ml % 1' lik H_3PO_4 eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 ml % 0,672 lik TBA eklendikten sonra 45 dk kaynar su banyosunda inkübe edildi.

3. 2 ml n-bütanol eklendi.
4. Oda sıcaklığında 4000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi.
5. Organik faz alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanslar 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.

3.4. Kanda Hormon ve Enzim Düzeyinin Belirlenmesi

Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifuj edilerek elde edilen serum örneklerinden insülin, glukagon ve amilaz çalışıldı.

Amilaz, rat pankreatik alfa amilaz cusabio elisa kitiyle, insülin rat insülin cusabio elisa kitiyle ve glukagon rat glukagon cusabio elisa kitiyle çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Üç grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi (post hoc olarak Mann Whitney U testi) kullanıldı. Anlamlık düzeyi $p<0.05$ ve post hoc karşılaştırmalarda $p<0.05$ / karşılaştırma sayısı olarak alındı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca olarak, histopatolojik değerlendirmede sayımla elde edilen veriler ise yüzde (%) olarak gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik İnceleme

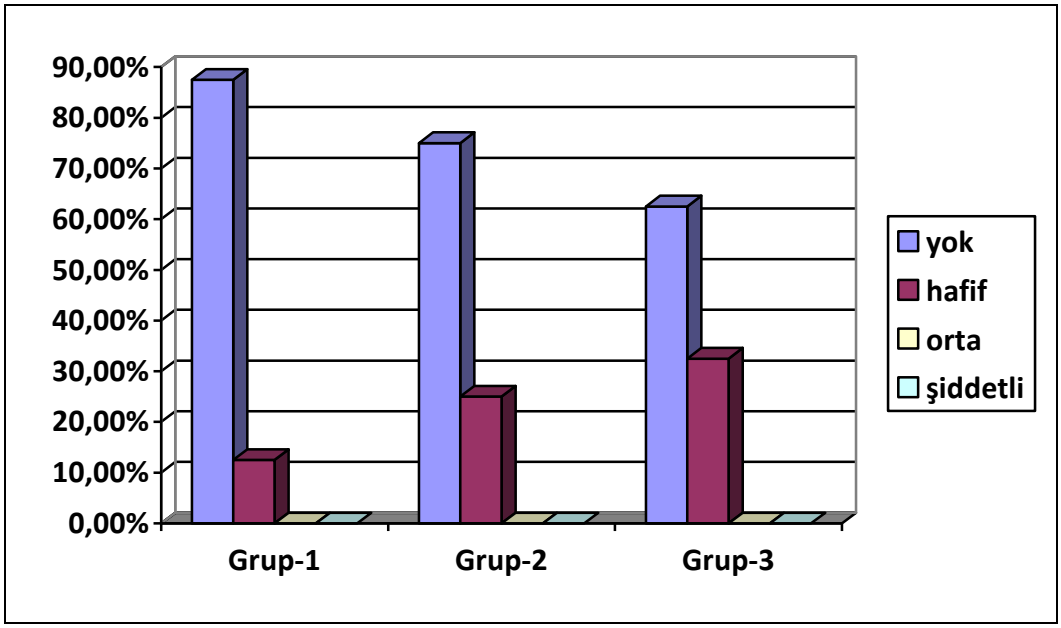
Ratların histopatolojik değerlendirilmesi Tablo 2, 3, 4'de ve Grafik 1, 2, 3 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gruplardaki Hemorajinin İstatistiksel Dağılımı.

Grup	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
1	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0	0
2	6 (%75)	2 (%25)	0	0
3	5 (%62,5)	3 (%37,5)	0	0

Grupların hemoraji derecesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1'de %87,5 oranında hiç yok, %12,5 oranında hafif, Grup 2'de %75 oranında hiç yok, %25 oranında hafif, Grup 3'de %62,5 oranında hiç yok, %37,5 oranında hafif hemoraji izlendi.

Grafik 1. Hemorojinin Yüzde (%) Dağılımı

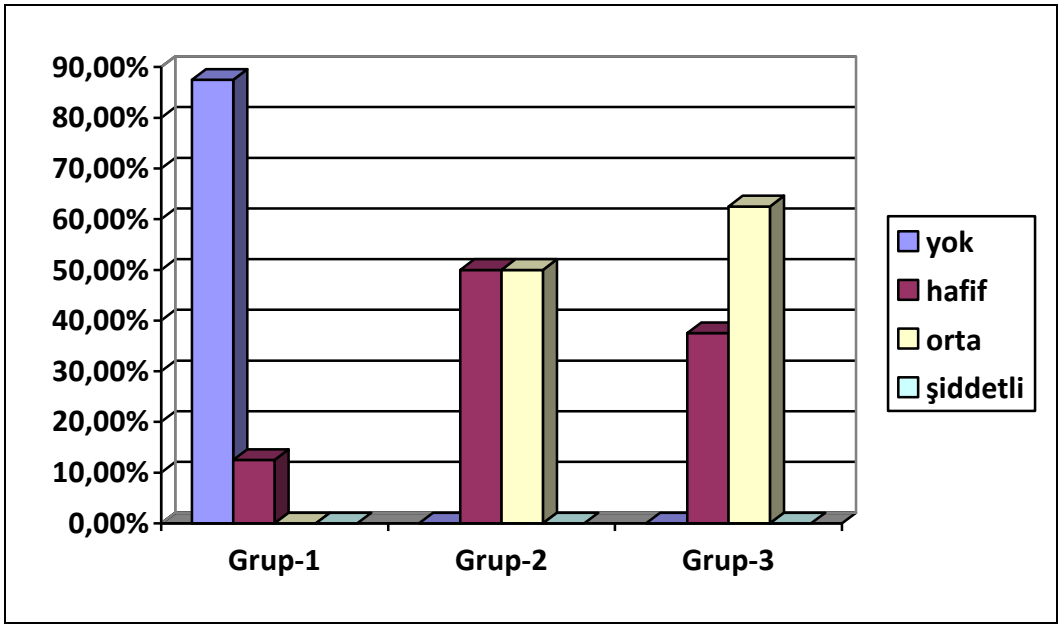


Tablo 3. Gruplardaki Konjesyonun İstatistiksel Dağılımı

Grup	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
1	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0	0
2	0	4 (%50)	4 (%50)	0
3	0	3 (%37,5)	5 (%62,5)	0

Grupların konjesyon derecesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1'de %87,5 oranında hiç yok, %12,5 oranında hafif, Grup 2'de %50 oranında hafif, %50 oranında orta, Grup 3'de %37,5 oranında hafif, %62,5 oranında orta düzeyde konjesyon izlendi.

Grafik 2. Konjesyonun yüzde (%) dağılımı

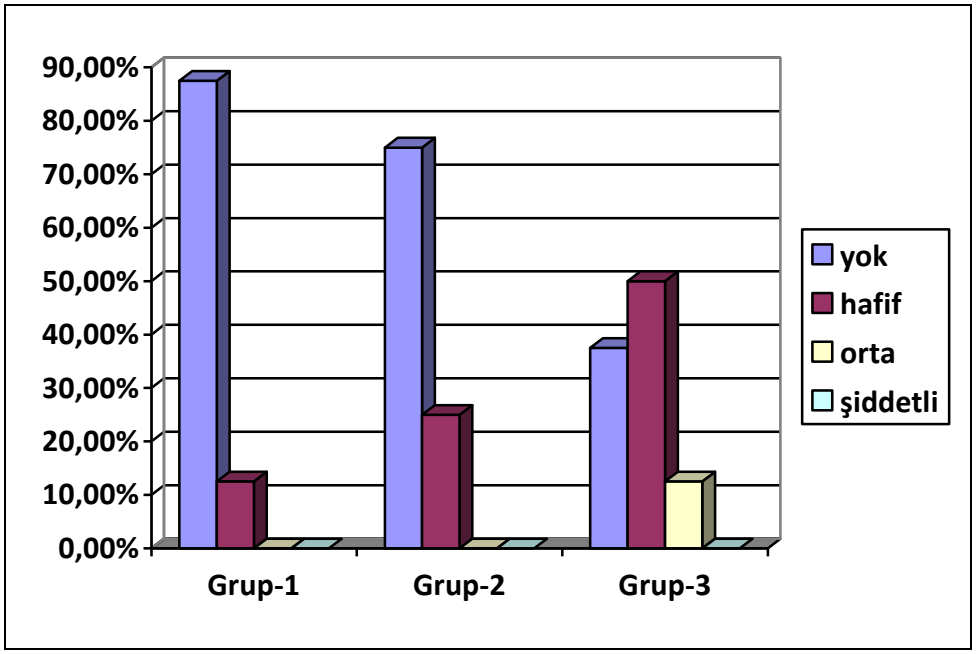


Tablo 4. Gruplardaki İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonun İstatistiksel Dağılımı

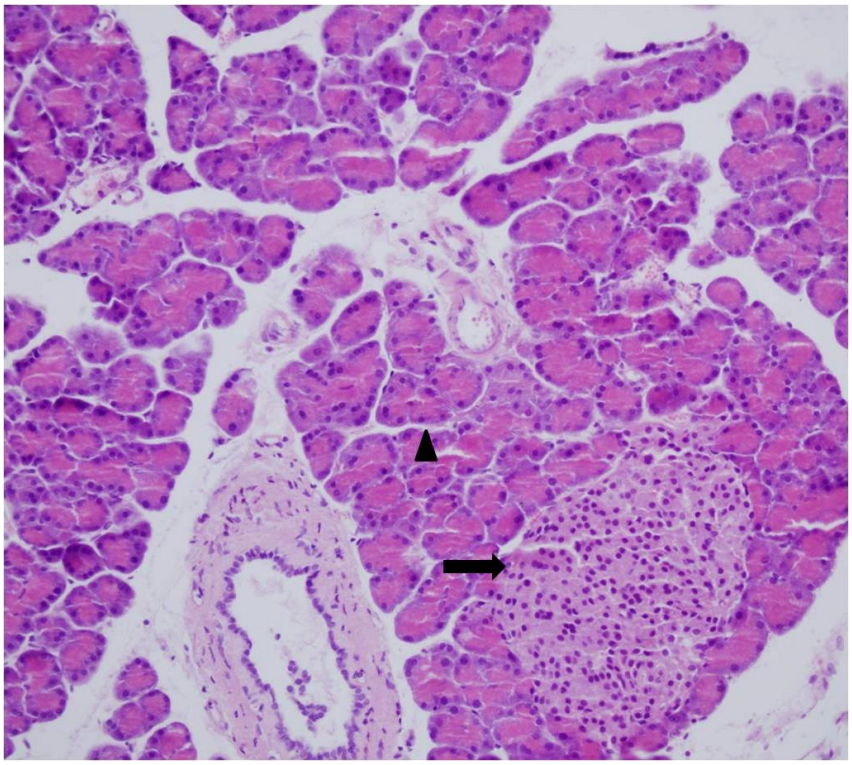
Grup	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
1	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0	0
2	6 (%75)	2 (%25)	0	0
3	3 (%37,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	0

Grupların inflamatuar hücre infiltrasyonunun derecesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; Grup 1'de %87,5 oranında hiç yok, %12,5 oranında hafif, Grup 2'de %75 oranında yok, %25 oranında hafif, Grup 3'de %37,5 oranında hiç yok, %50 oranında hafif, %12,5 oranında orta derecede inflamasyon izlendi.

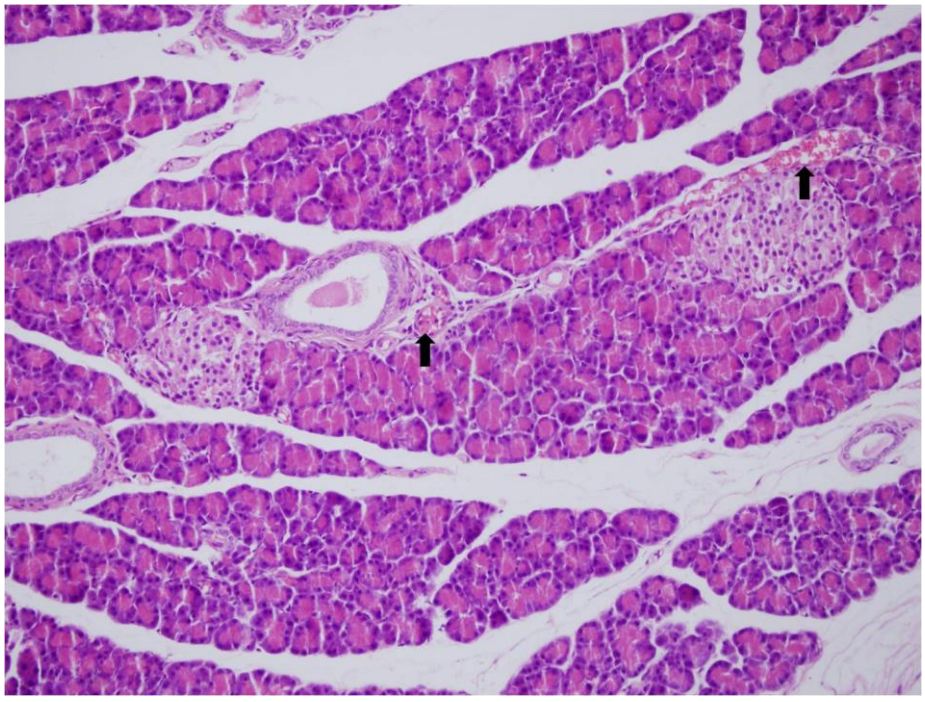
Grafik 3. İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonunun Yüzde (%) Dağılımı



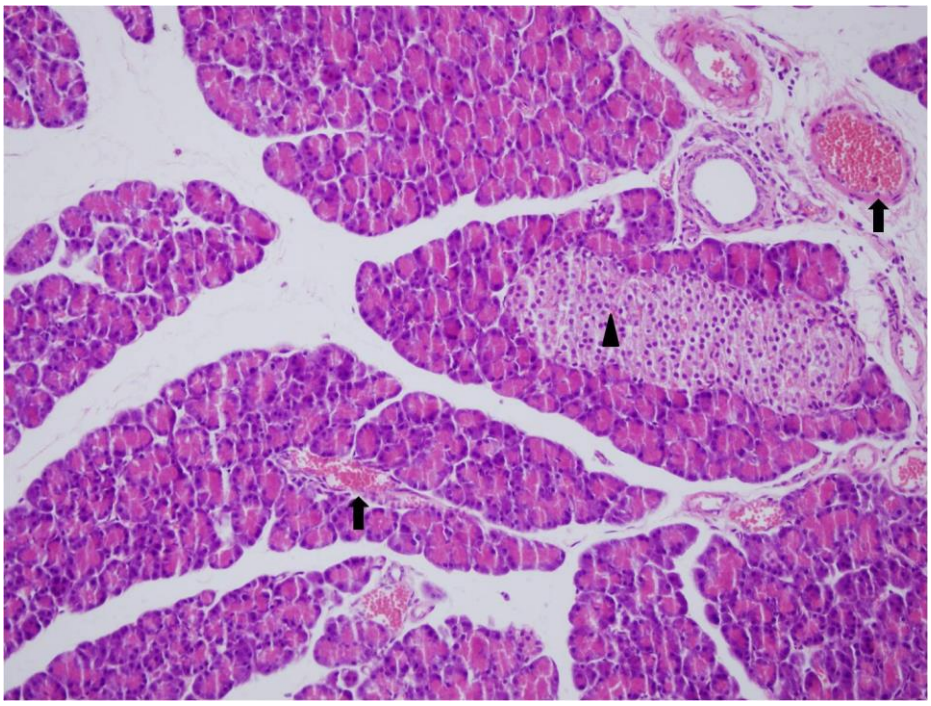
Grup 1'e ait preparatlarda; pankreas dokusunda normal seröz bez yapıları ve langerhans adacıkları izlendi (Resim 1). Grup 2'ye ait preparatların değerlendirmesinde intralobuler ve interlobüler alandaki arter ve ven yapılarında hafif-orta derecede vasküler konjesyon izlendi. Langerhans adacıklarında hücreler arasında hafif konjesyon mevcut idi. Ekzokrin seröz bez yapıları normal morfolojide izlendi (Resim 2). Grup 3'e ait preparatların değerlendirmesinde pankreas dokusunda intralobuler ve interlobuler arter ve venlerde orta derecede konjesyon ve langerhans adacıklarında hücreler arasında orta şiddette konjesyon izlendi (Resim 3). Ayrıca Grup 3 'e ait pankreas dokularında interlobuler alanda nadir olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 4).



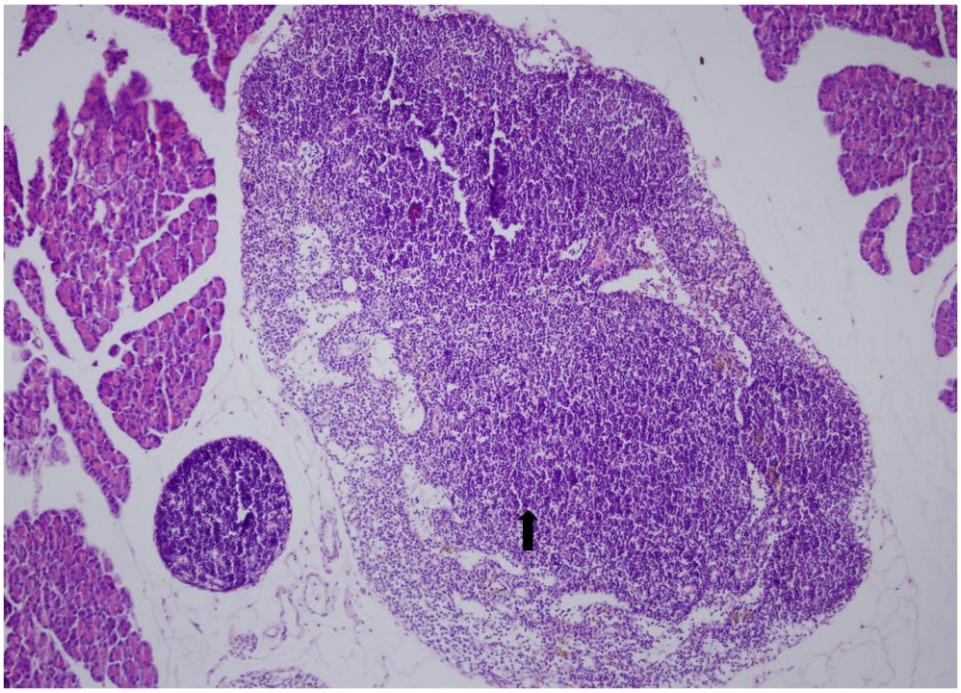
Resim 1. Grup 1'e ait pankreas dokusunda normal seröz asinus (▲) ve langerhans adası (⬆) izlendi (H&E X 200).



Resim 2. Grup 2'ye ait pankreas dokusunda interlobuler alanda vazokonjesyon (⬆) izlendi (H&E X 200)



Resim 3. Grup 3'e ait pankreas dokusunda interlobuler alanda (⬆) ve langerhans hüceleri arasında vazokonjesyon (▲) izlendi (H&E X 200).



Resim 4. Grup 3'e ait pankreas dokusunda interlobuler alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (⬆) izlendi (H&E X 200).

4.2. Doku MDA Değeri

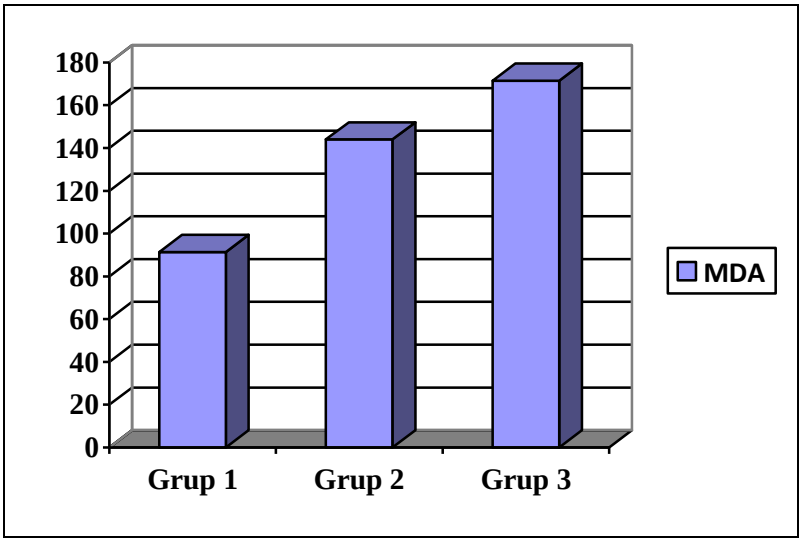
Her üç grubun pankreas dokularında ölçülen MDA değerleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 5 ve Grafik 4'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Her Üç Grubun MDA Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1	91,369	20,932	68,292	120,484
2	143,974	40,831	70,215	184,489
3	171,394	27,176	125,940	201,010

Her üç grubun doku MDA değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2, Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,210,p=0,115), Grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001).

Grafik 4. Her Üç Grubun Doku MDA Sonuçlarının Ortalama Değerleri



4.3. Biyokimyasal İncelemeler

4.3.1. Ekzokrin Fonksiyonların İncelenmesi

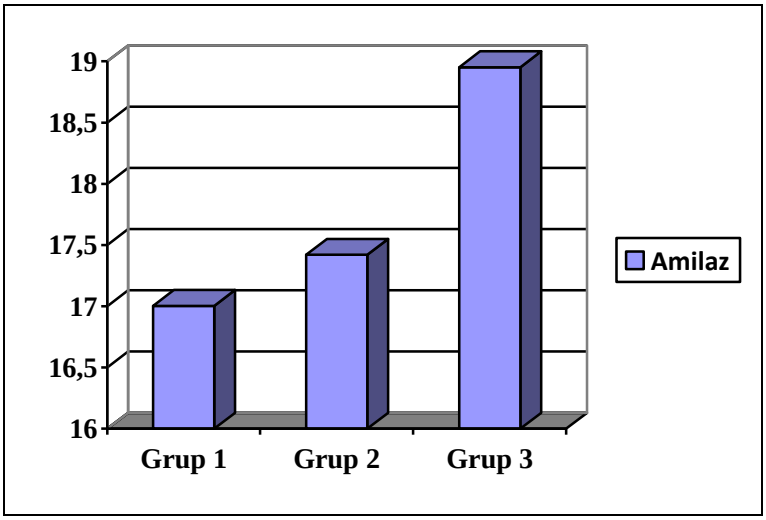
Amilaz: Gruplardan elde ettiğimiz amilaz verileri Tablo 6'da ve Grafik 5'de sunulmuştur.

Tablo 6. Her Üç Grubun Amilaz Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1	17,003	4,40	11,733	22,763
2	17,42	4,83	14,320	29,182
3	18,952	3,822	12,464	24,858

Grupların amilaz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=1,00, p=0,529, p=0,208).

Grafik 5. Her Üç Grubun Amilaz Sonuçlarının Ortalama Değerleri



4.3.2. Endokrin Fonksiyonların İncelenmesi

4.3.2.1. İnsülin

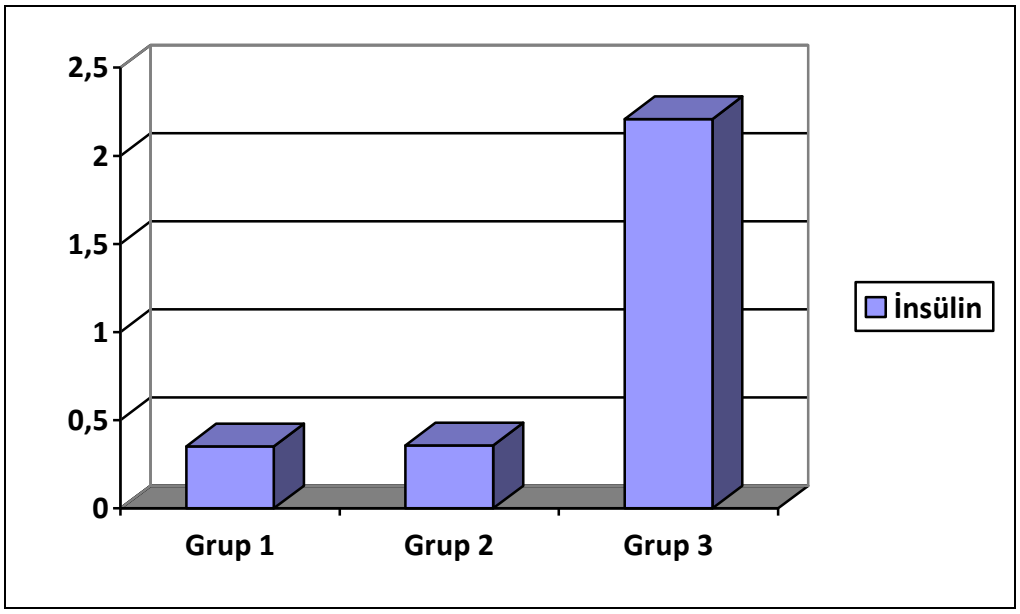
Pankreasın endokrin fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla insülin çalışıldı. Her üç gruptan elde ettiğimiz veriler Tablo 7'de ve Grafik 6'da sunulmuştur.

Tablo 7. Her Üç Grubun İnsülin Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1	0,351	0,183	0,076	0,605
2	0,357	0,202	0,106	0,580
3	2,208	0,924	1,036	3,951

Her üç grubun insülin değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001).

Grafik 6. Her Üç Grubun İnsülin Sonuçlarının Ortalama Değerleri



4.3.2.2. Glukagon

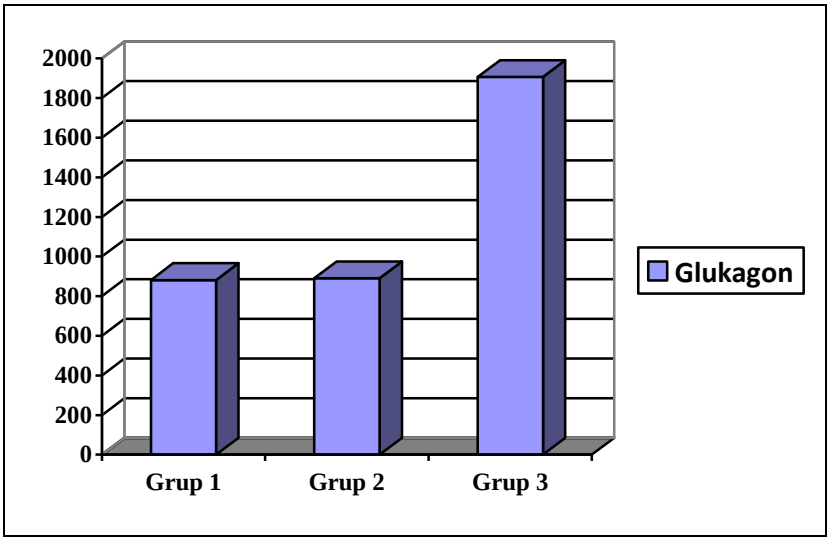
Pankreasın endokrin fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla glukagon çalışıldı. Her üç gruptan elde ettiğimiz veriler Tablo 8'de ve Grafik 7'de sunulmuştur.

Tablo 8. Her Üç Grubun Glukagon Değerleri ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.

Grup	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
1	881,825	217,419	578,157	1159,386
2	889,982	300,860	549,829	1518,431
3	1906,186	395,178	1392,151	2664,846

Her üç grubun glukagon değerleri karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001).

Grafik 7. Her Üç Grubun Glukagon Sonuçlarının Ortalama Değerleri



5. TARTIŞMA

Laparoskopi önceleri açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olarak kabul görmüştür. Ancak ameliyat sonrası hem erken hem de geç dönemlerde ortaya çıkabilen bazı sorunlara neden olduğu görülmüştür. Laparoskopi için oluşturulan pnömoperitonyumun derecesine bağlı olarak gelişen KİB artışlarının, organ ve dokuların venöz dönüş rezistansını arttırarak bu organlarda hipoperfüzyona yol açtığı gösterilmiştir (1,2). Laparoskopik girişim bitiminde ise desuflasyon ile pnömoperitonyumun ortadan kaldırılması kan akımını normale döndürmektedir. Dolayısıyla laparoskopinin organ ve dokular üzerinde bir iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturma riskinin olduğu bilinmektedir. Nitekim KİB artışının; başta karaciğer, dalak gibi karın içinde yerleşen splanik organlar olmak üzere, mesane, overler, retroperitonal yerleşimli böbrekler, hatta akciğer ve testis gibi karın dışı yerleşimli organlar üzerindeki olumsuz etkileri yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konulmuştur (1-6).

Pankreas da karın arka duvarında, 1. ve 2. lomber vertebra hizasında sağda duodenum, solda dalak arasında transvers uzanan, retroperitoneal yerleşimli intraabdominal bir organdır. Dolayısı ile KİB artışı durumlarından pankreasın da etkilenebileceği ihtimali söz konusudur. Ancak laparoskopik cerrahiler için güvenli olarak önerilen KİB artışlarının, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonları üzerindeki olası etkisini ve/veya oluşabilecek pankreatik doku etkilenmesini ortaya koyan kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle laparoskopinin güvenli aralığı olarak kabul edilen 6 ile 12 mmHg KİB artışı kullandığımız 60 dk'lık deneysel laparoskopi modelinde pankreasın histopatolojik ve fonksiyonel etkilenme durumunu ortaya koymayı amaçladık.

Literatürde KİB artışının pankreas üzerine olası etkilerini ortaya koymak için yapılan çalışmalar daha çok karın içi hipertansiyon oluşturulan modellerde uygulanmıştır. Bu konuda Böyük ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; 20 mmHg basınçla üç saat boyunca karın içi hipertansiyon oluşturulan rat modellerinde çok hafif düzeyde duktal dilatasyon görülmüş, pankreas dokusunda ve langerhans hücrelerinde hafif düzeyde inflamatuar hücre

infiltrasyonu, ödem ve kapiller konjesyon tespit etmişlerdir. Basınç 25 mmHg'ye çıkarıldığında orta düzeyde ödem, kapiller konjesyon ve inflamatuar hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir (7). Domuzlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise; 30 mmHg basınçla 6 ve 12 saat karın içi hipertansiyon oluşturulmuş olup, 12 saat sonra pankreasta nekroz, lökosit infiltrasyonu, endotel hücrelerde kayıp görülmüş; ekzokrin pankreasın asiner hücrelerinde ve endoplazmik retikulumda dilatasyon kaydedilmiştir (8).

Çok daha düşük KİB artışı olan laparoskopi modelinde çalıştığımız ratlarda 6 mmHg basınç grubunda intralobuler ve interlobüler alandaki arter ve ven yapılarında hafif-orta derecede vasküler konjesyon vardı, aynı şekilde langerhans adacıklarında hücreler arasında hafif konjesyon mevcut idi. Ekzokrin seröz bez yapıları normal morfolojide izlendi. Laparoskopinin en yüksek basınç değeri olarak kabul gören 12 mmHg basınçta ise pankreas dokusunda intralobuler ve interlobuler arter ve venlerde orta derecede ve langerhans adacıklarında hücreler arasında orta şiddette konjesyon izlendi. Ayrıca interlobuler alanda nadir olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edildi. Laparoskopi modelinde ilk histopatolojik bulgular olma özelliğindeki bulgularımız yorumlandığında; laparoskopi için kullanılan rutin basınç değerlerinde ve 60 dk sürede pankreasta histopatolojik olarak önemli bir hasarın görülmediğini düşünmekteyiz. Diğer karın içi organlardan farklı olarak, pankreasta ciddi hasarlar ancak 30 mmHg gibi çok yüksek basınçlarda ve uzun süreli uygulamalarda karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak pankreasın retroperitonal olarak yerleşmesi ve kanlanmasını sağlayan farklı birçok zengin damarsal yapıya sahip olduğunu düşünüyoruz.

Laparoskopi esnasında başta splanik organlar olmak üzere çeşitli organlarda iskemi-reperfüzyon hasarının meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu olası hasarın en önemli göstergelerinden bir tanesi ise lipid peroksidasyonu yıkım ürünü olan MDA'dır. Literatürde bu konu üzerinde yapılan bir çalışmada Yol ve ark. ; biliopankreatik kanal ligasyonu ile akut pankreatit yapılan ratlarda 12 mmHg basınçla 30 dk KİB artışı oluşturmuş olup; MDA'da kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptamamıştır (63). Polat ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada ise; akut pankreatit yapılan ratlara 60 dk boyunca sırasıyla 5, 10, 15, 20 mmHg basınçla KİB artışları oluşturulmuştur. Deney sonucunda KİB artışı oluşturulan tüm gruplarda MDA'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiş ancak basınç oluşturulan grupların kendi arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (64). Bizim çalışmamızda 6 mmHg basınç gurubunda kontrol grubuna göre artış tespit edildi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

12 mmHg basınç grubunda ise kontrol grubuna göre MDA artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. 6 ve 12 mmHg basınç grupları arasında ise Polat ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde anlamlı artış yoktu. Pankreasla ilgili yapılan çalışma sonuçları yorumlandığında; pankreas dokusundaki MDA artışında, oluşturulan basıncın şiddeti kadar uygulama süresinin de etkili olduğu görülmektedir. Ancak bu artışın oluşturduğu patolojinin ne kadar ciddi olduğu tartışmalıdır. KİB artışının pankreas üzerinde yarattığı iskemi-reperfüzyon hasarı ve klinik yansımaları hakkında çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. Basınç uygulama süresinin uzatılması ile ilgili çalışmalar yapılabilir.Pankreas üzerine yapılacak çalışmaların artmasıyla daha net bilgilere ulaşılabilecektir.

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonları olan bir organdır. Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının temel göstergesi karbonhidrat sindiriminde görev alan bir enzim olan amilazdır. Mairelles Junior ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; pankreas kuyruk damarlarının bir saatlik ligasyonu ve takibinde klempin kaldırılmasıyla 4 saatlik reperfüzyon sonrası pankreasta meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarının hiperamilazemiye neden olduğu ve bunun da muhtemelen, süperoksit radikallerine sekonder meydana geldiği gösterilmiştir (60). Yine bunu destekler şekilde Tamura ve ark. da süperoksit radikallerinin endotel hasarı oluşturarak hiperamilazemi meydana getirdiğini ortaya koymuştur (61).

Literatürdeki diğer bir çalışmada ise; açık ve laparoskopik kolesistektomi (15 mmHg basınçta) yapılan hastalarda postoperatif 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48. saatlerde bakılan amilaz değerlerinde anlamlı bir fark gösterilememiştir (65). Yol ve ark.'nın yaptığı diğer çalışmada ise; biliopankreatik kanal ligasyonu ile akut pankreatit yapılan ratlarda 12 mmHg basınçla 30 dk KİB artışı oluşturulmuş olup; amilazda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır (63). Bizim çalışmamızda da Yol ve ark.'nın çalışmasını ve klinik çalışmaları destekler tarzda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Çalışmamız, pratikte güvenli laparoskopi aralığı gibi görünen 6-12 mmHg basınçlarda pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında çok ciddi bir etkilenme olmadığını göstermektedir.

Pankreasın endokrin sekresyonun temelini ise insülin ve glukagon oluşturmaktadır. Bu iki hormon da yaşamın devam etmesi için kilit rol oynamaktadır. Bu nedenle laparoskopik cerrahi sonrası bu hormonların hangi yönde etkilendiğinin bilinmesi, ameliyat sonrası dönemde oluşabilecek sorunların değerlendirilmesinde bizlere ışık tutacaktır.

Aktan ve ark.'nın yaptığı bir klinik çalışmada; laparoskopik (10-12mmHg KİB'larında) ve açık kolesistektomi vakalarının sonuçları karşılaştırılmış ve her iki grupta insülin seviyesinde ameliyat sonrası 12 ve 24. saatlerde alınan değerlerde artış tespit edilmiştir (66). Engin ve ark.'nın yaptığı diğer bir klinik çalışmada ise; açık ve laparoskopik kolesistektomi sonrası 6. saatte her iki grupta insülin ve glukagonun ameliyat öncesi döneme göre bariz olarak artış gösterdiği görülmüştür. Ancak glukagon artışının açık operasyona göre laparoskopik cerrahide daha belirgin olduğu görülmüştür (67).

İnsülin ve glukagon sekresyonu otonomik, santral sinir sistemi ve diğer hormonların kontrolü altındadır. Glukoz miktarı da bu iki hormon kontrolü için kilit rol oynamaktadır. KİB artışının splanik kan akımını etkileyerek oluşturduğu travma insülin ve glukagon seviyesinde etkili olurken; sistemik nöroendokrin etkilerin oluşan endokrin cevapta etkisi olabileceği de unutulmamalıdır. Yine bu değişiklikler travmanın şiddetiyle de korelasyon gösterir. Travmanın insülin üzerindeki etkisi bifaziktir. İlk fazda katelokominlerin salgılarıyla insülinde supresyon ve hemen takibinde normal veya artmış insülin sekresyonu görülür. Glukagon sekresyonu ise yine birçok faktörün etkisiyle travmaya cevap olarak ani ve hızlı yükseliş göstermektedir (68).

Bizim çalışmamızda 6 mmHg basınçta, kontrol grubuna göre insülin ve glukagonda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, 12 mmHg basınçta, kontrol ve 6 mmHg'lik basınca göre anlamlı artış tespit edilmiştir. İnsulin ve glukagondaki artışta travma sonrası geçen süre ve bir çok faktörün etkili olabildiği bilinmektedir. Klinik çalışmaların da gösterdiği gibi ister laparatomi olsun isterse KİB artışı oluşturulan laparoskopik girişimler olsun, meydana gelen cerrahi strese bağlı insülin ve glukagonda artış meydana gelebilmektedir ve bu artış travmanın şiddetiyle de korele olabilmektedir. 12 mmHg gibi yüksek sayılabilecek bir basınçta oluşan bu stresin daha da derinleştiği ve insülin-glukagondaki artışın KİB artışının pankreas üzerine olan iskemi-reperfüzyon hasarına sekonder histopatolojik değişikliklerden ziyade, 12 mmHg basıncın oluşturduğu travmanın etkisine bağlı sistemik metabolik cevaptan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu deneysel çalışmanın sonucunda, güvenli laparoskopi aralığı olarak kabul gören 6 ve 12 mmHg basınçlarda 60 dk'lık ameliyat süresinde pankreasta meydana gelen hasar basıncın derecesi ile orantılı olarak bir miktar artmakta; ancak oluşan bu etkiler çok ciddi bir patoloji meydana getirmemektedir. Aynı basınçlarda ameliyat süresi uzatılırsa daha belirgin değişikliklerin olabileceğini düşünmekteyiz. Süre ile ilgili ayrı bir çalışma yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada laparaskopik cerrahi esnasında artan KİB'in pankreas üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla ratların pankreasından alınan biyopsiler ve kan örnekleri incelendi. Alınan doku örneklerinde histopatolojik inceleme yapıldı ve iskemi-reperfüzyon hasarını göstermek için MDA ölçüldü. Kan örneklerinde amilaz, insülin ve glukagon değerleri çalışıldı. Sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1.Her üç grup histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; Grup 1'e ait preparatlarda, pankreas dokusunda normal seröz bez yapıları ve langerhans adacıkları izlendi. Grup 2'ye ait preparatların değerlendirmesinde; intralobuler ve interlobüler alandaki arter ve ven yapılarında hafif-orta derecede vasküler konjesyon ve langerhans adacıklarında hücreler arasında hafif konjesyon mevcuttu. Ekzokrin seröz bez yapıları normal morfolojide izlendi. Grup 3'e ait preparatların değerlendirmesinde; pankreas dokusunda intralobuler ve interlobuler arter ve venlerde orta derecede konjesyon ve langerhans adacıklarında hücreler arasında orta şiddette konjesyon izlendi. Ayrıca Grup 3 'e ait pankreas dokularında interlobuler alanda nadir olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi.

2. Her üç grubun doku MDA değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2, Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,210,p=0,115), Grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001).

3. Her üç grubun amilaz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=1,00, p=0,529, p=0,208).

4. Her üç grubun insülin değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001).

5. Her üç grubun glukagon değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve 3, Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001).

Elde ettiğimiz bu bulgulara göre 6 ve 12 mmHg basınçlarda 60 dk'lık ameliyat süresinde pankreasta meydana gelen hasar basıncın derecesi ile orantılı olarak bir miktar artmakta, ancak oluşan bu etkiler çok ciddi bir patoloji meydana getirmemektedir. Sürenin uzaması ile bu bulgularda artış meydana gelebilir. Süre ile ilgili ayrı bir çalışma yapılmalıdır.

7. ÖZET

Laparoskopik Cerrahi Esnasında Oluşan İntrabdominal Basınç Artışının Pankreas Üzerine Olan Etkileri

Bu çalışmada; laparoskopik cerrahi esnasında oluşan KİB artışının pankreasın endokrin/ekzokrin fonksiyonları, oksidatif stres durumu ve histopatolojik yapısı üzerine olası etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada her grupta sekiz rat olmak üzere üç grup oluşturuldu. Tüm gruplar trakeostomi açılarak ventile edildi. Kontrol grubunda (Grup1) pnömoperitonyum oluşturulmadı, Grup 2'de 6 mmHg KİB ile Grup 3'de ise 12 mmHg KİB ile 60 dk süreyle pnömoperitonyum oluşturuldu ve 30 dk reperfüzyona bırakıldı. İşlem sonrası her üç gruptaki ratlardan kan örnekleri alındı ve serumda amilaz, insülin ve glukagon değerleri çalışıldı. Median kesi ile tüm ratların pankreas doku örnekleri aynı noktalardan olacak şekilde alındı. İskemi-reperfüzyon hasarı doku MDA düzeyleri tespit edilerek gösterilirken, histopatolojik etkisi ise hasar derecelendirme ve biyopsi skorlamalarıyla gösterildi.

Bu çalışmada her üç grupta histopatolojik olarak önemli bir hasar tespit edilmedi. Her üç grubun doku MDA değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,210,p=0,115), Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001). Grupların amilaz değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2, Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=1,00, p=0,529, p=0,208). Her üç grubun insülin değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001). Her üç grubun glukagon değerleri karşılaştırıldığında; Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken (p=0,753), Grup 1 ve Grup 3, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark görüldü (p=0,001, p=0,001).

Bu deneysel çalışma sonucunda, güvenli laparoskopi aralığı olarak kabul gören 6 ve 12 mmHg basınçlarda 60 dk'lık ameliyat süresinde pankreasta meydana gelen hasar basıncın derecesi ile orantılı olarak bir miktar artmakta; ancak oluşan bu etkiler çok ciddi bir patoloji meydana getirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopi, pankreas, pnömoperitonyum

8. SUMMARY

The Effects of Increased Intraabdominal Pressure During Laparoscopic Surgery on Pancreas

In this study, that is aimed to invastigate the possible effects of increased intraabdominal pressure while doing laparoscopic surgery to the pancreatic endocrine/exocrine functions, oxidative stress situation and histopathological structure.

In the study there is three groups which has eight rats have formed. All groups have ventilated with tracheostomy. In control group (Group I) pneumoperitoneum has not formed, pneumoperitoneum has formed for 60 minutes with 6 mmHg intraabdominal pressure in group 2 and 12 mmHg in group 3 and then they have been left for reperfusion for 30 minutes. After the procedure blood samples have taken from each rats from the three groups and serum amylase, insülin and glucagon levels have evaluated. Pancreatic tissue samples have taken from the same points of all rats with median laparotomy. Ischemia-reperfusion damage has showen with acconting the tissue malondialdehyde levels, however histopathologic effect has showen with damage grading and biopsy scorring scales.

In this study, there is no important histopathological damage has found in each three groups. When the three groups' tissue malondialdehyde levels have compared there is no statistically significant differance between Group 1 and Group 2, Group 2 and Group 3 (p=0,210, p=0,115), but there is significant differance has found between Group 1 and Group 3 (p= 0,001). When the groups amylase levels are statistically compared; there is no significant differance has found between Group 1 and Group 2, Group 1 and Group 3, Group 2 and Group 3 (p=1,00, p=0,529, p=0,208). When the both three groups insülin levels are compared there is no significant differance has found between Group 1 and Group 2 (p=0,753), however there is significant differance has found both Group 1 and Group 3 and Group 2 and Group 3 (p=0,001, p=0,001). When the both three groups glucagon levels are compared there is no significant differance has found between Group 1 and Group 2 (p=0,753), but there is significant differance has found both Group 1 and Group 3 and Group 2 and Group 3 (p= 0,001, p=0,001).

In conclusion of this experimental study, safe laparoscopic interval pressures which are accepted between 6 and 12 mmHg pressures with 60 minutes per a surgery, the damage that has happening in pancreas is increasing proportional a little with the pressure level; nevermore this effects do not produce serious pathological problems.

Key Words: Laparoscopy, pancreas, pneumoperitoneum

9. KAYNAKLAR

1. Schafer M, Krahenbuhl L. Effect of laparoscopy on intra-abdominal blood flow. Surgery 2001; 129:385-389.

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 2003;17:1719–1722.

3. İmamoğlu M, Çay A, Ünsal MA et al. The effect of increased intraabdominal pressure on testicular blood flow, oxidative stress markers, and morphology. Journal of Pediatric Surgery 2006;41:1118-1124.

4. Cay A, Imamoğlu M, Unsal MA, et al. Does anti-oxidant prophylaxis with melatonin prevent adverse outcomes related to increased oxidative stress caused by laparoscopy in experimental rat model? J Surg Res. 2006 Sep;135(1):2-8. Epub 2006 Mar 29.

5. Guven S, Muci E, Unsal MA, Yulug E, Alver A, Kadioglu Duman M, Mentese A. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on ovarian blood flow, oxidative stress markers, and morphology during laparoscopy: a rabbit model. Fertil Steril. 2010 Mar 1;93(4):1327-32. Epub 2008 Dec 9.

6. Unsal MA, Imamoğlu M, Cay A, Kadioglu M, Aydin S, UlkuC, Kesim M, Alver A, Bozkaya H. Acute alterations in biochemistry, morphology and contractility of rat isolated urinary bladder via increased intra-abdominal pressure. Gynecol Obstet Invest. 2006;61(4):179-87. Epub 2006 Feb 4.

7. Böyük A, Balik A, Gümüş M, Erdoğan F, Gümüştekin K, Kiziltunç A, Polat KY. Effects of intra-abdominal hypertension on the endocrine functions of the pancreas in rats. J Trauma. 2011 Oct;71(4): E94-98.

8. Otto J, Afify M, Jautz U, Schumpelick V, Tolba R, Schachtrupp A Shock. Histomorphologic and ultrastructural lesions of the pancreas in a porcine model of intra-abdominal hypertension. 2010 Jun;33(6):639-45.

9. Dayanç M. Güncel Çocuk Ürolojisi Bölüm 17.

10. Başaklar A.C, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları 1, Palme Yayıncılık, 229-245 Ankara, 2006.

11. Dr. Sunita Goel. Technique of laparoscopy.

12. Harman PK, Kron IL, McLachlin HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. Ann Surg 196: 594, 1982.

13. Grottkau E.B, Epps H.R, Di Scala C. Compartment syndrome in children and adolescents. Journal of Pediatric Surgery (2005) 40, 678-682.

14. 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.

15. Bozkurt P, Kaya G, Altıntaş F, Yeker Y, Hacıbekiroğlu M, Emir H, Sarımurat N, Tekant G, Erdogan E. Systemic stress response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. Anaesthesia, 2000, 55, pages 5-9.

16. 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 $F_{2\alpha}$ during laparoscopy in rabbits. Hum Reprod. 2003, 18(10): 2181-2188.

17. 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.

18. Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, Signer C, Büchler MW. Splancnic microcirculatory changes during CO_2 laparoscopy. J Am Coll Surg 184, 378-382, 1997.

19. 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.

20. Bergh A, Collin O, Lissbrant E. Effects of Acute Graded Reductions in Testicular Blood Flow on Testicular Morphology in the Adult Rat. Biol Reprod. 64: 13-20, 2001.

21. Richards WO, Scovill W, Baekhyo S, et al. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. Ann Surg 197: 183,1983.

22. 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, 11-16, 1996.

23. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS. Renal effects of CO_2 insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. Urology. 1994 Apr; 43 (4): 453-459.

24. Sare M, Hamamcı D, yılmaz I, Birincioğlu M, Mentes BB, Özmen M, Yeşilada Ö. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. Surg Endosc (2002) 16: 188-192.

25. Gomez Dammeier BH, Karanik E, Glüer S, Jesch NK, Kübler J, Latta K, Sümpelmann R, Ure BM. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. Journal of Pediatric Surgery (2005) 40, 1454-1458.

26. Grottkau E.B, Epps H.R, Di Scala C. Compartment syndrome in children and adolescents. Journal of Pediatric Surgery (2005) 40, 678-682.

27. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Tunali Y, Altıntaş F. The cardiorespiratory effects of laparoscopic procedures in infants. Anaesthesia, 1999, 54, pages 831-834.

28. 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.

29. 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.

30. McMahon AJ, Baxter N, Kenny G et al: Ventilatory and blood gas changes duringlaparascopic and open cholecystectomy. Br J Surg 80:1252-1254,1993 (cb 24).

31. Snell R. The Gastrointestinal Tract. In: Snell R, editor. Clinical Anatomy. 4th ed. Little: Brown; 1992. p. 254-255.

32. Moore KL. The Abdomen. In: Gardner J, editor. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. Williams & Wilkins; 1985. p. 220-224.

33. John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee John Skandalakis. Cerrahi Anatomi ve Teknik. Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.

34. Russel G, Postier MD. Past, present, and future of pancreatik surgery. Am J Surg 2001; 182: 547-551.

35. Reber HA. Pancreas. İn: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Graw-Hill cop; 1996. p. 1467-1501.

36. Rattner DW, Warshaw AL. Surgical intervention in acute pancreatitis. Crit Car Med 1988; 16: 89-95.

37. Howard A. Reber. Pancreas. In: Schwartz I. S., editor. Prınciples of surgery.7th ed. International Edition; 1999. p. 1467-1501.

38. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998.

39. Şeftalioğlu A. Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Üçüncü Baskı. 1998.

40. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In:Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555.

41. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology.6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981.

42. Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. Br J Surg 1988; 76: 1234-43.

43. Hedstrom J, Kemppainen E, Andersen J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 424-430.

44. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. ANZ J Surg 2001; 71: 577-582.

45. Eckfeldt JH, Levitt M.D. Diagnostic enzymes for pancreatic disease. Clin Lab Med 1989; 9: 731-734.

46. Champe P.C. Biokimya, Nobel Kitapevi, Ankara, Sayfa 95, 1997.

47. Bernay F, Özçelik B, Kılıç K, Kandemir B, Gürses N. Deneysel Testis Torsiyonunda Reperfüzyon Sendromunun Yeri ve Allopurinol ile Önlenebilirliği. OMU Tıp Dergisi. 8 (2): 157-161, 1991.

48. Abeş M, Sarıhan H, Değer O, Uydu HA. The Effect ATP-$MgCl_2$ on Prevention of Reperfusion Injury After Unilateral Testikuler Torsion. Eur J Peditr Surg, 11 255-258, 2001.

49. Taşcı İ, Yavuz N, Caner M, Göksel S, Yılmaz O, Vardar M, Sertel İ. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde Dimetilsulfoksid ve Desferoksaminin Etkileri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. 9: 67-73, 1995.

50. 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.

51. Akyazıcı R. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Ratlarda, Reperfüzyon Döneminde Verilen ATP-$MgCl_2$'nin Tedavi Değerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı. Trabzon, Sayfa 1-9, 1996.

52. Erden M. Serbest Radikaller. Temel Klinik Tıp Bilimleri, 12: 201-207, 1992.

53. 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.

54. Akgür FM, Kılınç K, Aktuğ T. Reperfusion İnjury After Detorsion of Unilateral Testicular Torsion. Urol Res. 21: 395-399, 1993.

55. Dormandy TL. An Approach to Free Radicalis. The Lancet. 29: 1010-1014, 1983.

56. Sarpkaya AÖ. Deneysel Olarak Böbrek İskemi-Reperfüzyon Travması Oluşturulan Tavşanlarda ATP-$MgCl_2$'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.

57. Parks 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.

58. 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.

59. Mihara M, Uchiyama M. Determination Malondialdehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test. Analytical Biochemistry 86: 271-278, 1978.

60. Roberto Ferreira Meirelles Junior,[I] Márcia Saldanha Kubrusly,[I] Marta Bellodi-Privato,[II] Nilza Aparecida Trindade Molan,et all. Beneficial Effects of N-Acetyl Cysteine on Pancreas and Kidney Following Experimental Pancreatic Ischemia-Reperfusion in Rats Clinics (Sao Paulo). 2010 March; 65(3): 311–316.

61. Tamura K, Manabe T, Kyogoku T, Andoh K, Ohshio G, Tobe T. Effect of postischemic reperfusion on the pancreas. Hepatogastroenterology. 1993;40:452–6

62. Uchiyama M, Mihara M: Determinant of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Analytical Biochemistry. 86: 271-278,1978.

63. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on the severity of acute pancreatitis surg endosc 200418:1747-1751.

64. Laparoscopy can aggravate the severity of pancreatitis in an experimental rat model. Polat C, Uyar H, Başsorgun I, Kahraman A, Ciftcioglu A, Arikan Y. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012 Dec;22(10):978-83. doi: 10.1089/lap.2012.0328. Epub 2012 Oct 26.

65. Klinika za kardiohirurgiju, Klinicki centar Univerziteta Sarajevo Pancreas and laparoscopy Med Arh. 2006;60(5):292-3.

66. Aktan AO, Büyükgebiz O, Yeğen C, Yalin R How minimally invasive is laparoscopic cholecystectomy? Surg Laparosc Endosc. 1994 Feb;4(1):18-21.

67. Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Oguz M, Gökçora N. Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. Surg Laparosc Endosc. 1998 Dec;8(6):435-7.

68. Jan BV, Lowry SF.Systemic response to injury.In:Brunicardi FC(editor-in-chief), Anderson DK,Hunter JG et al., eds. Schwartz's Principles of Surgery.9th ed.Pittsburg, PA:McGraw-Hill;2010:15-50