

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PNÖMOPERİTON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
BAROTRAVMANIN ERKEN DÖNEM
AKUT FAZ REAKTANLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burak ERKUŞ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PNÖMOPERİTON OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA
BAROTRAVMANIN ERKEN DÖNEM
AKUT FAZ REAKTANLARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burak ERKUŞ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Melih TUGAY

Etik Kurul Onayı: KOÜ HAYDEK 1/6-2009

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
i Simgeler ve Kısaltmalar.....	1
ii Şekiller.....	2
iii Tablolar.....	3
1 Amaç ve Kapsam.....	4
2 Genel Bilgi.....	5
2.1 Periton.....	5
2.1.1 Periton Embriyolojisi.....	6
2.1.2 Periton Histolojisi.....	9
2.1.3 Periton Anatomisi.....	10
2.2 Akut Faz Reaktanları.....	11
2.3 Sitokinler.....	12
2.4 Akut Faz Değişikliklerinin Değerlendirilmesi.....	14
2.5 Akut Faz Değişikliklerinin İnflamasyonla İlişkili Sitokinler Tarafından Düzenlenmesi.....	15
2.6 Çalışmamızda Kullanılan Sitokin ve Akut Faz Proteinleri.....	17
2.6.1 İnterloklin-6 (IL-6).....	17
2.6.2 C-Reaktif Protein (CRP).....	18
2.6.3 Serum Amiloid A (SAA).....	20
2.7 Cerrahi Travmaya Peritonun İmmün Yanıtı.....	22
2.8 Pnömooperiton ve İmmün Yanıt.....	24
2.9 Pnömooperiton ve Artmış Karın İçi Basınç.....	25
3 Gereç ve Yöntem.....	26
3.1 Ön Hazırlık ve Grupların Oluşturulması.....	26
3.2 Yöntem.....	27
3.3 Biyokimyasal Analiz.....	29
3.4 İstatistiksel Analiz.....	30
4 Bulgular.....	31
4.1 IL-6 Düzeyleri.....	31
4.2 SAA Düzeyleri.....	36

	Sayfa No
4.3 hs-CRP Düzeyleri.....	41
5 Tartışma.....	42
6 Sonuç ve Öneriler.....	52
7 Özet.....	55
8 Abstract (İngilizce Özet).....	57
9 Kaynaklar.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

IL	İnterlökin
CRP	C-reaktif protein
hs-CRP	Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
SAA	Serum amiloid A
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
Ig	İmmünglobulin
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
IFN	İnterferon
TNF	Tümör nekrotizan faktör
TGF	Transdermal büyüme faktörü
LT	Lenfotoksin
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
M-CSF	Makrofaj koloni stimülan faktör
G-CSF	Granülosit koloni stimülan faktör
kD	Kilo Dalton
SLE	Sistemik lupus eritematozus
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
CO₂	Karbondiyoksit
DETAB	Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi
IM	Kas içi
ELISA	“Enzym linked immunosorbent assay”
SD	Standart sapma
m²	Metrekare
dk	Dakika
ng	Nanogram
ml	Milimetre
L	Litre
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1: Yirmi iki günlük embriyoda at nalı şeklindeki intraembriyonik sölom sınırları.....	6
Şekil 2: Embriyo kıvrılmasının intraembriyonik sölom ve diğer yapılar üzerine etkileri.....	7
Şekil 3: İntrauterin beşinci hafta başında mezenterler.....	8
Şekil 4: Pnömooperiton oluşturulma şekli, batın hava ile şişirilmeden önce.....	27

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1:	Temel etkilerine göre sitokinlerin gruplandırılması.....13
Tablo 2:	Grup denek sayıları.....26
Tablo 3:	Otuz dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.....31
Tablo 4:	Altmış dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.....32
Tablo 5:	Doksan dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.....32
Tablo 6:	Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.....33
Tablo 7:	Altmış dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.....34
Tablo 8:	Doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.....34
Tablo 9:	Otuz dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.....36
Tablo 10:	Altmış dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.....37
Tablo 11:	Doksan dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.....37
Tablo 12:	Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.....38
Tablo 13:	Altmış dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.....39
Tablo 14:	Doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.....39

1. AMAÇ VE KAPSAM

Teknolojideki gelişmelerle birlikte cerrahinin birçok alanında laparoskopik girişimler daha fazla yer alır hale gelmiştir. Hızlı iyileşme, hastanede kalış süresinde azalma ve normal aktivitelere daha çabuk dönme laparoskopik girişimlerin en önemli avantajlarından^{1,2}.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklardaki laparoskopik girişimler de gün geçtikçe artmaktadır. Teknolojik gelişmeler ve daha gelişmiş donanımlar operasyonlarda kolaylık ve cerrahi süresinde kısalma sağlamaktadır. Kazanılan tecrübe ile cerrahi başarısı da artmaktadır.

Cerrahi girişimler sonrasında vücutta oluşan inflamatuvar yanıtın, laparoskopik girişimlerde en aza indirildiği gösterilmiştir.^{3,4} Özellikle peritoneal ve sistemik immün yanıt post-operatif komplikasyonlar açısından önem taşımaktadır.

Laparoskopinin açık cerrahi girişimlere göre daha az inflamatuvar ve immün yanıt oluşturduğu kabul edilmektedir. Uzamış laparoskopik girişimlerde açık cerrahi girişimlere benzer artmış inflamatuvar ve immün yanıtın alındığı gösterilmiştir. Özellikle laparoskopide karın içine hava verilmesine bağlı basınç artışının bu etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{5,6}

Literatürde laparoskopik girişimler sonrası vücutta meydana gelen inflamatuvar ve sitokin cevaplarını değerlendiren birçok yayın mevcuttur ancak karın içine hava verilmesi ile gazların oluşturduğu barotravmanın erken dönemde yarattığı sitokin ve inflamatuvar yanıtla ilgili veriler oldukça azdır.

Çalışmamızda deneysel olarak pnömoperiton oluşturulmuş sıçanlarda barotravma etkisini 30, 60 ve 90. dakikalardaki IL-6, serum amiloid A ve hs-CRP düzeyleri ile incelemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİ

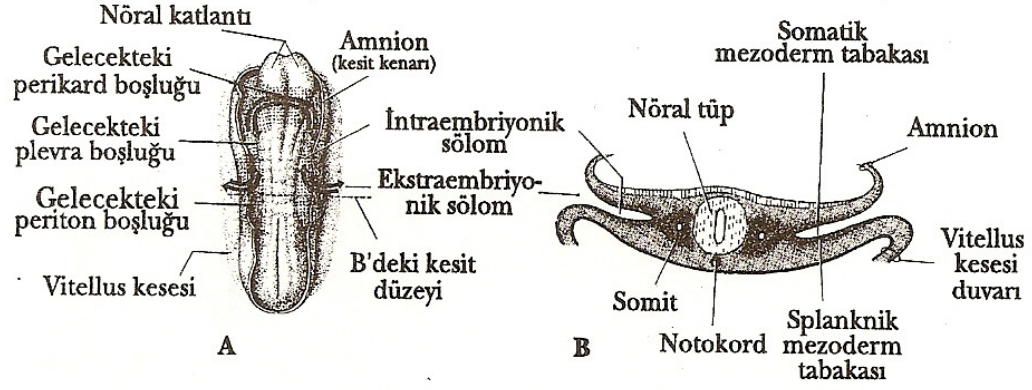
2.1 Periton

Periton, karın ve pelvis boşluğu duvarlarını ve bu boşlukta yer alan organların dış yüzeylerini örten düzgün yüzeyle, saydam seröz bir membrandır. Karın ön ve arka duvarlarının iç, diyaframın alt ve pelvis boşluğunun üst yüzünü saran bölümüne paryetal periton, karın arka duvarlarından ve diyaframdan bazı bölgelerde ayrılarak, iç organların bir kısmını veya tamamını saran bölümüne ise visseral periton adı verilir.

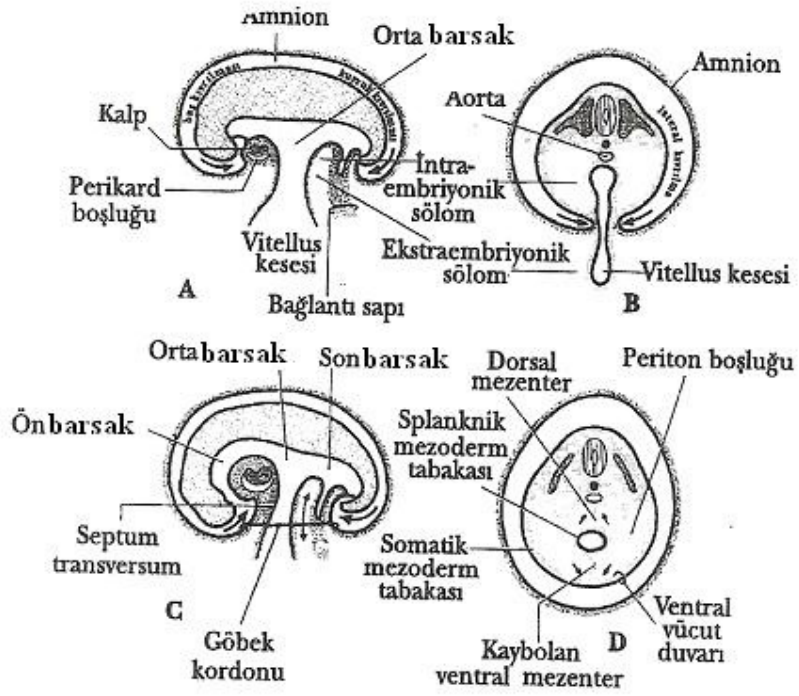
Paryetal ve visseral periton aslında ayrı bölümler olmayıp birbirinin devamıdır. İki periton yaprağı arasındaki potansiyel boşluğa “peritoneal boşluk (cavitas peritonealis)” adı verilir. Bu boşlukta periton tarafından salgılanan, yaklaşık 5–25 ml seröz bir sıvı bulunur. Bu sıvı periton yapraklarının birbirinin üzerine kolaylıkla kaymasını sağlar. Bu da karın içi organların serbestçe hareketine olanak sağlar.

2.1.1 Periton Embriolojisi

Embriyonik dönemin 4. haftasında intraembriyonik sölom, kardiyojenik ve lateral mezoderimde at nalı biçiminde bir boşluk olarak görünür. Bu at nalı boşluğun yay kısmı gelecekteki perikard boşluğunu, lateral kısımları plevra ve periton boşluklarını meydana getirir.⁷

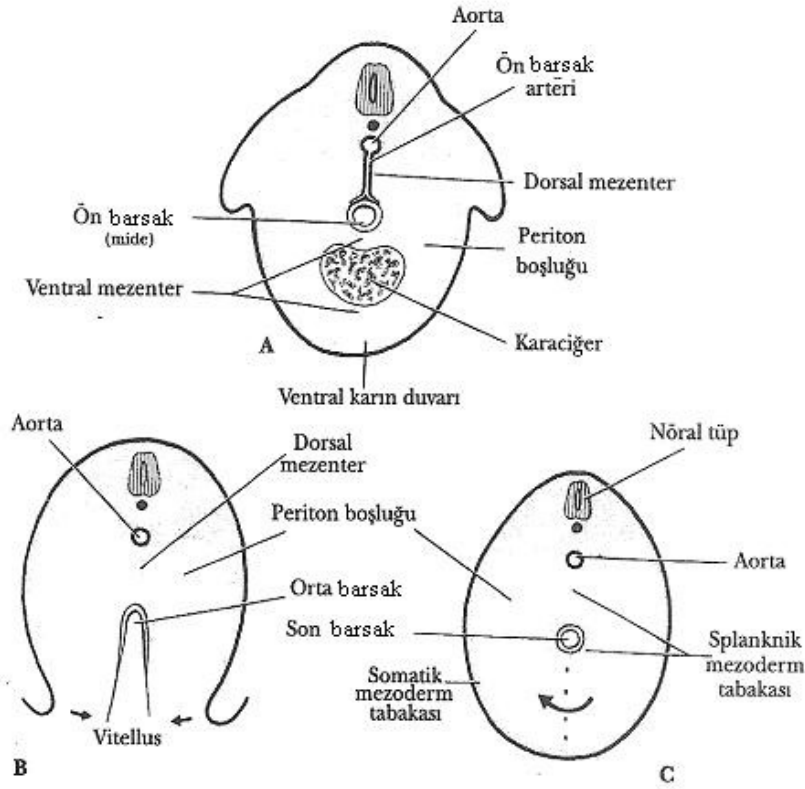


Şekil 1: Yirmi iki günlük embriyoda at nalı şeklindeki intraembriyonik sölom sınırları



Şekil 2: Embriyo kıvrılmasının intraembriyonik sölom ve diğer yapılar üzerine etkileri. (A: 26 günlük embriyoda baş ve boyun kıvrılmasını gösteren boyuna kesit; B: Enine kesit; C: İntra ve ekstraembriyonik sölömler arasında azalan ilişki; D: Enine kesit)

Beşinci hafta başlarında embriyonun yanlardan kıvrılması sırasında, embriyonun ventral tarafında, intraembriyonik sölomun bacakları bir araya gelir. Ventral mezenter, ileride oluşacak periton boşluğu yöresinde dejenere olur ve kalpten pelvik alana kadar uzanan büyük bir embriyonik periton boşluğu meydana gelir.⁷



Şekil 3: İntrauterin beşinci hafta başında mezenterler. (A: Enine kesitte dorsal ve ventral mezenter; B: Dorsal mezenter; C: Kaybolan ventral mezenter)

İntraembriyonik sölomu döşeyen somatik mezoderm yaprak hücreleri mezotel haline gelerek perikard, plevra ve periton boşluklarının iç yüzeyini döşeyen paryetal membranları oluştururlar. Aynı şekilde splanchnik mezoderm yaprak hücreleri mezotel oluşturarak, karın organları, akciğerleri ve kalbi dıştan saran visseral membranları yaparlar.

Altıncı haftada plöroperitoneal membranlar özefagusun dorsal mezenterini ve septum transversum ile serbest kenarları birleşinceye kadar ventromedial olarak uzanırlar. Böylece plevral boşluk ile periton boşluğu ayrılmış olur.⁷

Periton boşluğu göbekte ekstraembriyonik sölom ile ilişkiindedir. Ancak 10. haftada barsakların göbek kordonundan karına geri dönmesi sırasında ondan ayrılır.

2.1.2 Periton Histolojisi

Peritonun yaklaşık yüzeyi erişkinde 1,8 m² kadardır. Çocuklarda ise yaklaşık vücut yüzey alanı kadar kabul edilir.

Periton zarının büyük bölümü su ve tuzların her iki yönde diffüzyonuna olanak sağlayan yarı geçirgen bir membran gibi davranır. Sıvı değişimine zıt olarak partiküllerin emilimi peritonun diyafragmatik yüzeyinden gerçekleşir.⁸

Periton 2,5–3 µm kalınlığında, mikrovilli ile kaplı tek sıra mezotelyal hücrelerden oluşur.⁹ Mezotel hücreleri bir bazal membran yardımı ile altındaki subseröz bağ dokudan ayrılır. Mezotel hücreleri arasında bulunan gözenekler partiküllerin bazal membran altında bulunan ve lakuna olarak adlandırılan özelleşmiş lenfatik damarlara doğru ilerlemesine olanak sağlarlar.¹⁰

2.1.3 Periton Anatomisi:

Periton, bağ dokusu aracılığı ile karın duvarının iç yüzüne ve karın içi organlara yapışır. Paryetal periton genellikle abdominal ve pelvik duvarlara zayıf tutunup kolaylıkla ayrılabildeği halde, diyaframın iç yüzüne ve linea albanın arkasına daha sıkı tutunur. Visseral periton ise organlara sıkıca yapışık ve kolaylıkla ayrılmaz. Peritonun bazı yerlerde katlanıp kalınlaşmasıyla mezenter veya mezo denen yapılar oluşur. Mezenter yardımıyla organlar karın duvarına sıkıca bağlanırlar.

Karın içinde bulunan ve periton ile tamamen sarılıp, mezenter ile asılan organlara intraperitoneal organlar denir. Periton ile periton dışındaki yapılar arasında kalan boşluğa ekstraperitoneal boşluk; bu boşluğun karın arka duvarında yer alan bölümüne ise retroperitoneal boşluk adı verilir. Retroperitoneal alanda yer alan organlara retroperitoneal organlar adı verilir. Bir organ embriyolojik gelişimi sırasında önce tamamen periton ile sarılı iken daha sonra arka yüzündeki peritonu kaybedip karın arka duvarına yapışırsa bu organ sekonder retroperitoneal organ olarak adlandırılır.

Peritoneal kavite içinde iki büyük boşluk vardır. Bunlardan küçük olanına “bursa omentalis”, büyük olanına ise büyük periton boşluğu adı verilir. Bu iki boşluk “foramen epiploicum” ile birbirine bağlanır.

Paryetal periton, abdomen ve pelvis duvarındaki damarlardan, visseral periton ise komşu oldukları organların damarlarından beslenir.

Paryetal periton son altı interkostal sinir ve L1 spinal sinirin ön dalı ile inerve edilir. Diyaframın alt bölümünü döşeyen paryetal periton ise frenik sinir (nervus phrenicus) tarafından inerve olur. Pelvis duvarında yer alan paryetal peritonun inervasyonu ise n. pudendus ve n. obturatorius ile sağlanır. Paryetal peritonun inervasyonu ile ilgili olan sinir lifleri ağrı, ısı, dokunma ve basınç duyularını taşır.

Visseral periton otonom sinir sistemi tarafından inerve edilir ve buranın gerilme duygusu sempatik afferent sinir lifleri ile taşınır.

2.2 Akut Faz Reaktanları

Akut faz yanıtı, organizmanın bütünlüğüne yönelik olarak gösterdiği bir savunma yanıtıdır. Hayati fonksiyonların sürdürülmesi ve savunma mekanizmalarının kontrolü için gerekli olan bu yanıtta, hasarı bir bölgede tutarak yayılımını engellemek, hasar veren ajanı uzaklaştırmak ya da en azından izole etmek amaçlanmaktadır.¹¹ Akut faz yanıtı, akut faz proteini olarak adlandırılan çeşitli plazma proteinlerindeki konsantrasyon değişikliklerini ve çok sayıda fizyolojik, biyokimyasal, davranışsal ve beslenme değişikliklerini kapsamaktadır.¹²

Akut faz proteinleri inflamasyona bağlı olarak plazmadaki düzeyleri en az %25 oranında yükselen (pozitif akut faz proteinleri) ya da düşen (negatif akut faz proteinleri) proteinler olarak tanımlanmaktadır.¹²

Yükselme seruloplazminde olduğu gibi %50 oranında ya da CRP'de olduğu gibi 1000 katına varan oranlarda olabilmektedir. Akut faz proteinlerinin plazma düzeylerini değiştiren olaylar; enfeksiyon, travma, cerrahi, yanık, doku infarktı, çeşitli immunolojik ve inflamatuvar durumlar ile kanserdir. Şiddetli egzersiz, sıcak çarpması ve doğum, orta düzeyde yükselmelere neden olurken, psikolojik stres sonrasında ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda hafif düzeyde yükselmeler gözlemlenmektedir.¹²

Fibrinojen, CRP, mannoz bağlayıcı protein, lipopolisakkarit bağlayıcı protein gibi bazı akut faz proteinleri akut faz yanıtında savunma işlevinde rol alırken, bir bölümü serin proteaz inhibitörü olarak rol almakta, pıhtılaşma ve doku tamirini düzenlemektedir.^{13,14} Alfa-1-antikimotripsin, C1-esteraz inhibitörü bu gruba dahil olan akut faz proteinleridir.

Bazı akut faz proteinleri ise transport işlemi ve antioksidan aktivitede rol almaktadır. Seruloplazmin, haptoglobin, hemopeksin bu gruba dahil olan akut faz proteinlerini oluşturmaktadır.¹³

Akut faz proteinleri, inflamatuvar olayları, inflamatuvar olmayan olaylardan ayırmada, tedavi takibinde, prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan akut faz proteinleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP'dir. Serum amiloid A'nın daha sensitif olduğu düşünülmekte ise de klinik olarak kullanımı ancak son zamanlarda gündeme gelmiştir.

2.3 Sitokinler

Sitokinler, aktive olan hücreler tarafından sentezlenen sinyal polipeptidleridir. İnflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve inflamatuvar olayları düzenlerler.¹⁵

Sitokinlere, önceleri sadece lenfosit kaynaklı olduğu düşünüldüğünden lenfokin adı verilmiştir. Sonradan monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin adı kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücrelerden salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi kullanılmaya başlanmıştır.¹⁵

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte birçok ortak özelliğe sahiptir.¹⁵⁻¹⁷

- Sitokinler doğal ve spesifik immünitinin efektör fazında üretilirler; bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlemesini sağlarlar.
- Sitokin salınımı kısa ve kendini sınırlayan bir olgudur. Öncül molekül olarak depolanmazlar ve bir kez sentezlendiğinde hızla salınırlar.
- Çeşitli hücreler tarafından salınabilirler ve birçok farklı hücre tipine etki edebilirler.
- Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken bazı etkiler farklı zaman aralıklarında (dakikalar, saatler, günler) oluşabilir.
- Sitokin etkinliği genellikle gereğinden fazladır.
- Sitokinler başka sitokinlerin sentezini etkiler. Örneğin ikinci, üçüncü sitokin biricinin biyolojik etkisine zemin hazırlayabilir.
- Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize edebilir veya sinerjik etki gösterebilir.
- Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar.
- Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

- Sitokine verilen hücrelerin çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.
- Birçok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler. Yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Sitokinler temel etkilerine göre 4 gruba ayrılırlar:¹⁵

1. Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler
2. Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiyasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımlarına yanıtı temin eden sitokinler.
3. Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler
4. İmmatür lökosit büyüme farklılaşmasına aracılık eden sitokinler.

Grup 1 Sitokinler	Grup 2 Sitokinler
<ul style="list-style-type: none"> • Tip 1 IFN • TNF • IL-1 • IL-6 • Kemokinler 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2 (T hücresi büyüme faktörü) • IL-4 (IgE sentez regülatörü) • TGF- β
Grup 3 Sitokinler	Grup 4 Sitokinler
<ul style="list-style-type: none"> • IFN-γ • Lenfotoksin • IL-10 • IL-5 • IL-12 	<ul style="list-style-type: none"> • c-kit-ligand • IL-3 • GM-CSF • M-CSF • G-CSF • IL-7 • IL-9 • IL-11

Tablo 1: Temel etkilerine göre sitokinlerin gruplandırılması.

2.4 Akut Faz Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Birer sinyal polipeptidi olan sitokinlerin birçoğunun birden fazla kaynağı, hedefi ve işlevi bulunmaktadır. İnflamatuvar olay sırasında üretilen ve olaya katılan sitokinler akut faz proteinlerinin temel uyarıcılarıdır.

İnflamasyonla ilişkili sitokinler IL-6, IL-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- β ve IL-8'dir. En önemli kaynakları inflamasyon bölgesindeki monosit ve makrofajlardır. IL-6 endotel hücreleri ve fibroblastlarda da sentez edilebilmektedir. IL-6, IL-1, TNF- α karaciğerde akut faz proteinlerinin gen ekspresyonunu uyarırken, diğer sitokinler ekspresyonu düzenlemektedir. Lösemi inhibitör faktör (LIF), haptoglobin, hemopeksin gibi akut faz proteinleri ekspresyon düzenleyicidir.¹¹

Onkostatın M (OSM), siliar nörotrofik faktör (CNTF), kardiyotropin-1 (CT-1) gibi IL-6 ailesine ait sitokinler karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerinin ekspresyonu, ayrıca karaciğer dışı organlarda gelişim ve diferansiasyonda rol alan çeşitli biyolojik işlevleri de düzenlemektedir.

Sitokinlerin hedef hücrelerdeki etkileri, diğer sitokinler, hormonlar, sitokin reseptör antagonistleri ve dolaşımdaki reseptörler tarafından uyarılabilmekte ya da inhibe edilebilmektedir.¹² Glukokortikoidler, genelde akut faz proteinlerinin sentezinde, sitokinlerin uyarıcı etkisini güçlendirirken insülin, bazı akut faz proteinlerinin üretiminde sitokinlerin etkilerini azaltıcı etkiye sahiptir.¹⁸

Akut faz proteinlerinin sentezini sağlayan genler iki grupta bulunmaktadır:

- **Tip 1 akut faz protein genleri:** İnsanlarda CRP'yi kodlayan geni içermekte, IL-1 tipi sitokinler tarafından uyarılmaktadır.
- **Tip 2 akut faz protein genleri:** IL-6 tipi sitokinler ile uyarılmaktadır. Haptoglobin ve hemopeksin bu grup içinde yer alır. IL-1 tipi sitokinler ile sinerjik olarak, IL-6 tipi sitokinler de tip 1 akut faz proteinlerinin sentezini uyarmaktadır.^{11,13,19}

2.5 Akut faz değişikliklerinin inflamasyonla ilişkili sitokinler tarafından dñzenlenmesi

Ateř, akut faz değişimini karakterize eden nöroendokrin değişikliklerin bir sonucudur. Birçok sitokin tarafından indüklenirse de, beyin sapında üretilen IL-6'ya gereksinim vardır.²⁰ İnflamasyon ile ilişkili sitokinler, kortikotropin ve kortizol üretimini artırmaktadırlar. IL-6'nın arginin-vazopresin üretimini uyarması ise bazı inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıkan hiponatremiyi açıklayabilmektedir.¹⁴ Anoreksi, somnolans, letarji gibi inflamasyonu takip eden davranış değişiklikleri de sitokinler tarafından uyarılmaktadır. İnflamasyonda muhtemelen yağ hücrelerinin sitokinlerle uyarılmasına bağlı olarak leptin düzeyleri artmakta ve iştahsızlığa katkıda bulunmaktadır.²¹ İnflamasyonla ilişkili sitokinler, eritropoietin sentezini ve yanıtını bozarak, kronik hastalıklarda görñlen aneminin patogeneğinde de rol almaktadırlar. İnflamatuvar olaylarda gözlenen trombositoz ise yine IL-6'ya bağlanmaktadır.

İnflamasyonla ilişkili sitokinler, ayrıca nitrik oksit sentaz, mikrozomal hem oksijenazı indüklemekte, böylece oksidanlara bağlı doku hasarını azaltabilmektedir.¹² IL-1 ve TNF- α ise karaciğer hücrelerinde büyüme hormon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak büyüme hormonuna yanıtı azaltmakta, plazma IGF-1 düzeylerini düşürmektedir.^{12,22} Bu bulgular, kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliğini kısmen de olsa açıklayabilmektedir.

Akut faz yanıtına bağlı olarak akut faz proteinlerinin patlama tarzında artan sentezleri, aminoasit ve nükleotid gereksinimini artırmaktadır. Aminoasit ihtiyacının bir bölümü, sitokine bağlı olarak artan kas proteolizinden sağlanırken, nükleotid ihtiyacı sadece karaciğer içi kaynaklardan sağlanabilmektedir. Bu ihtiyaç negatif akut faz proteinlerinden karşılanmaktadır. Ancak bu yeterli olmayıp, nükleotid ihtiyacını karşılamak üzere metabolik enzimlerin ekspresyonu da azalmaktadır. Bu etki akut faz yanıtının başlangıcında yararlı olmakla beraber, uzaması durumunda vücudun glukoz homeostazını bozabilmektedir.¹¹

Akut faz proteinlerinin plazmadaki yükselişleri farklı zamanlarda olmaktadır. İlk olarak CRP, SAA, α_1 -antikimotripsin; 12 saatte α_1 -asidglukoprotein (AAG); ardından α_1 -antitripsin (ATT), haptoglobin ve fibrinojen; son olarak da C3 ve C4

olmak üzere tümü 2–5 gün içerisinde en üst düzeylere ulaşmaktadır. Lipoprotein a, en geç yükselen akut faz proteinleri arasında yer almaktadır. Akut faz proteinlerindeki artışa prealbumin, albumin, transferrinden oluşan negatif akut faz proteinlerindeki azalma ve bu proteinlerle taşınan yağ asidi, hormon, vitamin gibi serbest ligandlardaki artış eşilik etmektedir. Birçok plazma proteinin karaciğerdeki sentezi hastanın endokrin durumu ile de ilişkili olup, özellikle kortikosteroid tedavisi gören olgularda sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması gereklidir.¹²

2.6 Çalışmamızda Kullanılan Sitokin ve Akut Faz Proteinleri

2.6.1 İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26kD'luk sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilir.¹⁶

IL-6 reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur.

IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositler üzerinedir. IL-6, fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, α_1 -antikimotripsin, α_2 -makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur.²³

IL-6, B lenfositlerin immünglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerin ayrışım sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositler için büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositom ya da myelom) büyüme faktörü rolü oynar. Kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6 salgılar.^{24,25}

Bunlara ilaveten yapılan in vitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimülatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoietik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir.²⁴

2.6.2 C-Reaktif Protein (CRP)

İnsan CRP'si fosfokoline bağlanma özelliği olan, Ca^{+2} bağlayıcı bir akut faz proteinidir.²⁶ Hastaların serumunda bulunan Streptococcus Pneumonia hücre duvarındaki C-polisakkaridine bağlanma özelliği vardır. Protein elektroforezinde yavaş- γ ile orta- β arasında bir bölgede göç etmektedir. Sentez yeri karaciğerdir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip bir akut faz proteinidir.²⁷ CRP sadece çeşitli bakteri, mantar, protozoal parazitlerde bulunan polisakkaride değil, kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, lesitin gibi fosfotidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara da bağlanabilmektedir. Bu şekilde bazı yabancı proteinleri ve hasar gören hücredeki fosfolipid bileşenlerini tanıyabilmektedir.¹² CRP fosfokolin içeren polisakkaridlere de bağlanabilmektedir.²⁶

CRP polivalan bir ligand ile kompleks oluşturduğu zaman, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunu uyarmaktadır.²⁶ Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir.²⁸ CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir. Monositlerde ise inflamatuvar sitokinleri ve koagülasyon mekanizmasının başlamasında önemli bir role sahip olan doku faktörünü indüklemektedir.^{12,19,29} CRP'nin yüksek afinite ile Fc reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir ve bu bağlanmanın da CRP bağımlı fagositozda rol aldığı düşünülmektedir.

CRP'nin temel işlevi, hasarlı dokudan açığa çıkan, potansiyel olarak toksik, otojen substratları tanımak, onlara bağlanmak, zehirsizleştirmek ya da kandan uzaklaştırmaktır. CRP de opsonizasyon işlemi sırasında metabolize olmaktadır.

CRP'nin antiinflamatuvar etkileri, nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonu ve nötrofillerde süperoksit oluşumunu engellemesi, mononükleer hücrelerde IL-1 reseptör antagonistinin sentezini uyarması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.³⁰

CRP düzeyleri akut miyokard infarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış göstermektedir. Yükselme 6-8 saat içinde başlamakta, 24-48 saat içinde en üst seviyelere ulaşmakta ve normal değerinin 1000 katına kadar çıkabilmektedir. Klinikte

CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, SLE’de karışabilen enfeksiyonları tanımak, transplantasyon hastalarında doku reddini saptamak, yenidoğanda sepsis ve enfeksiyonu saptamak amacı ile kullanılır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP’nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir.^{27,31} Aterosklerozda CRP için öne sürülen ligandlar lipoproteinler iken, iskemik miyokarda fosfolipaz A2 ile açığa çıkan lizofosfolipidler olduğu ileri sürülmektedir. Liganda bağlanan CRP, klasik kompleman yolunu aktive etmekte, inflamasyonun güçlenmesine yol açmakta ve miyokardın doku hasarına katkıda bulunmaktadır.²⁷ Nötrofillerin agregasyon ve degranülasyonu uyarılmakta, doku faktörünün ekspresyonu uyarılarak pıhtılaşma artmakta, prokoagülan özellikte mikroveziküller ya da hücre membranında porlar oluşması ile endotel hücrelerinde direkt hasar meydana gelmektedir.

2.6.3 Serum Amiloid A (SAA):

Serum amiloid A, apolipoprotein yapısında bir protein ailesidir. Dolaşımında SAA1, SAA2, SAA4 olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. SAA1 ve SAA2 enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı olmayan inflamasyonlarda çok fazla yükseldikleri için akut faz proteini olarak kabul edilmektedir. SAA4 ise HDL yapısında yer alan yapısal bir apolipoprotein olup akut faz proteini olarak kabul edilmemektedir.^{12,32} SAA proteininde kalsiyum, laminin, heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri de tanımlanmış olup, bu bağlanmalarla ilişkili yeni işlevlerden söz edilmektedir.³³ SAA, büyük oranda karaciğerde sentez edilse de, karaciğer dışında da sentezlendiği gösterilmiştir. Hücre dışına çıkan SAA, HDL'ye bağlanarak bu şekilde dolanmaktadır. SAA, HDL ile bağlı konumda iken de, fagositik hücrelere bağlanabilmekte ve burada bulunan lizozomal proteinazlar aracılığı ile yıkılmaktadır.³² SAA, HDL dışında az miktarda diğer lipoproteinlere de bağlanabilmektedir. İnflamatuar durumlarda dolaşımında 1000 katı aşan yükselmeler gösterebilen SAA, lenfositlerce antikor oluşumunu engellemekte, trombosit aglütinasyonunu inhibe etmekte, nötrofillerde respiratuar burst tepkimesini inhibe etmekte, kollejenazı indüklemekte, nötrofil ve monositler için kemotaktik olup endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırmaktadır.³⁴⁻³⁶ Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agregasyonunu da etkilediği gösterilmiştir.³³ Bu nedenle inflamasyon, ateroskleroz, tromboz, romatoid artrit, neoplazi gibi patolojilerde önemi artmaktadır.

SAA'nın proinflamatuvar özellikleri olduğunu ileri süren bazı görüşler bulunmaktadır.³⁷ SAA'nın adezyon moleküllerinin sentezini uyardığı, sitokin benzeri özelliklere sahip olduğu ve metalloproteinazların düzenlenmesinde rol aldığı da bilinmektedir.

İnflamatuar durumlarda, HDL yapısındaki Apo AI ve Apo AII düzeyleri düşerken, SAA düzeyleri artmaktadır.^{35,40} HDL yapısındaki SAA'nın doza bağımlı olarak fosfolipaz A2'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar SAA'dan zengin HDL'nin makrofajlara bağlanma afinitesinin arttığını göstermektedir. Bu durum doku tamiri için lipidlerin hasar bölgesine taşınmasında aracılık etmektedir. SAA ayrıca kolesterol eşleşmesinde önemli bir rolü olan lesitin

kolesterol açıl transferaz enzimini baskılamaktadır.³⁸ SAA'nın LDL oksidasyonunu artırarak aterosklerotik arterlerdeki inflamasyona katkı sağladığı bildirilmiştir. Bu durumun, SAA ile birlikte taşınan LDL'nin spesifik olmayan tutuluşuna bağlı olduğu sanılmaktadır.³⁹ Son yıllarda akut miyokard infarktüsü olgularında, Troponin T ve SAA tayini ile hastaların mortalite risklerine göre sınıflandırılabilceği bildirilmektedir. CRP ve Troponin T ilişkisi için de benzer sonuçlar bildirilmektedir.

Akut faz yanıtında en hızlı ve en fazla yükselen proteinler olan CRP ve SAA arasında bir karşılaştırma yapıldığında, SAA'daki artışın şiddeti CRP'den daha fazladır. Şiddetli yanık gibi bazı durumlarda SAA artışı daha belirgindir. Viral enfeksiyonlarda SAA hafif derecede yükselirken, CRP genellikle saptanan limitin altında kalmaktadır. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den daha yüksek olduğu için hafif derecedeki artışların gözlenebilmesi daha kolaydır. Ayrıca SAA, CRP'den daha uzun süre yüksek olarak saptanabilmektedir.

CRP ile SAA arasındaki en önemli fark, böbrek transplantasyonu uygulanan olgularda gözlenmektedir.^{32,40} Transplant rejeksiyonunda SAA, kreatinin ile birlikte belirgin bir artış göstermektedir. Bu hastalarda CRP yanıtının düşük olmasının bir nedeni hastaların kullanmış oldukları siklosporin ve kortikosteroidler olabilir. Kortikosteroid kullanan SLE, kistik fibrozis, bronşial astımlı olgularda da CRP düzeyleri kısmen düşük olarak saptanmıştır. Bu bulgu psöriazis ve kortikosteroid dirençli olup, siklosporin kullanan glomerulonefropatili olgularda da geçerlidir.³² Ayrıca Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte de SAA'nın iyi bir indikatör olduğu bildirilmektedir.

2.7 Cerrahi Travmaya Peritonun İmmün Yanıtı

İnflamasyon, vücutta herhangi bir etkene bağlı gelişen hasara karşı koruyucu homeostatik bir immün yanıtıdır. Proinflamatuvar mediatör kaskadı hücrel ve humoral immün mekanizmaların aktivasyonu ile karakterizedir.⁴¹

Peritoneal kaviteye yönelik meydana gelen travma, cerrahi, enfeksiyon veya malignite yalnızca intestinal yanıt oluşturmakla kalmaz, intraperitoneal ve sistemik immün yanıtı da tetikler. Peritoneal mezotel hücrelerindeki bütünlüğün bozulması bir takım düzeltme proseslerini tetikler.⁴² Bunlar da iyileşme, fibrozis veya adezyon oluşumu ile sonuçlanır. Hasara peritoneal cevabın mekanizması ve peritonun tepkisel veya düzeltici aşamalarının sonuçlarını belirleyen faktörler tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak son zamanlarda artan çalışmalarda abdominal kaviteyi etkileyen hastalığın başlangıç ve kontrol aşamalarında periton hücrelerinin anahtar rol oynadığı bildirilmektedir.^{43,44} Bu hücreler submezotelial bağ doku hücrelerinin ve kan damarlarının proliferasyonu regüle ederler ve IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi regülatör sitokinlerin üretimini sağlarlar.^{45,46} Normal periton iyileşmesi için bu sinyal maddelerinin optimal, hassas ve senkronize olması gerekir. Peritoneal mediatörlerin kesintiye uğraması, baskılanması ya da aşırı salgılanması, iyileşmede bozulmaya veya fibrozis ya da adezyon gibi aşırı doku oluşumuna neden olmaktadır.^{47,48}

Cerrahi travma sonrası peritoneal konak yanıtının ilk basamağında makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler rol oynar. Abdominal cerrahi, yaygın inflamasyonun yokluğunda hızlı ve geçici bir polimorfonükleer hücre artışına neden olur ve bunu makrofajlar izler. Makrofajlar lokal immüniteyi IL-1, IL-6, TNF- α ve oksijen radikalleri gibi mediatörler yardımı ile regüle ederler.

Cerrahi sonrası peritoneal sıvıdaki sitokin düzeylerinde değişiklik olur. Genellikle pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış söz konusudur. Buna karşılık plazmadaki sitokin düzeylerinin cerrahiye takip eden ilk birkaç gün boyunca düşük olması, bu mediatörlerin lokal olarak periton tarafından üretildiği ve buradan sistemik dolaşıma geçtiği düşünülmektedir.⁴⁹ Ayrıca IL-1, IL-6, IL-8 gibi pek çok sitokin laparotomi sonrası ilk birkaç saat içindeki kaynağının periton olduğu gen ve protein düzeyindeki çalışmalarda gösterilmiştir.^{49,50}

Erken postoperatif dönemde pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin kontrolsüz yükselmesine hücrel immüitenin aşırı reaktiviteyi engellemek amacıyla baskılanması eşlik eder.⁴¹

2.8 Pnömooperiton ve İmmün Yanıt

Laparoskopinin ve dolayısıyla pnömooperitonun neden olduğu cerrahi travmanın klasik açık cerrahiye oranla daha az olması, oluşacak immün değişikliklerin de daha az olacağı düşüncesini doğurmuştur. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar göstermiştir ki laparoskopik cerrahi peritoneal ve sistemik immün sistemi açık cerrahiye oranla daha az baskılamaktadır.⁵¹

Açık cerrahiye göre laparoskopik girişimlerde peritona lökosit göçünün daha az olduğu, kan, periton ve plevral boşluğa bakteriyel yayılımın daha az olduğu gösterilmiştir.⁵²

Gerek açık gerekse laparoskopik girişimlerde başlangıçta IL-6 ve TNF- α düzeylerinin benzer şekilde artmasına karşın açık ameliyat grubunda geç dönem değerler daha yüksek kalmaktadır.⁵²

Laparoskopik girişimler sırasında açık cerrahi girişimlere göre IL-10 düzeyinin yüksek, buna bağlı olarak TNF- α düzeyinin düşük olması laparoskopik girişimlerde inflamatuvar yanıtın da az olduğunu göstermektedir.⁵³ Ancak diğer taraftan IL-10 düzeyinin başta nötrofil deaktivasyonu olmak üzere immünosupresyona da neden olduğu göz ardı edilmemelidir.

Açık cerrahide serum sitokin düzeylerinin daha yüksek olduğu, bununla birlikte peritoneal pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri açısından laparoskopik cerrahiye arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla peritoneal yanıt açısından bakıldığında iki yaklaşımın da başlangıçta travmatik olduğu söylenebilir. Buna karşılık serum düzeylerinin laparoskopik cerrahide daha erken normale döndüğü bilinmektedir.⁵⁴

2.9 Pnömooperiton ve Artmış Karın İçi Basınç

Laparoskopik işlemlerin gerçekleştirilebilmesi için uygun bir görüş alanı ve çalışma sahası gerekmektedir. Bu da karın içine çeşitli gazlar verilerek sağlanır. Karbondiyoksit laparoskopide en sık kullanılan gazdır. Renksiz, kokusuz olması, patlayıcı özellikte olmaması ve kolay elde edilebilir olması en önemli avantajlarıdır. Optik kırılma yapmadığı, emboli riskinin düşüklüğü yanında uzun süreli girişimlerde metabolik asidoza neden olduğu da bilinmektedir. Bu da özellikle solunum fonksiyonları bozuk yaşlı hastalarda risk faktörü oluşturmaktadır. Oksijen ve hava yine laparoskopide pnömooperiton oluşturulmak için kullanılmış olan gazlardır. Ancak patlama riski ve emboli riski nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır. Azot oksit ise kolayca kana geçmektedir. İntestinal kaynaklı metan gazı ile karşılaşması durumunda patlama riski yüksektir. Helyum da karbondiyoksit gibi avantajları olan bir gazdır. Metabolik asidoz yapma riski yoktur ancak en önemli sorunu gaz embolisidir. Fiyatının pahalı olması ve temininin daha zor olması diğer dezavantajlarıdır.

Laparoskopik işlemler sırasında iyi bir görüş alanı sağlamak ve çalışma sahası elde etmek için karın içine gaz verilmesi karın içi basıncın artmasına neden olur. Bu artan karın içi basınç nedeniyle pulmoner ve hemodinamik fonksiyonların etkilendiği bilinmektedir.⁵⁵⁻⁵⁷ Dolaşım sistemi, solunum sistemi, üriner sistem ve asit-baz dengesi karın içi basınç artışına bağlı olarak değişen oranlarda etkilenir.⁵⁸⁻⁶⁰ Bu etkilerin bir kısmı kullanılan CO₂ emilimine bağlı asidemi ve hiperkapni ile açıklanabilirken, bir kısmı ise karın içi basınç artışına bağlı gelişmektedir.^{58,61,62}

Karın içi basınç artışının, verilen gazdan bağımsız olarak hayvanlarda splanknik perfüzyonu etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{55,63} Özellikle portal ven akımında uygulanan basınçla orantılı olarak azalma ve intestinal mukoza perfüzyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Laparoskopisi sonrasında pnömooperitonun sonlandırılması ile akım tekrar normale dönmekte, reperfüzyon sağlanmaktadır. İskemi ve reperfüzyon ile serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmakta ve doku hasarı meydana gelmektedir. Organizmada antioksidan mekanizmalarla bu etkiler önlenmeye çalışılmaktadır.⁶⁴

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Ön Hazırlık ve Grupların Oluşturulması

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi (DETAB) laboratuvarında yetiştirilen, NIHPGC (National Institutes of Health Publication Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) standartlarına uygun olarak 12 saatlik aydınlık – karanlık siklusunda sıçan yemi ve su ile beslenen 42 adet dişi Wistar-Albino türü denek kullanıldı.

Deneysel için planlanan cerrahi girişimler yine DETAB laboratuvarlarında yapılırken, biyokimyasal analizler Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarları'nda yapıldı.

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı'nın desteği ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayı alınarak yapıldı.

Çalışmamızda 42 adet sıçan rastgele örnekleme yöntemi ile önce 3 ana gruba ayrıldı. Ondört sıçandan oluşan bu üç grup, sonra da 6 adet kontrol ve 8 adet çalışma gruplarından oluşan ikişer gruba daha ayrılarak toplamda 6 grup elde edildi.

İlk gruptaki deneklere (hem kontrol hem de çalışma grubu) 30 dk, 2. gruptaki deneklere 60 dk, 3. gruptaki deneklere 90 dk'lık işlemler yapıldı. Kontrol gruplarına sadece anestezi verilirken, çalışma gruplarına aynı sürelerde pnömoperiton da uygulandı.

		Denek sayıları		
		Kontrol	Çalışma	Toplam
1	30 dk	6	8	14
2	60 dk	6	8	14
3	90 dk	6	8	14
Toplam		18	24	42

Tablo 2: Grup denek sayıları

3.2 Yöntem

Standart laboratuvar koşullarında tutulan tüm denekler operasyon günü aç bırakılırken, su serbest bırakıldı. Tüm deneklere 10–15 saniyelik eter inhalasyonu sonrasında ketamin 30mg/kg IM (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd Şti, Ortaköy, İstanbul) ve ksilazin 5mg/kg IM (Ksilazol, ProVet Veteriner ürünleri, Maltepe, İstanbul) uygulanarak anestezi sağlandı.

Dört ekstremiteden kesim tahtasına tespit edilen deneklerin karın ön duvarları povidin-iyot ile temizlendikten sonra 20G'luk 2 adet intraket (Bıçakçılar, B-CAT2 20G, İstanbul) ile periton boşluğuna girildi. Kese ağzı sütürler atılarak olası hava kaçağı riski en aza indirildi. Ardından her iki intraket manometreye bağlandı. Manometre olarak manşonu çıkarılmış 2 yollu standart sfingomanometre kullanıldı (Erka, Bad Tölz, Almanya). Her bir yol farklı intrakete tespit edildi. Birinden hava verilirken diğerinden basınç ölçümü sağlandı. Periton içi basınç 10mmHg olana kadar hava verildi ve basınç bu düzeyde sabit tutuldu. Arada meydana gelen kaçak durumunda tekrar hava verilerek basıncın sabit kalması sağlandı.



Şekil 4: Pnömooperiton oluşturulma şekli, batın hava ile şişirilmeden önce.

Kontrol gruplarına 30, 60 ve 90 dk boyunca sadece anestezi verilirken çalışma grubundaki deneklere aynı süreler boyunca karın içi basınç 10 mmHg'de tutulacak şekilde hava verildi. Bu süre sonunda hava boşaltılarak intraketler çekildi.

Tüm deneklerden anestezi verilmesini takiben yaklaşık 1 ml ve pnömoperiton süresi bitip işleme son verdikten hemen sonra yine yaklaşık 1 ml kan alındı. Düz tüpe alınan kanlar 3000 devir/dk'da 10 dakika süreyle santrifüje edildi. Serumlar ayrılarak eppendorf tüplerine alınarak -80°C'da muhafaza edildi.

3.3 Biyokimyasal Analiz

Çalışmamızda biyokimyasal analizler Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Tüm gruplarda tüm deneklerden işlem öncesinde ve hemen işlem sonrasında alınan kanlardan elde edilen serumlardan ticari ELISA kitleri kullanılarak IL-6, SAA ve hs-CRP düzeyleri ölçüldü.

IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak saptandı (BioSource Europe S.A. Nivelles, Belçika; Katalog No: KAP1261).

SAA düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak saptandı (Invitrogen Corporation Camarillo, CA, ABD; Katalog No: KMA0011).

hs-CRP düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit kullanılarak saptandı (DRG International Inc., ABD; Katalog No:EIA3954).

3.4 İstatistiksel Analiz

Tüm gruplarda IL-6, hs-CRP ve serum amiloid A düzeyleri ortalamaları ve standart sapmaları tespit edildi. Her grupta işlem öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırmaları Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapıldı. Hata olasılık değerinin %5'ten küçük ($p<0,05$) olması anlamlı olarak kabul edildi.

Pnömooperiton çalışma gruplarında olası artış değerlerinin pnömoperiton süresine göre gruplar arası karşılaştırılması ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

4 BULGULAR

4.1 IL-6 düzeyleri

Ticari ELISA kiti kullanılarak bulunan IL-6 sonuçlarına göre 30 dk'lık kontrol grubunda IL-6 düzeyleri tablo 3'te verilmiştir. İşlem öncesi ortalama değer 1,406 ng/ml, standart sapma, $\pm 0,591$ 'dir. İşlem sonrasında ise ortalama değer 1,970 ng/ml, standart sapma $\pm 0,284$ 'tür. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

	30 dk kontrol	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	1,852	2,224
Denek 2	1,099	2,109
Denek 3	1,494	1,498
Denek 4	1,370	1,752
Denek 5	2,153	2,059
Denek 6	0,466	2,175
Ortalama + SD	1,406 \pm 0,591	1,970 \pm 0,284
p	p>0,05	

Tablo 3: Otuz dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.

Altmış dk'lık kontrol grubunda IL-6 düzeyleri ölçüldü. İşlem öncesi ortalama değer 3,112 ng/ml, standart sapma $\pm 3,022$ iken; işlem sonrasında ortalama 3,672 ng/ml, standart sapma $\pm 2,561$ saptandı (Tablo 5). Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Denek 2 ve denek 3 işlem sonrası (anestezi sonrası) değerlerinin işlem öncesi değerlerine göre daha düşük olduğu görüldü. Bu iki denek dışarıda bırakılarak tekrar değerlendirildiğinde diğer 4 denek için yapılan istatistikte de artış anlamlı saptanmadı.

	60 dk kontrol	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	0,056	0,321
Denek 2	3,056	2,709
Denek 3	8,391	7,691
Denek 4	1,448	3,999
Denek 5	4,525	5,136
Denek 6	1,196	2,175
Ortalama + SD	3,112 ± 3,022	3,672 ± 2,561
p	p>0,05	

Tablo 4: Altmış dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.

Doksan dk'lık kontrol grubunda IL-6 düzeyleri tablo 6'daki gibi ölçüldü. İşlem öncesi alınan serum örneklerinde ortalama 2,567 ng/ml, standart sapma ± 1,267 iken; işlem sonrası ölçümlerde ortalama 3,340 ng/ml, standart sapma ± 1,141 saptandı. Aralarında istatistiksel olarak anlam saptanmadı (p>0,05). Denek 6'nın sonuçları işlem sonunda belirgin daha düşük bulundu. Bu denek dışlanarak yapılan istatistikte de yine anlamlı artış saptanmadı.

	90 dk kontrol	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	2,177	4,111
Denek 2	2,944	4,981
Denek 3	2,967	2,922
Denek 4	2,443	2,945
Denek 5	0,489	1,982
Denek 6	4,368	3,720
Ortalama + SD	2,567 ± 1,267	3,340 ± 1,141
p	p>0,05	

Tablo 5: Doksan dk anestezi verilmiş kontrol grubunda IL-6 düzeyleri.

Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubundaki IL-6 düzeyleri ise tablo 6’da gösterilmiştir. Pnömoperiton oluşturmadan önce saptanan ortalama değer 2,222 ng/ml, standart sapma \pm 1,390 iken; pnömoperiton sonrası ortalama değer 3,102 ng/ml, standart sapma \pm 1,468 saptanmıştır. Pnömoperiton oluşturulduktan sonra IL-6 düzeylerinde düşük olan deneklerle bile ortalama artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0,05$).

	30 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	0,775	1,977
Denek 2	3,609	4,231
Denek 3	1,183	1,972
Denek 4	2,596	2,544
Denek 5	3,179	2,966
Denek 6	0,524	1,370
Denek 7	1,646	3,979
Denek 8	4,262	5,778
Ortalama + SD	2,222 \pm 1,390	3,102 \pm 1,468
p	p<0,05	

Tablo 6: Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.

Altmış dk’lık pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubunda IL-6 düzeyleri tablo 7’de verilmiştir. Pnömoperiton öncesinde saptanan ortalama değer 5,103 ng/ml, standart sapma \pm 3,678; pnömoperiton sonrasında saptanan ortalama değer 6,893 ng/ml, standart sapma ise \pm 3,477 oldu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

	60 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	1,331	2,779
Denek 2	4,593	6,910
Denek 3	2,194	2,964
Denek 4	6,129	8,867
Denek 5	3,960	8,544
Denek 6	2,189	4,341
Denek 7	8,125	7,639
Denek 8	12,299	13,103
Ortalama + SD	5,103 ± 3,678	6,893 ± 3,477
p	p<0,05	

Tablo 7: Altmış dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.

Doksan dk'lık pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubunda IL-6 düzeyleri tablo 8'de verilmiştir. Pnömoperiton öncesinde saptanan ortalama değer 2,211 ng/ml, standart sapma \pm 1,706; pnömoperiton sonrasında saptanan ortalama değer 8,094 ng/ml, standart sapma ise \pm 4,420 oldu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

	90 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (ng/ml)	İşlem sonrası (ng/ml)
Denek 1	2,544	6,269
Denek 2	1,059	6,883
Denek 3	1,805	6,935
Denek 4	5,696	12,075
Denek 5	0,269	1,428
Denek 6	3,134	16,014
Denek 7	0,807	5,696
Denek 8	2,375	9,450
Ortalama + SD	2,211 ± 1,706	8,094 ± 4,420
p	p<0,05	

Tablo 8: Doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta IL-6 düzeyleri.

Otuz, altmış ve doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş gruplar arasında da Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. Artış miktarları değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı artış görüldü. Süre uzadıkça düzeylerin daha fazla arttığı anlaşıldı.

4.2 Serum Amiloid A düzeyleri

Ticari ELISA kiti kullanılarak SAA sonuçları gruplara göre ayrı ayrı işlem öncesi ve işlem sonrası değerler açısından karşılaştırılma yapılmıştır.

Otuz dk'lık kontrol grubunda SAA düzeyleri tablo 9'da verilmiştir. İşlem öncesi ortalama değer 0,072 µg/ml, standart sapma, $\pm 0,039$ 'dur. İşlem sonrasında ise ortalama değer 0,072 µg/ml, standart sapma $\pm 0,040$ 'tır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

	30 dk kontrol	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,090	0,096
Denek 2	0,023	0,030
Denek 3	0,092	0,076
Denek 4	0,120	0,125
Denek 5	0,080	0,083
Denek 6	0,027	0,020
Ortalama + SD	0,072 \pm 0,039	0,072 \pm 0,040
p	p>0,05	

Tablo 9: Otuz dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.

Altmış dk'lık kontrol grubunda SAA düzeyleri ölçüldü. Ölçülen değerler tablo 10'da verilmiştir. İşlem öncesi ortalama değer 0,047 µg/ml, standart sapma $\pm 0,031$ iken; işlem sonrasında ortalama 0,072 µg/ml, standart sapma $\pm 0,057$ saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

	60 dk kontrol	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,016	0,017
Denek 2	0,030	0,039
Denek 3	0,104	0,110
Denek 4	0,045	0,039
Denek 5	0,034	0,057
Denek 6	0,051	0,170
Ortalama + SD	0,047 ± 0,031	0,072 ± 0,057
p	p>0,05	

Tablo 10: Altmış dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.

Doksan dk'lık kontrol grubunda SAA düzeyleri tablo 11'deki gibi ölçüldü. İşlem öncesi alınan serum örneklerinde SAA ortalaması 0,125 µg/ml, standart sapma ± 0,087 iken; işlem sonrası ölçümlerde ortalama 0,148 µg/ml, standart sapma ± 0,089 ölçülmüştür. Aralarında istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır (p>0,05).

	90 dk kontrol	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,076	0,095
Denek 2	0,058	0,181
Denek 3	0,076	0,140
Denek 4	0,283	0,310
Denek 5	0,171	0,069
Denek 6	0,091	0,093
Ortalama + SD	0,125 ± 0,087	0,148 ± 0,089
p	p>0,05	

Tablo 11: Doksan dk anestezi verilmiş kontrol grubunda SAA düzeyleri.

Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubundaki SAA düzeyleri tablo 12’de gösterilmiştir. Pnömoperiton oluşturmadan önce saptanan ortalama değer 0,094 µg/ml, standart sapma ± 0,063 iken; pnömoperiton sonrası ortalama değer 0,099 µg/ml, standart sapma ± 0,045 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

	30 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,220	0,184
Denek 2	0,124	0,132
Denek 3	0,022	0,075
Denek 4	0,106	0,103
Denek 5	0,119	0,115
Denek 6	0,038	0,039
Denek 7	0,057	0,063
Denek 8	0,068	0,082
Ortalama + SD	0,094 ± 0,063	0,099 ± 0,045
p	p>0,05	

Tablo 12: Otuz dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.

Altmış dk’lık pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubunda SAA düzeyleri tablo 13’te gösterilmiştir. Pnömoperiton öncesinde saptanan ortalama değer 0,092 µg/ml, standart sapma ± 0,048; pnömoperiton sonrasında saptanan ortalama değer 0,139 µg/ml, standart sapma ise ± 0,043 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

	60 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,060	0,068
Denek 2	0,078	0,153
Denek 3	0,039	0,119
Denek 4	0,126	0,146
Denek 5	0,045	0,137
Denek 6	0,078	0,099
Denek 7	0,133	0,193
Denek 8	0,173	0,193
Ortalama + SD	0,092 ± 0,048	0,139 ± 0,043
p	p<0,05	

Tablo 13: Altmış dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.

Doksan dk'lık pnömoperiton oluşturulmuş çalışma grubunda SAA düzeyleri tablo 14'te gösterilmiştir. Pnömoperiton öncesinde saptanan ortalama değer 0,129 µg/ml, standart sapma ± 0,047; pnömoperiton sonrasında saptanan ortalama değer 0,364 µg/ml, standart sapma ise ± 0,233 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

	90 dk pnömoperiton	
	İşlem öncesi (µg/ml)	İşlem sonrası (µg/ml)
Denek 1	0,136	0,376
Denek 2	0,131	0,267
Denek 3	0,052	0,227
Denek 4	0,187	0,691
Denek 5	0,140	0,217
Denek 6	0,178	0,762
Denek 7	0,136	0,174
Denek 8	0,071	0,196
Ortalama + SD	0,129 ± 0,047	0,364 ± 0,233
p	p<0,05	

Tablo 14: Doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş grupta SAA düzeyleri.

Otuz, altmış ve doksan dk pnömoperiton oluşturulmuş gruplar arasında SAA düzeylerindeki artışlar açısından da karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasında anlamlı artış görüldü. Otuz dk'lık gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da grupların kendi arasındaki karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Süre uzadıkça SAA düzeylerinde daha fazla artış olduğu görülmüştür.

4.3 hs-CRP d zeyeleri

Ticari ELISA kiti kullanılarak bakılan hs-CRP d zeyeleri t m sıçanlarda 0,000 mg/L olarak bulundu. Ne kontrol gruplarında ne de çalışma gruplarında herhangi bir artış saptanmadı. Ticari kitin kontrol sol syonları ile değerlendirme yapıldığında test sonuçlarının g venirliiliği teyit edilmiştir.

5 TARTIŞMA

Cerrahi girişimler hastada birçok değişik fizyolojik ve immünolojik değişikliğe neden olur. Hasara vücudun akut faz cevabı nöroendokrin, metabolik ve immün sistemin kompleks ilişkileri ile sağlanır. İnsizyona, doku diseksiyonuna, organ manipülasyonuna ve vasküler değişikliğe bağlı doku travması inflamatuvar cevabı başlatır. Bu cevabın, başlangıçtaki travmanın derecesi ile orantılı olduğuna inanılır.⁶⁵ Ancak hasara abartılı bir cevap hastaya zarar verebilir. Bu hiperinflamatuvar durumu önlemeye çalışan negatif geri besleme (“feedback”) döngüleri paradoksik olarak immüsupresyona neden olabilir.^{65,66} Bu hiperinflamasyon-immüsupresyon siklusu dereceleri de başlangıç travmasının derecesi ile orantılıdır.⁶⁷ Klinik olarak immün bozukluk, belirgin postoperatif morbiditeye, organ yetmezliğine, sepsise ve hatta ölüme neden olabilir.^{65,68}

İnflamasyon, hasara koruyucu bir homeostatik cevaptır. Proinflamatuvar mediatör kaskadının başlangıcı ile hücrel ve humoral immün mekanizmaların aktivasyonu ile karakterizedir. Cerrahi hasar çevresinde yerel olarak inflamatuvar yanıtı oluşturmak üzere sitokin üretimi uyarılır. Retikuloendotelial sistem hücreleri uyarılır ve yara iyileşmesi başlatılır.

İnflamatuvar yanıtın başlangıcını oluşturan sitokinlerin düşük plazma düzeyleri immünmodülatuar olarak yararlı olsa da yüksek seviyelere ulaştıklarında vücut dengesinin bozulmasına ve ölümlere sebep olabilir.⁶⁹ En etkin ve yaygın olarak kullanılan sitokinler IL1, IL-6 ve TNF- α 'dır. Hücrel metabolik aktivitelerin düzenlenmesinden, proliferasyonun düzenlenmesine, hemopoietik progenitörlerin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasına kadar birçok etkisi olan IL-6 immün cevabın başlatılmasında majör göreve sahiptir. Akut faz proteinleri üretiminin temel uyarıcı olan IL-6 cerrahiye takiben 1-3 saat içinde yükselmeye başlar.⁶⁷ IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezi uyarılır. Cerrahi travmaya cevapta sentezi uyarılan ve en sık çalışma konusu olup klinikte en yaygın kullanılan akut faz proteini CRP'dir. Akut faz yanıtında fonksiyonu kompleman kaskadını aktive etmek ve nötrofil ve doku makrofajları

yoluyla fagositozu uyarmaktır. Operasyon sonrası yaklaşık 4 saat sonra yükselmeye başlar ve 24–72 saat içinde zirve yapar.⁷⁰

Laparoskopik cerrahinin, büyük insizyondan kaçınma, minimal barsak manipülasyonu ve retraksiyonu, oda havasıyla minimal temas nedeniyle açık cerrahiye göre cerrahi travmanın etkilerini azalttığı düşünülmektedir. Operasyon sonrası daha az ağrı, çabuk fonksiyonel düzelme gibi avantajları olan laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre daha az inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve daha az immünsüpresyon yaptığı gösterilmiştir.^{66,68} Laparoskopik cerrahide de bazı inflamatuvar yanıtlar oluşmakta ve bunlar cerrahi travmanın etkisine ek olarak karın içi basınç artışı ve bu basıncın süresine bağlanmaktadır.

Birçok insan çalışmasında IL-6 düzeyleri laparotomi ile karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahide daha düşük bulunmuştur. Laparoskopinin immünolojik avantajlarını göstermede en sıklıkla kullanılan model kolesistektomi olmuştur. Maruszynski ve Pojda, postoperatif dönemde IL-6 düzeylerinin laparotomi ile kolesistektomi yapılan hastalarda laparoskopik yapılanlara göre 4 kat fazla saptandığını rapor etmiştir.⁷¹ Yine açık olarak yapılan kolektomilerde de laparoskopik yapılanlara göre belirgin artmış serum IL-6 düzeyleri gösterilmiştir.⁷²⁻⁷⁴ IL-6 düzeyleri değerlendirilerek laparoskopinin immünolojik yararlarını gösteremeyen çalışmalar da olmuştur. Örneğin herni onarımı yapılan hastalarda açık ya da laparoskopik yapılması arasında IL-6 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.⁷⁵ Stage ve arkadaşlarının yaptığı kolektomi ile karşılaştırma çalışmasında laparoskopik prosedürün açık cerrahiye göre IL-6 düzeylerinin daha fazla arttığı rapor edilmiştir.⁷⁶ Pediatrik yaş grubunda da benzer sonuçlar alınmıştır. Fujimoto ve arkadaşları yenidoğanlarda geleneksel açık cerrahiye göre laparoskopik yapılan nefrektomi, piloromyotomi gibi prosedürlerde belirgin daha düşük IL-6 düzeyleri göstermişlerdir. En büyük fark 4.saatte gösterilmiş ve her iki grupta da 48.saatte IL-6 düzeyleri normal sınırlara dönmüştür.^{77,78} Li ve arkadaşları apendektomi yapılan 160 çocuk hastadaki IL-6 düzeylerinin laparoskopik yapılanlarda açık yapılanlara göre belirgin düşük olduğunu göstermiştir.⁷⁹ Ancak Bozkurt ve arkadaşları akut karın nedeniyle opere ettikleri hastalarda açık ve laparoskopik müdahale edilenler arasında stres hormonları ve IL-6 düzeyleri arasından fark gösterememiştir.⁸⁰

Yapılan birçok çalışmada CRP düzeylerinin laparoskopik olgularda açık cerrahiye göre daha düşük bulunmuştur.^{70,81-83} Joris ve arkadaşlarının açık ve laparoskopik kolesistektomiye karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP düzeyleri açık yapılanlarda yaklaşık 20 kat yükselirken laparoskopik yapılanlarda 5 kat yüksek bulunmuştur.⁸⁴ Yine Nissen fundoplikasyon ve kolektomi gibi operasyonlarda CRP düzeyleri açık yapılanlara göre laparoskopik yapılanlarda belirgin düşük bulunmuştur.^{72,85}

Cerrahi travmanın neden olduğu strese cevap inflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri ile sağlanır. Bu hassas ve erken cevapla ilgili çalışmalar proinflamatuvar sitokinler ve CRP üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle biz de çalışmamızda araştırdığımız parametrelerden biri olarak IL-6'yi seçtik. Daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklı olarak çok erken dönem, hemen işlem sonrası dönemi değerlendirmeyi amaçladığımız için çok hızlı cevap veren IL-6 çalışmamıza dahil edildi. Akut faz proteinleri içinde yine hızlı yükselen CRP de çalışma parametrelerimizden bir diğerini oluşturdu. Ancak çok erken dönem söz konusu olduğu için ve CRP'nin 4 saat gibi bir sürede yükseldiği göz önüne alındığı için hassas artışları değerlendirebilmek için hs-CRP düzeyleri bakıldı. CRP'den daha hızlı yükseldiği gösterilen ve çok yaygın kullanılmayıp yeni klinik kullanıma giren SAA da çalışmamızın diğer parametresini oluşturdu.

Çalışmamızda üçü kontrol olmak üzere 6 grup oluşturuldu. Çalışma gruplarında 30, 60 ve 90 dakikalık pnömoperiton oluşturulurken, kontrol gruplarına aynı sürelerde sadece anestezi verildi. İşlem öncesi ve sonrası alınan kanlardan değerlendirme yapıldı. İşlem öncesi ve sonrası kanlar aynı deneklerden alınmış olsa da üç farklı pnömoperiton süresi, üç farklı gruba uygulanmıştır. Deneklere 30 dk pnömoperiton uygulandıktan sonra kanlar alınıp, pnömoperitona devam edilip 60 dk sonunda ve 90 dk sonunda tekrar kan almak sitokin ve akut faz proteinlerindeki artışı değerlendirmede daha hassas bir yöntem olabilirdi. Ancak dört defa yaklaşık 1 ml'lik kan almak deneklerde hemodinamiği bozma, sonuçlarda anlamsızlık, deney güvenilirliğinin düşmesi ve deneklerin işlem sırasında ölümü risklerini beraberinde getirecekti. Bu nedenle farklı gruplara farklı sürelerde pnömoperiton uygulanması uygun bulundu.

Laparoskopide kullanılan tüm gazlar değerlendirildiğinde kullanımı en yaygın olan ve üzerinde en fazla çalışılmış olan gaz karbondiyoksittir. Ancak çalışmamızda hava kullanılmıştır. Bu konudaki gerekçelerimizin başında asıl çalışma konumuz olan barotravmanın olmasıdır. Pnömooperitonda oluşan intraabdominal basınç artışının sitokin ve akut faz reaktanlarına etkileri değerlendirme konusu olduğundan karbondiyoksit yerine uygulama yöntemi çok daha kolay olan hava kullanılmıştır.

Laparoskopik cerrahi sırasında oluşturulan pnömoperiton kardiyovasküler, respiratuar, renal ve hepatoportal sistemler ile splanknik perfüzyonu etkilenmekte ve stres yanıtı değişmektedir.⁸⁶ Verilen gazın oluşturduğu basınç diğer parametrelerden bağımsız olarak etki etmekte ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Kardiyovasküler sistem için venöz dönüşün ve dakikada kalp atım hacminin azaldığı; kalp hızının, tansiyonun, sistemik ve pulmoner vasküler direncin arttığını bildirilmektedir.^{87,88} Splanknik vasküler yapılara basıya bağlı olarak kanın intraabdominal alandan intratorasik alana kayması önemli bir etkidir. Hayvan modellerinde karın içi basıncın yaklaşık %20'sinin göğüs boşluğu yönünde diyaframa bası yaptığı gösterilmiştir.⁸⁹ Karın içi basınç artışı ile diyaframın göğüs boşluğuna doğru itilmesi ile torakal organlara bası meydana gelir. Bu durum da fonksiyonel rezidüel kapasite ve komplians azalmasına; havayolu direnci artışına, ventilasyon perfüzyon uygunsuzluğuna ve intrapulmoner şantlara neden olur.⁹⁰ Yapılan iki farklı çalışmada infantlarda pnömoperiton sırasında pik inspiratuar basıncın %18 arttığı ve kompliansın ise %48 azaldığı gösterilmiştir.^{91,92} Erişkinlerde yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda pnömoperitonun basınca bağlı olarak renal kan akımında, idrar çıkışında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olduğunu göstermiştir.^{93,94} Üreteral obstrüksiyon, renal vene ve parankime bası, azalmış dakikada kalp atım hacmi ve hormonal değişiklikler gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Ancak üreteral stentlerin kullanımı ve operasyon sırasında çekilen ürografiler üreteral obstrüksiyonun bu değişikliklerde rolü olmadığını göstermiştir.^{94,95} Kalp atım hacmini düzeltme amacıyla kullanılan plazma genişleticilerin de renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızına etkisi olmamıştır.⁹⁶ Sıçanlarda yapılan ayrı bir çalışmada oluşturulan pnömoperiton ile vena kava kan akımında %92'lik bir azalma saptanmış olup renal fonksiyonlarda meydana gelen değişikliklerin santral venöz basıya bağlı olduğu yorumu yapılmıştır.⁹⁴ Renal

parankimal basıya bağılı olarak salgılanan katekolaminlerin de ek etkisi olduğunu düşünölmektedir.⁹⁷ Erişkinlerde laparoskopi sırasında mide kan akımının %54, jejunum kan akımının %32, kolon kan akımının %44 azaldığı gösterilmiştir.⁹⁸ Deneysel bir çalışmada barsaklarla karşılaştırıldığında solid organlarda mikro dolaşımın çok daha fazla etkilendiğı gösterilmiştir.⁹⁹

Laparoskopi sırasında karın içi basınç artışı az veya çok birçok sistemi etkilerken bu basınçtaki artışlar mevcut etkilenme düzeyini de artırmaktadır. Üzerinde durulması gereken nokta da bu basınç düzeyidir. Laparoskopi sırasında kolay çalışmaya izin veren en düşük basınçta işlemlerin uygulanması olumsuz etkilenmeyi en aza indirirken bu basıncın üzerine çıkılması bir takım fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir. Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 yaş altında laparoskopi yapılan 27 hastadan 10 tanesinde geçici aritmiler izlenmiş; buna rağmen klinik olarak kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikler, düşük basınçlı pnömoperiton uygulandığından çok belirgin olmamıştır.¹⁰⁰ İleriye dönük bir çalışmada 33 çocuk hastaya 10 mmHg'yı geçmeyecek karın içi basınçta laparoskopik Nissen fundoplikasyon yapılmış ve kalp hızı, tansiyon, oksijen saturasyonu ya da asit-baz dengesinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.¹⁰¹ Fujimato ve arkadaşları laparoskopik prosedürlerle opere ettikleri 65 yenidoğanda hiçbir kardiyak etkilenme, sıvı ve elektrolit bozukluğu saptanmadığını rapor etmiştir.⁷⁷ Yine DeWaal ve Kalkman 6 ile 36 ay arasında düşük basınçta opere ettikleri 19 hastanın hiçbirinde kardiyak indekste değişiklik olmadığını belirtmiştir.¹⁰² Bütün bunlar düşük basınçlı pnömoperiton oluşturulması ile çocukların kardiyovasküler değişiklikleri iyi tolere ettiklerini göstermektedir.

Düşük basınçlı pnömoperiton ile etkilenme olmamakta ya da geri dönüşümlü minimal etkilenme olmaktadır. Ancak karın içi basıncının daha da arttığı durumlarda, özellikle 15–20 mmHg üzerinde, karın içinde ek hacim kazanılırken hemodinamik yan etkilerde belirgin artış olmaktadır.⁸⁷ Kalp atım hacmi, tansiyon, ödem takibi (venöz göllenme), Doppler ultrasonografi ile kan akım değerlendirmeleri, solunum fonksiyon testleri, karın içi organ fonksiyon testleri bu basınç artışına bağılı değişiklikleri göstermede yardımcı olabilmektedir. Karaciğer enzimlerindeki artış splanknik organlarda kan akımında azalmaya bağılı karaciğer hipoperfüzyonunu gösterebilir.^{103,104} Karın içi basınç 20 mmHg'ya kadar yükseltildiğinde inferior vena

kava ve portal vene direkt bası nedeniyle venöz dönüş ve kalp atım hacmi azalabilir.¹⁰⁵

Karın içi basıç artışına bağı değişikliklerden biri de oksidatif stres olarak tanımlanan, hipoksi ve arkasından reperfüzyon ile oluşan oksijen radikallerinin hücre fonkiyonlarını etkilediğı olumsuz değişikliklerdir. Yılmaz ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada karaciğer ve böbrek perfüzyonunun azalmasına bağı olarak oksidatif stres parametrelerinin arttığı gösterilmiştir. Her yarım saatte bir 10 dk boyunca karın içi havanın indirilmesi durumunda ise bu oksidatif stres parametrelerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Nickkholgh ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada pnömoperitona bağı gelişen reperfüzyon hasarı değerlendirilmiştir. Doksan dk boyunca 8 mmHg basınçta uygulanan pnömoperiton sonrası herhangi bir hasar saptanmazken, aynı sürede 12 mmHg basınçta karaciğer enzimlerinde artış saptanmıştır. Tüm subasınar zonlarda lökosit ve trombosit yapışmasında; Kuppfer hücre aktivasyonunda belirgin artış saptanmıştır.¹⁰⁷

Laparoskopi ve dolayısıyla yüksek karın içi basıncı süresi uzadıkça beklenen etkilerin arttığı bilinmektedir. İşlem süresi uzadıkça hem oksidatif stres artmakta hem de inflamatuvar yanıt şiddetlenmektedir. Karın içi basıncı artışı splanknik iskemiye, işlem sonrası karın içine verilen gazın boşaltılması ise dolaşımın normale dönmesine ve reperfüzyona neden olmaktadır. Laparoskopinin uzun sürmesi hipoperfüzyon ve iskeminin uzun sürmesine ve ardından reperfüzyon ile de hipoperfüzyon-reperfüzyon hasarına neden olmaktadır. Baysal ve arkadaşlarının 30 pediatrik hasta grubunda yaptığı çalışmada laparoskopik apendektomi yapılan hastalarda işlem sonrası oksidatif stresin belirgin arttığı, antioksidan parametrelerin azaldığı gösterilmiştir.⁶⁴

Laparoskopi süresinin etkilediğı bir diğer parametre de sitokin yanıtıdır. Sitokin düzeylerinin laparoskopi süresiyle doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Literatürde pnömoperiton sonrası IL-6 düzeyleri ile ilgili çalışmaların çoğunda ölçümler geç dönemde yapılmıştır. Altıncı saatte pik yaptığı gösterilmiş olan IL-6 düzeylerinin 1-3 saat içinde yükseldiğı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda ise pnömoperiton uygulandıktan 30 dk sonra bile IL-6 düzeylerinde yükselme olduğunu, pnömoperiton süresi uzadıkça IL-6 düzeylerindeki artışın da belirginleştiğini görmekteyiz. Bir akut faz proteini olan CRP; IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla üreilmeye başlar. Büyük oranda karaciğerde

sentezlenen bir protein olan CRP'nin serumda artışa geçmesi uyarıdan sonraki 6. saati bulmaktadır. Bizim çalışmamızda da daha hassas düzey veren hs-CRP kullanılmasına rağmen hiçbir grupta artış saptanmamış olup tüm deneklerdeki düzeyleri 0,00 bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir akut faz proteini olan SAA ise son zamanlarda popüler olan ve klinik kullanıma yeni giren bir proteindir. İngilizce tıp literatüründe pnömoperiton ile ilgili çalışmalarda SAA hiç kullanılmamıştır. Bir akut faz proteini olduğu için yine sitokin uyarısı ile karaciğerde sentezlenmektedir. Hızlı cevap veren ve kısa sürede serumdaki seviyeleri artan CRP'ye göre çok daha hızlı cevap verdiği bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızın en önemli parametresidir. Deneklerdeki SAA düzeyleri incelendiğinde 30 dk pnömoperiton uygulanmış grupta IL-6 düzeylerinde artış olurken, SAA düzeylerinde anlamlı artış saptanmamıştır. Ancak 60 ve 90 dk'lık pnömoperiton gruplarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamıza göre 30 dk SAA cevabı için yeterli bir süre değildir. IL-6 düzeyinde artış varken SAA cevabının olmaması; bu süre için IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin akut faz yanıtı oluşturma sürecinde henüz yeterli süre geçmediğini düşündürmektedir. Birinci saatten sonra SAA sentezinin serumda düzey yükseltecek seviyelere çıktığı görülmektedir. hs-CRP düzeyleri ise 90 dk sonunda dahi başlangıç seviyesinde izlenmektedir. Süre uzadıkça elde edilen IL-6 ve SAA seviyelerindeki artış; laparoskopi süresi ne kadar kısa olursa oluşacak hasarın o kadar az olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda IL-6 düzeylerinde literatüre göre çok daha erken cevap alınmıştır. 1-3 saat içinde yükseldiği bildirilen IL-6 seviyeleri bizim çalışmamızda 30. dk'da dahi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Genellikle uygulandığı gibi CO₂ yerine hava kullanılmasının bu durumda etken olabileceğini düşünmekteyiz. CO₂ ile oluşturulan pnömoperiton sırasında peritoneal pH düşmekte ve asidotik çevre meydana gelmektedir. Bu da inflamatuvar yanıtın baskılanmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi CO₂ yerine hava kullanılması durumunda asidotik ortam oluşmayacak ve inflamatuvar yanıtın baskılanması durumu söz konusu olmayacaktır. Karın içi basınç artışının direkt etkisi ile de bilinen inflamatuvar değişiklikler daha fazla görülecektir. Literatürde pnömoperiton değerlendirmelerinde CO₂ ile havanın karşılaştırıldığı birçok yayın da bu görüşümüzü desteklemektedir. Papparella ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı bir

çalışmada CO₂ ile pnömoperiton sağlanan grupta 2 saat sonra histopatolojik olarak peritonda hafif eozinofil granülosit ve mast hücreleri izlenirken visseral peritonda kubik mezotel hücreleri, belirgin çekirdek ve vakuollü sitoplazma izlenmiştir. Hava ile pnömoperiton oluşturulan grupta ise daha fazla miktarda granülosit ve mast hücresi izlenmiştir. Periton konjesyone, peteşi ve yama tarzında hücre kayıpları saptanmıştır. Her iki grup için pnömoperiton sonrası 24. saat değerlendirmeleri de yapılmış ve CO₂ ile pnömoperiton oluşturulan grupta mezotel hücreleri reaktif özellikte, çekirdekleri hipertrofik, peritoneal damarlar konjesyone ve endotel kabarık izlenmiştir. Hava ile pnömoperiton oluşturulan grupta ise bu değişiklikler çok daha belirgin izlenmiştir. Bu gruplar arasındaki farkı da CO₂'nin peritoneal sıvıdaki su ile etkileşip intraabdominal ve subkutanöz pH'yı düşürmesi, bu asidotik çevrenin etkisiyle yerel savunma mekanizmalarının baskılanması ile açıklamaktadırlar.¹⁰⁸ Ure ve arkadaşlarının deneysel bir çalışmasında laparotomi ile laparoskopi karşılaştırılırken aynı zamanda kullanılan gaz olarak CO₂ ile oda havası da karşılaştırılmıştır. CO₂ ile pnömoperiton oluşturulan grupta hava ile oluşturulan gruba göre belirgin daha düşük inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir. Hatta hava ile oluşturulan pnömoperitonda serbest oksijen radikallerinin daha fazla arttığı dikkat çekmiştir.¹⁰⁹

Literatürde CRP ile SAA'nın birlikte değerlendirildiği yayınlar mevcuttur. Her ikisi de karaciğerden sentezlenip hızlı yükselen, hasar ve enfeksiyona hızlı cevap veren akut faz proteinleridir. Bazı yazarlar bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda inflamasyonun yararlı göstergeleri olarak her ikisini benzer özellikte gösterirken¹¹⁰, bazıları ise SAA'nın daha sensitif bir gösterge olduğunu kabul etmektedir.¹¹¹ Literatürdeki CRP ve SAA arasındaki karşılaştırmalar özellikle yoğun bakım hastaları ve septik hastalarda yapılmıştır.^{110,112} Lannergard ve arkadaşlarının çeşitli etkenlere bağlı enfeksiyonlarla takip edilen hastalarının değerlendirildiği çalışmada CRP ile SAA arasında belirgin korelasyon gösterilmiştir. Minör inflamatuvar uyarılarda dahi cevabı daha berlgin olan SAA'nın CRP'den daha değerli olabileceği yorumunda bulunulmuştur.¹¹¹ Yine aynı ekibin hastane kaynaklı enfeksiyonlu preterm yenidoğanlarla yaptıkları çalışmada hs-CRP ve SAA benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Her iki parametrenin de preterm yenidoğanlarda enfeksiyonunun başlangıcında ve takibinde yaralı göstergeleri olarak değerlendirilmiştir.¹¹³ Huttunen

ve arkadaşlarının pnömoni, menenjit veya sepsis şüphesiyle yatırılan 334 çocuk hastada CRP ve SAA düzeylerinin karşılaştırıldığı analizinde de benzer sonuçlar alınmıştır.¹¹⁴ Tüm bu çalışmalarda değerlendirilen düzeyler takip sırasındaki değerleri içermektedir. Herhangi bir inflamatuvar uyarıya çok erken dönem cevaplar değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda pnömoperiton uygulanan 30, 60 ve 90 dk'lık işlemler sonrasında çok erken dönem düzeyler değerlendirilmiştir. Literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında SAA düzeyleri ile hs-CRP düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. SAA'nın CRP'den daha hızlı yanıt veriyor olması olası bir neden olsa da erken dönemde başka faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Diğer akut faz proteinleri gibi SAA'nın da majör sentez yeri karaciğerdir.¹² Tariflendiği günden beri SAA'nın karaciğerde sentezlenmesi ve düzenlenmesi ile ilgili hayvan veya hücre kültürü çalışmaları yapılmaktadır. Son zamanlarda hem hayvanlarda hem de insanlarda karaciğer dışında da sentez edilebildiği gösterilmiştir. İnsanlarda ateroskleroz lezyonlarında, kas hücresi kültürlerinde, monosit-makrofaj hücre serilerinde SAA ekspresyonu gösterilmiştir.^{115,116} Urieli-Shoval ve arkadaşları histolojik olarak normal insan dokularında özellikle epitelial ve endotelial hücrelerde ve lenfositlerde SAA ekspresyonunun olduğunu göstermiştir.¹¹⁷ Son olarak Alzheimer hastalarının beyin dokusunda¹¹⁸ ve romatoid artritli hastaların sinovial dokularında¹¹⁹ SAA mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. SAA'nın karaciğer dışında da sentezlenebilmesi yerel savunmada ve inflamatuvar yanıtta önem kazanmaktadır. Bu noktadan ele alacak olursak çalışmamızda 60 ve 90 dk pnömoperiton uygulanan sıçanlarda CRP cevabı alınmadan SAA cevabının alınmasının yerel olarak başlatılan inflamatuvar yanıtta kaynaklanabileceğini düşünmek mantıklı olacaktır.

Pnömooperiton ile ortaya çıkan karın içi basınç artışı öncelikle IL-6 düzeyini uyarmakta ve 30 dk gibi kısa bir süre içinde dahi cevap alınmaktadır. hs-CRP cevabı 90 dk sonunda dahi alınamazken SAA düzeylerinin 60 ve 90 dk pnömoperiton ile yükseldiği görülmektedir. Literatürde CRP ile SAA düzeyleri özellikle 24. saatten sonra korelasyon göstermektedir. Ancak çalışmamızda erken dönem serum düzeylerinde her iki akut faz proteini arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu da erken dönemde SAA düzey artışının, karın içi basınç artışıyla etkilenen periton, ince barsaklar, vasküler yapılar ya da diğer karın içi organların epitelial ya da endotelial hücrelerinde sentezini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, laparoskopik girişimlerde pnömoperiton ve karın içi basınç artışı inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda; bu karın içi basınç artışının süresi ne kadar uzun olursa inflamatuvar yanıtın şiddeti de o oranda yüksek olmaktadır. Erken dönemde bu yanıtı değerlendirmede IL-6 ve SAA düzeyleri önemli parametreler olarak düşünölmektedir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Karın içi basınç artışının geç dönemde yol açabileceği sorunlar ve vücudun verdiği inflamatuvar yanıt birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda karın içi basınç artışının hemen işlem sonrasındaki çok erken dönemde organizmanın verdiği sitokin ve akut faz proteinleri ile cevabını değerlendirmeyi amaçladık.

Otuz, altmış ve doksan dk'lık pnömoperiton oluşturulmuş sıçan gruplarında hemen işlem sonrasında, en hızlı cevap verdiği bilinen sitokinlerden olan IL-6 düzeyi ile yine çok hızlı yükselen akut faz proteinleri olan hs-CRP ve SAA düzeylerini değerlendirdik. Aynı sürelerde anestezi verilen ve başka işlem yapılmayan kontrol grupları ile karşılaştırdık. IL-6 düzeylerini tüm gruplarda kontrol gruplarına göre yüksek düzeylerde bulduk. Literatür bilgilerine göre 1 saat gibi bir sürede yükselmeye başlayan IL-6, çalışmamızda 30 dk sonrasında yüksek bulundu. Bunun sebepleri arasında CO₂ yerine hava ile pnömoperiton oluşturulmasının etken olabileceğini düşündük. CO₂ ile pnömoperiton oluşturulduğunda oluşan asidotik çevrenin immün yanıtı baskılayabilmesi, hava ile bu baskılanma durumunun olmayıp daha fazla inflamatuvar yanıtı neden olması bu durumu açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda SAA düzeyleri ise kontrol grubuna göre 60 ve 90 dk pnömoperiton oluşturulmuş gruplarda yüksek bulundu. Otuz dk'lık grupta ise anlamlı artış saptanmadı. Literatürde sıklıkla CRP ile karşılaştırılan SAA'nın çalışmamızda ölçüldüğü sürelerde hiç değerlendirilmemiş olduğu görüldü. Diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı cevap verildiği gösterilmiş olsa da 60 ya da 90 dk gibi sürelerin daha önce hiç değerlendirilmemiş olduğu; yine hızlı cevap verdiği bilinen CRP gibi 4 saat civarında arttığı düşünülen SAA'nın çalışmamızda beklenenden daha hızlı cevap verildiği görüldü. hs-CRP düzeyleri ise gruplarımızın hiçbirinde erken dönemde yükselmedi.

SAA'nın beklenenden daha hızlı cevap vermesini ve hs-CRP yanıtı olmadan SAA yanıtının olmasını SAA'nın karaciğer dışı kaynaklardan sentezine bağlamaktayız. Özellikle endotel ve epitel kaynaklı seztezi gösterilmiş olan SAA'nın karın içi basınç artışı ve buna bağlı splanknik alandaki hipoperfüzyona cevap olarak sentezlendiğini düşünmekteyiz. Baskın olarak karaciğerden sentezlenen akut faz

proteinlerinin sistemik dolaşımında yükselmeleri için belirli bir zaman geçmesi gerekmektedir. Özellikle CRP'nin 4 saat gibi bir süre içinde yükselmesi beklenmektedir. SAA'nın da baskın sentez yeri karaciğerdir. Ancak çalışmamızda hs-CRP düzeylerinde hiçbir artış olmazken SAA düzeylerinde 60 ve 90 dk'lık pnömoperiton süreleri sonunda yükselme olması karaciğer dışı kaynaklardan sentezlenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde CRP ile SAA değişiklikleri genellikle paralellik gösterirken erken dönemi değerlendiren çalışmamızda herhangi bir korelasyon saptanamamasını bu erken dönemde karaciğer dışı kaynaklardan SAA senteziyle açıklanabilmektedir.

Laparoskopi sırasında oluşturulan pnömoperiton ile karın içi basınç artışının inflamasyonu uyararak immün yanıt oluşturduğu bir gerçektir. Ancak oluşan bu yanıt laparoskopinin vücut için zararlı bir yöntem olduğu anlamına gelmez. Açık cerrahi girişimlere göre daha az inflamatuvar yanıt oluşturduğu bilinmektedir. Ancak laparoskopi sırasında karın içi basıncın çok fazla olması ve özellikle de cerrahi süresinin uzaması bu inflamatuvar yanıtı şiddetlendirmektedir. Çalışmamızda kullandığımız sıçanlarda pnömoperiton literatürdeki modeller göz önüne alınarak 10 mmHg'de oluşturulmuştur. Benzer modeller 6 mmHg, 12 mmHg ve 20 mmHg gibi basınçlarda da uygulanmıştır. Sonuç olarak karın içi basınç arttıkça immün yanıt ve sistemik etkileri artmakta ve organizmanın kompensasyon kabiliyeti azalmaktadır.

Ayrıca, laparoskopik girişimlerin süresi de uygulanan basınç kadar önem taşımaktadır. Süre uzadıkça yine inflamatuvar yanıt artmakta, etkilenen sistemlerin normale dönmesi zorlaşmakta ve kompensasyon kabiliyeti azalmaktadır. Çalışmamızda da süre uzadıkça alınan yanıtlardaki artış açıkça görülmektedir.

Gerek pnömoperiton oluşturma sırasında uygulanan basınç düzeyinin gerekse uygulanan pnömoperiton süresinin sistemleri ve inflamatuvar yanıtı etkilediğini görmekteyiz. Sıçanlarda göstermiş olduğumuz karın içi basınç artışının ve bu basınç süresinin uzamasıyla şiddeti artan yanıtların daha ayrıntılı insan çalışmalarında da gösterilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, laparoskopik girişimlerde asıl amaç işlemi etkilemeyecek en düşük basınçta ve en kısa sürede operasyonu tamamlamak olmalıdır. Basınç arttığında ya da süre uzadığında inflamatuvar yanıt artmakta, bu yanıtın artması da vücuda zarar verebilmektedir. Açık cerrahi girişimlere göre daha az inflamatuvar yanıt

oluşturduğu bilinen laparoskopik girişimlerin böyle bir durumda avantajdan çok dezavantaja dndğu akılda tutulmalı ve “nce hastaya zarar vermeme” prensibinden vazgeçilmemelidir.

7 ÖZET

Laparoskopik girişimlerde uygun bir görüş alanı ve işlem sahası için karın içine gaz verilerek pnömoperiton oluşturulur. Belli bir basınçta sağlanan bu pnömoperitonun vücutta birçok sistemi etkilediği bilinmektedir. Cerrahi travma ve oluşan karın içi basınç artışına karşı en önemli cevaplardan biri inflamatuvar yanıttır. Biz de çalışmamızda pnömoperiton oluşturulmuş sıçanlarda artmış karın içi basıncı erken dönem akut faz reaktanları ile değerlendirmeyi amaçladık.

42 adet sıçan 6 gruba ayrılarak 3 kontrol, 3 çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol gruplarında altı, çalışma gruplarında sekiz adet sıçan kullanıldı. Kontrol gruplarına 30, 60 ve 90 dk boyunca sadece anestezi verilirken çalışma gruplarına ise aynı süreler boyunca 10 mmHg basınçta pnömoperiton uygulandı. Tüm gruplarda deneklerden işlem öncesi ve sonrası 1 ml kan alındı. Serum örneklerinden IL-6, hs-CRP ve SAA düzeyleri ölçüldü.

Kontrol gruplarının hiçbirinde IL-6 düzeylerinde artış olmazken, tüm çalışma gruplarında artış saptandı. SAA düzeyleri kontrol gruplarında değişmedi. 30 dk'lık pnömoperiton grubunda anlamlı artış saptanmazken, 60 ve 90 dk'lık pnömoperiton gruplarında anlamlı artış saptandı. Artışların pnömoperiton süresi uzadıkça daha fazla olduğu görüldü. hs-CRP düzeyleri ise hiçbir grupta artmadı.

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda pnömoperiton ile oluşan karın içi basınç artışı inflamatuvar yanıtı çok erken dönemde başlatmaktadır. İlk olarak IL-6 artmaktadır. SAA ve hs-CRP karşılaştırıldığında ise erken dönemde SAA'nın süre bağlı olarak arttığı, hs-CRP'nin ise artmadığı izlenmiştir. Karaciğer dışı kaynaklardan da sentezlendiği gösterilmiş olan SAA'nın karın içi basınç artışına bağlı olarak endotel ve epitel kaynaklı bir artış göstermiş olduğu düşünülmüştür.

Karın içi basınç arttıkça ve pnömoperiton süresi uzadıkça inflamatuvar yanıtın şiddetinin arttığı görülmektedir. Özellikle erken dönemde bu inflamatuvar yanıtı değerlendirmede IL-6'nın önemli bir sitokin olduğu; akut faz proteinlerinden SAA'nın ise hs-CRP'den daha değerli bir parametre olduğu görülmektedir.

Mümkün olan en düşük basınçta ve en kısa sürede işlemi tamamlamanın en az hasara neden olacağını ve deneysel hayvan modelinde gösterilmiş olan bu sonuçların insan çalışmalarında da gösterilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pnömooperiton, akut faz yanıtı, interlökin-6, hs-CRP, serum amiloid A

8 ABSTRACT

It's well known that pneumoperitoneum provided at certain high pressure has many affects one of which is the inflammatory response. It is caused by surgical trauma and increased intraabdominal pressure. The present study aims to evaluate the early acute phase response related to pneumoperitoneum in the experimental setting.

Forty-two female Wistar-Albino rats were randomly divided into 3 control (n=6 per group) and 3 study (n=8 per group) groups. Control groups underwent anesthesia without any other surgical manipulation during 30, 60 and 90 minutes. Study groups underwent pneumoperitoneum at the pressure of 10 mmHg following anesthesia during the same periods. One ml of blood was collected from all rats at the beginning and at the end of the interventions. IL-6, hs-CRP and SAA levels were determined from the serum samples.

Depending on the pneumoperitoneum duration, all study groups showed an increase in IL-6 levels compared to control groups. Except the 30 minute pneumoperitoneum group, study groups had an increase in SAA levels compared to control groups. No change of hs-CRP levels was observed in any of the groups.

According to our results, increased intraabdominal pressure seems to start the inflammatory response at the early stages. We observed earlier increase in IL-6 and an increase in SAA levels depending on the time while no change was observed in hs-CRP levels. As SAA is also synthesised from extra hepatic sources, epithelial and endothelial cells seem to cause an elevation in SAA levels due to increased intraabdominal pressure.

Increased intraabdominal pressure and prolonged time cause an increased inflammatory response, suggesting that IL-6 is an important cytokine and SAA is a valuable acute phase protein. We believe that minimum pressure and minimum duration causes the least injury. Importance of current results remain to be determined with further studies.

Key words: Pneumoperitoneum, acute phase response, interleukin-6, high sensitive C-reactive protein, serum amyloid A

9 KAYNAKLAR

1. Gadacz TR, Talamani MA. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1991 Mar; **161(3)**: 336-8
2. el Choneimi A, Valla JS, Limonne B, Valla V, Mantupet P, Chavrier Y, Grinada A. Laparoscopic appendectomy in children: Report of 1379 cases. *J Pediatr Surg* 1994 Jun; **29(6)**: 786-9
3. Mendoza-Sagaon M, Hanly EJ, Talamini MA, Kutka MF, Gitzelmann CA, Herreman-Suquet K, Poulouse BF, Paidas CN, De Maio A. Comparison of the stress response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; **14**: 1136-41
4. Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA, Ahmad SA, Pegoli W Jr, Paidas CN. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery* 2000; **127**: 65-71
5. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc.* 1993 Sep-Oct; **7(5)**: 420-3
6. Schmandra TC, Kim ZG, Gutt CN. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in the rat. *Surg Endosc* 2001 Apr; **15(4)**: 405-8
7. Şeftalioğlu A. *Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi*. Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd Şti., 1998.
8. Di Paolo N, Sacchi G. Anatomy and physiology of the peritoneal membrane. *Contrib Nephrol* 1990; **84**: 10-26

9. Slater NJ, Raftery AT, Cope GH. The ultrastructure of human abdominal mesothelium. *J Anat* 1989; **167**: 47-56
10. Levine S. Postinflammatory increase of absorption from peritoneal cavity into lymph nodes: particulate and oily inocula. *Exp Mol Pathol* 1985; **43**: 124-34
11. Ramadori G, Christ B. Cytokines and hepatic acute phase response. *Semin Liver Dis* 1999; **19(2)**: 141-55
12. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; **340(6)**: 448-54
13. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: Lipopolisaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med.* 1999 Mar; **37(3)**: 271-4
14. Deutschman CS. Acute phase responses and SIRS/MODS: The good, the bad and the nebulous. *Crit Care Med* 1998; **26(10)**: 1630-1
15. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci* 1997; **17**: 65-74
16. Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 775-86
17. Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji*, İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton & Lange, 1997
18. Campos SP, Wang Y, Koj A, Baumann H. Insulin cooperates with IL-1 regulating expression of alpha-1-acid glycoprotein gene in rat hepatoma cells. *Cytokine* 1994 Sep; **6(5)**: 485-92

19. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Mes* 1999; **37(5)**: 495-503
20. Goldbach JM, Roth J, Zeisberger E. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *Am J Physiol* 1997; **272**: 675-81
21. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; **185**: 171-5
22. Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreymann G. Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol* 1996; **135**: 729-37
23. Kishimoto t. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; **74**: 1-10
24. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M. Involvement of IL-1 in mesengial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989; **143**: 3949-55
25. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 307-19
26. Szalai A, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med* 1999; **37(3)**: 265-70

27. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than a epiphenomenon? *Circulation* 1990; **100**: 96-102

28. Mold C, Gewurz H, Du clos TW. Regulation of complement activation by C-reaktive protein. *Immunopharmacology* 1999; **42(1-3)**: 23-30.

29. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; **82**: 513-520

30. Zouki C,Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reaktive protein. *J Clin Invest* 1997; **100**: 522-9

31. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; **98**: 839-44

32. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; **37(4)**: 381-8

33. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000; **7(1)**: 64-9

34. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Gardy NP. New insights into the biology of acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; **19(4)**: 203-14

35. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute phase response. *Biochem J* 1998 Sep; **334(Pt 3)**: 489-503
36. Uhlir CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; **265**: 501-23
37. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; **96(6)**: 2258-67
38. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; **8(3)**: 553-73
39. Yamada T, Miida T, Yamaguchi T, Itoh Y. Effect of serum amyloid A on cellular affinity of low density lipoprotein. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; **35(6)**: 421-6
40. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal O, Herbert J, Gallimore JR, Pepys MB. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; **12(1)**: 161-6
41. Abbas AK, Lichtman AH. *Temel İmmünoloji İmmün sistemin işlev ve bozuklukları*, (Camcıoğlu Y, Deniz G. çev. ed.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2007
42. Yao V, Platell C, Hall JC. Role of peritoneal mesothelial cells in peritonitis. *Br J Surg* 2003; **90**: 1187-94

43. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of mesothelial cell proliferation by exudate macrophages enhances serosal wound healing in a murine model. *Am J Pathol* 2002 Feb; **160(2)**: 681-92
44. Foley-Comer AJ, Herrick SE, Laurent GJ, Mutsaers SE. Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing. *J Cell Sci* 2002 Apr 1; **115(Pt 7)**: 1383-9
45. Lanfrancone L, Boraschi D, Ghiara P, Falini B, Grignani F, Peri G, Mantovani A, Pelicci PG. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-1 and IL-6 and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood* 1992 Dec; **80(11)**: 2835-42
46. Topley N, Brown Z, Jörres A, Westwick J, Davies M, Coles GA, Williams JD. Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-8: Synergistic induction by IL-1 β and TNF- α . *Am J Pathol* 1993 Jun; **142(6)**: 1876-86
47. Yang AH, Chen JY, Lin JK. Myofibroblastic conversion of mesothelial cells. *Kidney Int* 2003 April; **63(4)**: 1530-9
48. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells. *J Pathol* 2000 Jan; **190(1)**: 86-92
49. Aderem AA. How cytokines signal messages within cell. *J Infect Dis* 1993 Mar; **167(suppl 1)**: 2-7
50. Kılıçtuğay K. *İmmünolojiye Giriş* Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri. 1994
51. Novitsky YW, Litwin DEM, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; **18**: 1411-19

52. Pitombo MB, Lupi OH, Gomes RN, Amâncio R, Refinetti RA, Boza PT, Castro-Faria-Neto HC. Inflammatory response and bacterial dissemination after laparotomy and abdominal CO₂ insufflation in a murine model of peritonitis. *Surg Endosc* 2006; **20(9)**: 1440-7
53. Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR, Bachman SL, De Maio A, Marohn MR, Talamini MA. Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents mortality from sepsis. *Surg Endosc* 2006 Sep; **20(9)**: 1482-7
54. Wu FP, Sietses C, von Blomberg BM, van Leeuwen PA, Meijer S, Cuesta MA. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2003 Feb; **46(2)**: 147-55
55. Caldwell CB, Ricotta JJ. Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1987 Jul; **43(1)**: 14-20
56. Kashtan J, Green JF, Parsona EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981 Mar; **30(3)**: 249-55
57. Williams MD, Murr PC. Laparoscopic insufflation of the abdomen depresses cardiopulmonary function. *Surg Endosc* 1993; **7(1)**: 12-16
58. Schmandra TC, Kim ZG, Gutt CN. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in the rat. *Surg Endosc* 2001; **15(4)**: 405-8
59. Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998 Feb; **12(2)**: 129-32

60. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. *J Endourol* 1998 Apr; **12(2)**: 95-100
61. Leighton T, Pianim N, Liu S, Kono M, Klein S, Bongard F. Effects of hypercarbia during experimental pneumoperitoneum. *Am J Surg* 1992 Dec; **58(12)**: 717-21
62. Ho HS, Saunders CJ, Gunther RA, Wolfe BM. Effector of hemodynamics during laparoscopy: CO₂ absorption or intraabdominal pressure? *J Surg Res* 1995 Oct; **59(5)**: 497-503
63. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intraabdominal pressure on hepatic arterial, portal venous and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 1992 Aug; **33(2)**: 279-83
64. Baysal Z, Toğrul T, Aksoy N, Cengiz M, Çelik H, Boleken ME, Kaya M, Yavuz G. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg* 2009; **44(7)**: 1367-70
65. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997 Jul; **84(7)**: 920-35
66. Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998 Mar; **227(3)**: 326-34
67. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996 Nov; **224(5)**: 647-64
68. Hackam DJ, Rotstein OD. Host response to laparoscopic surgery: mechanisms and clinical correlates. *Can J Surg* 1998 Apr; **41(2)**: 103-10

69. Riven D, Siegel JH, Abu-Salih A, Bertolini M, Panagakos F, Espina N. Physiologic state severity classification as an indicator of posttrauma cytokine response. *Shock* 1995 Jul; **4(1)**: 27-38
70. Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R, Negri M, Evans S, Cotariu D, Sackier JM. Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995 Mar; **9(3)**: 280-2
71. Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin-6 levels in the monitoring of surgical trauma. *Surg Endosc* 1995 Aug; **9(8)**: 882-5
72. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Pique JM, Momblan D, Visa J. Acute-phase response in laparoscopic and conventional colectomy in colon cancer: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001 May; **44(5)**: 638-46
73. Harmon GD, Senagore AJ, Kilbride MJ, Warzynski MJ. Interleukin-6 response to laparoscopic and open colectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; **37(8)**: 754-9
74. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, Müller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic colorectal resections. *Surg Endosc* 2001 Jun; **15(6)**: 600-8
75. Hill AD, Banwell PE, Darzi A, Menzies-Gow N, Monson JR, Guillou PJ. Inflammatory markers following laparoscopic and open hernia repair. *Surg Endosc* 1995 Jun; **9(6)**: 695-8
76. Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB, Nielsen HJ. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997 Mar; **84(3)**: 391-6

77. Fujimoto T, Lane GJ, Segawa O, Esaki S, Miyano T. Laparoscopic extramucosal pyloromyotomy versus open pyloromyotomy for infantile hypertrophic pyloric stenosis: waht is better? *J Pediatr Surg* 1999; **34(2)**: 370-2
78. Fujimoto T, Segawa O, Lane GJ, Esaki S, Miyano T. Laparoscopic surgery in newborn infants. *Surg Endosc* 1999 Aug; **13(8)**: 773-7
79. Li P, Xu Q, Ji Z, Gao Y, Zhang X, Duan Y, Guo Z, Zheng B, Guo X, Wu X. Copmarison of surgical stres between laparoscopic and open appendectomy in children. *J Pediatr Surg* 2005 Aug; **40(8)**: 1279-83
80. Bozkurt P, Kaya G, Altıntaş F, Yeker Y, Hacıbekiroğlu M, Emir H, Sarımurat N, Tekant G, Erdoğan E. Systemic stres response during operations for acute abdominal pain performed via laparoscopy or laparotomy in children. *Anaesthesia* 2000 Jan; **55(1)**: 5-9
81. Cho JM, LaPorta AJ, Clark JR, Schofield MJ, Hammond SL, Mallory PL. Response of serum cytokines in patientes undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; **8(12)**: 1380-4
82. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ, Carli F. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; **81(1)**: 127-31
83. Roumen RM, van Meurs PA, Kuypers HH, Kraak WA, Sauerwein RW. Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patientes after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 1992; **158(10)**: 541-4
84. Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparocopy. *Br J anaesth* 1992; **69(4)**: 341-5

85. Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QA, Beelen RH, van Leeuwen PA, von Blomberg BM, Meijer S, Cuesta MA. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. *Surgery* 1999; **126(1)**: 5-9
86. Ure BM, Sümpelmann R, Metzelder MM, Kuebler J. Physiological responses to endoscopic surgery in children. *Semin Pediatr Surg* 2007; **16(4)**: 217-23
87. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, Fuchs KH, Jacobi C, Jansen FW, Koivusalo AM, Lacy A, McMahon MJ, Milat B, Schwenk W. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002 Jul; **16(7)**: 1121-43
88. Sümpelmann R, Schuerholz T, Marz G, Jesch NK, Osthaus WA, Ure BM. Hemodynamic changes during acute elevation of intra-abdominal pressure in rabbits. *Paediatr Anaesth* 2006 Dec; **16(12)**: 1262-7
89. Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 2000; **4(1)**: 23-9
90. Wedgwood J, Dolye E. Anaesthesia and laparoscopic surgery in children. *Pediatr Anaesth* 2001 Jul; **11(4)**: 391-9
91. Manner T, Aantaa R, Alanen M. Lung complians during laparoscopic surgery in paediatric patients. *Pediatr Anaesth* 1998; **8(1)**: 25-9
92. Bannister CF, Brosius KK, Wulkan M. The effect of insufflation pressure on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures. *Pediatr Anaesth* 2003 Nov; **13(9)**: 785-9

93. Dunn MD, McDougall EM. Laparoscopic considerations. *Renal Physiol* 2000; **27**: 609-14
94. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT. Renal effects of CO₂ insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat model. *Urology* 1994; **43**: 453-9
95. McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, Hicks M, Clayman RV, Gardner S, Humphrey PA, Sharp T, Martin K. The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. *J Am Coll Surg* 1996; **182(4)**: 317-28
96. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP. Elevated intraabdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 1982 Nov; **196(5)**: 594-7
97. Ravzi HA, Fields D, Vargas JC, Vaughan ED, Vukasin A, Sosa RE. Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J Endourol* 1996 Feb; **10(1)**: 1-4
98. Schilling MK, Redaelli C, Krahenbühl L, Signer C, Büchler MW. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg* 1997 Apr; **184(4)**: 378-82
99. Schafer M, Sagesser H, Krahenbühl L. Liver and splanchnic hemodynamic changes in rats during laparoscopy. *Surg Endosc* 2000; **14**: S216
100. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Tunalı Y, Altıntaş F. The cardiorespiratory effects of laparoscopic procedures in infants. *Anaesthesia* 1999; **54(9)**: 831-4
101. Mattioli G, Montobbio G, Pini Prato A, Repetto P, Carlini C, Gentilino V, Castagnetti M, Leggio S, Della Rocca M, Kotitsa Z, Jasoni V. Anesthesiologic aspects of laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory and gastroenterological symptoms. *Surg Endosc* 2003 Apr; **17(4)**: 559-66

102. de Waal EE, Kalkman CJ. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. *Paediatr Anaesth* 2003 Jan; **13(1)**: 18-25
103. Andrei VE, Schein M, Margolis M, Rucinski JC, Wise L. Liver enzymes are commonly elevated following laparoscopic cholecystectomy: is elevated intra-abdominal pressure the cause? *Dig Surg* 1998; **15(3)**: 256-9
104. Ali NA, Eubanks WS, Stamler JS, Gow AJ, Lagoo-Deenadayalan SA, Villegas L, El-Moalem HE, Reynolds JD. A method to attenuate pneumoperitoneum-induced reductions in splanchnic blood flow. *Ann Surg* 2005; **241(2)**: 256-61
105. Lynch FP, Ochi T, Scully JM, Williamson ML, Dudgeon DL. Cardiovascular effects of increased intra-abdominal pressure in newborn piglets. *J Pediatr Surg* 1974 Oct; **9(5)**: 621-6
106. Yılmaz S, Köken T, Tokyol C, Kahraman A, Akbulut G, Serteser M, Polat C, Gökçe C, Gökçe O. Can preconditioning reduce laparoscopy-induced tissue injury? *Surg Endosc* 2003 May; **17(5)**: 819-24
107. Nickkholgh A, Barro-Bejarano M, Liang R, Zorn M, Mehrabi A, Gebhard MM, Büchler MW, Gutt CN, Schemmer P. Signs of reperfusion injury following CO₂ pneumoperitoneum: an in vivo microscopy study. *Surg Endosc* 2008 Jan; **22(1)**: 122-8
108. Papparella A, Noviello C, Romano M, Parmeggiani P, Paciello O, Papparella S. Local and systemic impact of pneumoperitoneum on prepuberal rats. *Pediatr Surg Int* 2007 May; **23(5)**: 453-7
109. Ure BM, Niewold TA, Bax NM, Ham M, van der Zee DC, Essen GJ. Peritoneal, systemic and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide. *Surg Endosc* 2002; **16(5)**: 836-42

110. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FE. Comparison of C-reactive protein and serum amyloid A protein in septic shock patients. *Mediators Inflamm* 2008; **2008**: 631414
111. Lannergård A, Kragstjerna P, Friman G. Correlations between serum amyloid A and C-reactive protein in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; **63(4)**: 267-72
112. Uçar B, Yıldız A, Akşit MA, Yazar C, Çolak Ö, Akbay Y, Çolak E. Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β levels in neonatal late-onset sepsis. *Mediators Inflamm* 2008; **2008**: 737141
113. Lannergård A, Larsson A, Friman G, Ewald U. Human serum amyloid A and high sensitive C-reactive protein in preterm newborn infants with nosocomial infections. *Acta Paediatr* 2008 Aug; **97(8)**: 1061-5
114. Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S, Ruutu P, Nohynek H. Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 2003; **35(8)**: 488-90
115. Yamada T, Kakihara T, Kamishima T, Fukuda T, Kawai T. Both acute phase and constitutive serum amyloid A are present in atherosclerotic lesions. *Pathol Int* 1996; **46**: 797-800
116. Kumon Y, Sipe JD, Brinckerhoff CE, Schreiber BM. Regulation of extrahepatic apolipoprotein serum amyloid A (apoSAA) gene expression by interleukin-1 alpha alone: synthesis and secretion of apoSAA by cultured aortic smooth muscle cells. *Scand J Immunol* 1997; **46**: 284-91
117. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid in histologically normal human tissues: predominant localization to the epithelium. *J Histochem Cytochem* 1998; **46(12)**: 1377-84

118. Liang JS, Sloane JA, Wells JM, Abraham CR, Fine RE, Sipe JD. Evidence for local production of acute phase response apolipoprotein serum amyloid A in Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 1997; **26**: 73-6
119. Kumon Y, Suehiro T, Hashimoto K, Nakatani K, Sipe JD. Local expression of acute phase serum amyloid A mRNA in rheumatoid arthritis synovial tissue and cells. *J Rheumatol* 1999; **26**: 785-90