T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN TIKANMA SARILIĞINDA PNÖMOPERİTONEUMUN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MERTER GÜLEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA ŞARE

ANKARA

EYLÜL 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA OLUŞTURULAN TIKANMA SARILIĞINDA PNÖMOPERİTONEUMUN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MERTER GÜLEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MUSTAFA ŞARE

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2011-55 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

EYLÜL 2011

TEŞEKKÜR

Bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemizde çok büyük emeği olan, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, değerli tez hocam, sayın Prof. Dr. Mustafa ŞARE'e,

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tüm değerli öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan ve çok büyük katkıları bulunan Doç. Dr. Ayşe Banu SANCAK, Dr. Mehmet ŞENEŞ, Dr. Asiye DİKMEN ve Biolog Seher YÜKSEL'e,

Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, cerrahi kliniğinin tüm hemşire ve personellerine,

Beni her zaman destekleyen değerli aileme, asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan ve hayatı paylaştığım sevgili eşim Seda ve canım kızım Mira Ela GÜLEN'e,

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

CO_2 : Karbondioksit

PNP : Pnömoperitoneum

GFR : Glomerular Filtration Rate

AST : Aspartat aminotransferaz

ALT : Alanin aminotransferaz

GGT : Gama glutamil transferaz

ALP : Alkalen fosfataz

T. Bil. : Total bilirubin

D. Bil. : Direkt bilirubin

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

BUN : Blood urea nitrogen

vb : Ve bunun gibi

RES : Retiküloendotelyal sistem

AKI : Acute Kidney Injury

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I

KISALTMALAR II

İÇİNDEKİLER III

1 GİRİŞ 1

2 GENEL BİLGİLER 4

2.1 Laparoskopik Cerrahi 5

2.2 Laparoskopi Tekniği 5

2.3 Laparoskopinin Fizyolojisi 6

2.3.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri 7

2.3.2 Solunum sistemi üzerine etkileri 8

2.3.3 İmmün sistem ve inflamasyon üzerine etkileri 10

2.3.4 Koagülasyon sistemi üzerine etkileri 10

2.3.5 İntestinal sistem üzerine etkileri 11

2.3.6 Üriner Sistem üzerine etkileri 12

2.4 Böbrek yetmezliğinde kullanılan parametreler 14

2.4.1 Cystatin C 15

2.4.2 Nötrofil jelatinaz ilişkili lipocalin (NGAL) 18

2.5 Tıkanma sarılığı fizyopatolojisi 19

2.5.1 Tıkanma sarılığında biyokimyasal parametreler 22

3 GEREÇ VE YÖNTEM 24

3.1 Cerrahi Prosedür 24

3.2 Gruplar 28

3.3 Parametreler 29

3.3.1 Serum Cystatin-C ölçümü 29

3.3.2 Serum NGAL ölçümü 29

3.3.3 Serum BUN-Kreatinin ölçümü 29

3.3.4 Serum AST-ALT-GGT-ALP-T/D Bilirubin ölçümü 30

3.4 İstatistiksel Analiz 30

4 BULGULAR 31

5 TARTIŞMA 44

6 SONUÇ 48

7 KAYNAKLAR 50

8 ÖZET 71

9 SUMMARY 73

10 EKLER 75

10.1 TABLO VE GRAFİK LİSTESİ 75

10.2 RESİM LİSTESİ 77

11 ÖZGEÇMİŞ 78

1 GİRİŞ

Günümüzde cerrahinin birçok alanında laparoskopik cerrahi açık yaklaşımın yerini almaktadır (1,2). Bunun nedenleri arasında laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre daha minimal invaziv bir işlem olması başta olmak üzere açık cerrahiye göre birçok avantajı bulunmaktadır (3). Bunlar arasında; postoperatif ağrının az olması, daha iyi kozmetik sonuçlar, postoperatif yapışıklıkların az görülmesi, hastanede yatış süresinin kısalığı, normal hayata hızlı dönüş ve bunun neticesinde hem hasta açısından hem de iş gücü kazanımı ve maliyet azalması gibi nedenler avantajları arasında sayılabilir (4-7). Son yıllarda birçok alanda giderek kullanımı artan laparoskopik cerrahi sırasında uygulanan CO_2 (karbondioksit) pnömoperitonyumu (PNP) sırasında oluşan intra-abdominal basınç artışı ve CO_2'in etkilerine bağlı gelişen sistemik değişikliklerin anlaşılması da oldukça önem kazanmaktadır. Bu avantajlarının yanı sıra her ne kadar minimal invaziv bir cerrahi olarak görünse de herhangi bir cerrahi travmanın oluşturduğu etkilere benzer şekilde laparoskopik cerrahi prosedürlerde birçok sistem ve organ üzerine etki etmektedir. Bu etkilerin görülebileceği önemli organlardan biride böbreklerdir.

PNP ile ilişkili fizyolojik değişikler analiz edildiğinde meydana gelen kan akımındaki azalmanın intra-abdominal organlarda iskemik değişikliklere yol açabileceği gösterilmiştir (8). Deneysel çalışmalar glomerüler filtrasyon hızı (GFR), idrar çıkışı ve renal kan akımında önemli ve geri dönüşümlü azalmalar göstermiştir (8-10). Bu etkiler PNP sırasında uygulanan basınca bağlıdır (8,11) ve

altta yatan çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalardan bazıları azalmış kardiak output (12), renal ven ve parankimin basılanması (13,14) ve hormonal etkilerdir (15,16).

Renal fonksiyonlar üzerine etki eden diğer bir durum ise tıkanma sarılığıdır. Bilier ağacın obstrüksiyonu ve safra akışının engellenmesi başta safra tuzları ve bilirubin olmak üzere birçok sistemik toksik etkisi olan maddenin birikimine yol açmaktadır (17). Bundan dolayı birçok klinik çalışmada tıkanma sarılığı olan hastalarda renal disfonksiyon gelişme insidansının arttığı ortaya konulmuştur (18,19). Akut tübüler nekroz tıkanma sarılığında karşılaşılan komplikasyonlarından biridir ve 8% oranında görülmektedir (20). PNP'da olduğu gibi böbrekte meydana gelen lezyonların patolojisine bakıldığında tıkanma sarılığının sistemik etkileri ile renal kan akımında azalmaya da yol açtığı görülmüştür (21).

Literatürde pnömoperitonyumun ve tıkanma sarılığının renal fonksiyonlar üzerine olan etkileri ile ilgili çeşitli hayvan ve insan çalışmaları (4,8,10,17,18,19,21) olmasına karşın her iki parametrenin aynı anda renal fonksiyonlar üzerine olan ilişkisine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Günümüzde tıkanma sarılığına sebep olan benign (koledokolitiazis, benign bilier darlıklar vb) ve malign (pankreas karsinoma, kolanjiokarsinoma, ampulla tümörü, koledok alt uç tümörü vb) nedenlerde uygulanan laparoskopik cerrahilerden yola çıkılarak bu çalışmada tıkanma sarılığı modeli oluşturulan ratlarda farklı basınçlarda uygulanan pnömoperitonyumun renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini son zamanlarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde

daha hassas ve erken tanıda yardımcı olabilecek yeni belirteçler kullanılarak ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopinin tarihçesi neredeyse bir asır öncesine dayanmaktadır (22) ve laparoskopik yaklaşım olarak sayılabilecek ilk girişim, 1900'lü yılların başında George Kelling tarafından köpeğin intraabdominal bölgesini gözlemlemeye çalışmasıdır. Yine aynı yıllarda Dimitri Ott isimli bir Rus jinekolog minimal bir insizyon ile periton boşluğuna girerek karın içini incelediğini belirtmiş ve bu işleme "Ventroscopy" adını vermiştir (23-25). Kelling'in yaptığı bu uygulama, bugünkü laparoskopi kavramına daha yakın olduğu için, birçok bilirkişi tarafından ilk laparoskopik girişim olarak kabul edilmektedir (23).

Torasik ve peritoneal boşlukların gözlemlenmesi olarak kullanılan "Laparothorakoskopie" terimini ilk olarak 1910 yılında Jacobeaus tariflemiştir (26). Bu terimlerin tariflenmesinden sonra gelişmeler enstrümantasyonların gelişimine yoğunlaşmış ve 1912'de Nordentoft trokar endoskopu, 1921'de Goetze insüflatörü geliştirmiştir (23). İlk pnömoperitoneum Kelling tarafından bir iğne yardımı ile oda havası kullanılarak oluşturulurken, 1924'te İsviçreli R. Zollikofer tarafından oksijen veya nitrojen yerine, patlamaması ve peritondan kolay emilmesi nedeniyle karbondioksit gazının kullanımı önerilmiştir (27). Bugün maliyet ve etki açısından en güvenilir gaz olan CO_2; günümüzde teknolojik ilerlemeye rağmen laparoskopide kullanımı değişmeyen temel bir yaklaşım olmuştur.

1982'te Semm ilk laparoskopik apendektomiyi yapmıştır (30,33) ve laparoskopinin tedavi amaçlı kullanılabileceğini göstermiştir (28,29). İlk

laparoskopik kolesistektomiyi insanda 1987'de Philippe Mouret gerçekleştirmiştir ve 1988'de Profesör F. Dubois ilk video laparoskopik kolesistektomi serisini yayımlamıştır (23,31).

Günümüzde özellikle son 2 dekatta laparoskopi alanındaki gelişmeler genel cerrahide daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Teknolojideki bu gelişmeler ve laparoskopide kazanılan deneyimler laparoskopik kolesistektomi ile birlikte koledokolitiaziste ortak safra kanalı eksplorasyonu, tanısal ve tedavi amacıyla olan yaklaşımları daha popüler hale getirmiştir (32). Laparoskopi 1990'lı yılların başında pankreas cerrahisinde de hem tanısal hem tedavi amacıyla uygulanmaya başlanmıştır (34). 1994'te Gagner ve Pomp'un laparoskopik pilor koruyucu pankreatikoduodenektomiyi gerçekleştirmesi ile birlikte laparoskopinin ileri abdominal cerrahilerde de kullanılabileceğini göstermiştir (35). Bu olumlu gelişmeler laparoskopik cerrahinin mide, kolon, özefagus, rektum, dalak, böbrek, safra yolları, pankreas, ince barsak ve ekstraperitoneal alandaki birçok cerrahi girişimde kullanılmasını sağlamıştır.

2.2 Laparoskopi Tekniği

Laparoskopik işlem, karına giriş için karın duvarının iki çamaşır klempi veya karın duvarının el ile kaldırılmasını takiben Veress iğnesi adı verilen özel yaylı bir iğnenin karın boşluğuna yerleştirilmesi ile başlar (36,37). Bu iğne ile karın duvarından geçerken cerrah iki farklı tabakadan geçtiğini hisseder; bu tabakalar faysa ve peritondur. İğnenin yerleştirilmesinden sonra cerrah, iğneye içinde serum fizyolojik konmuş bir enjektör takarak enjekte eder. Serum fizyolojiğin herhangi bir kuvvet uygulanmaksızın karın içine geçişi sağlandıktan

sonra optik kameranın kullanılması için 5 mm ya da 10 mm lik trokar yerleştirilir (38). Günümüzde ileri laparoskopik cerrahi olarak tanımlanan kolon, pankreas, mide gibi cerrahilerde 12 mm ve 15 mm lik trokarlar da kullanılmaktadır.

1970'li yıllarda, tanısal amaçlı girişimlerde barsak perforasyonu gibi mortal komplikasyonların gelişmesi üzerine, Hasson ilk trokarı yerleştirmeden önce, periton boşluğuna açık cerrahideki gibi girip insüflasyonun daha sonra sağlanmasını tanımlamış, böylelikle de olası komplikasyonların azalacağını vurgulamıştır. Bu teknik daha sonra "Hasson tekniği" adı verilerek uygulanmıştır (39,40).

Karın içine girildikten sonra kullanılacak gaz, bir insüflatör vasıtasıyla dakikada 1 litre akım hızıyla, ortalama 4-6 litre gaz gönderilecek şekilde uygulanmaktadır. Hedeflenen ortalama basınç 10-12 mmHg'dır (35,41). Pnömoperitoneumu takiben çapları 5 veya 10 mm olan trokarlar karın boşluğuna yerleştirilir (38).

Laparoskopun uçları değişik açıdadır. Düz uçlu teleskoplar düz görüş (0 derece), açılı uçlu teleskoplar ise oblik görüş (30 veya 45 derece) sağlar (42). Işık, endoskopa fiberoptik ışık kablosu ile iletilir ve uygun aydınlatmayı sağlamak için çok parlak ışık kaynakları (300 Watt) gereklidir.

2.3 Laparoskopinin Fizyolojisi

Laparoskopik cerrahinin artan endikasyonları pnömoperitonyumun fizyolojik etkilerini ve muhtemel komplikasyonlarının anlaşılması açısından önem taşımaktadır. İnsufle edilen gazın seçiminde, gazın kandaki çözünürlüğü, doku permeabilitesi, yanıcı özelliği, maliyeti ve yan etki oluşturma potansiyeli göz

önüne alınır. Pnömoperitoneum yapmak amacıyla hava, oksijen, azot protoksit, nitrojen, helyum ve argon gazları denenmiştir (43,44). Laparoskopide en sık kullanılan gaz karbondioksit (CO_2)'dir (36,48). Bunun nedeni CO_2'in yanıcı olmaması, renksiz oluşu ve düşük maliyetidir (42). Ayrıca su içinde kolayca eriyebilmektedir. Bu sayede dokular tarafından hızlı bir şekilde emilir ve ameliyat sonrası dönemde gaz retansiyonuna neden olmaz (45). Laparoskopide CO_2 gazına alternatif olarak peritoneal irritasyon etkisinin az olması ve hiperkapniye yol açmaması nedeniyle nitrik oksit kullanılabilmektedir. Nitrik oksitin kullanımını kısıtlayan en önemli faktörler kardiyak disritmilere ve patlayıcı tutuşmalara yol açabilmesidir. Bu yüzden en önemli kullanım alanı kısa süreli ve koter kullanılmayan tanısal girişimlerdir (45). Helyum inert bir gazdır, karından absorbe edilemez ve gaz embolisi riski en fazla olan gazdır (46,47). Oksijenin yüksek yanıcı özelliği kullanılmasını engeller.

Laparoskopideki cerrahi komplikasyonlara ek olarak intra-abdominal basınç artışı ve pnömoperitonyuma özgü birçok fizyolojik değişiklik ve buna bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir.

2.3.1 Kardiyovasküler sistem: Pnömoperitonyum, kardiyovasküler sistemi direkt basınç etkisi ve hiperkarbi yolu ile olmak üzere iki şekilde etkiler. Ancak, hiperkarbinin oluşturduğu değişiklikler artmış intraabdominal basıncın mekanik etkileriyle karşılaştırıldığında daha azdır (42).

Pnömoperitoneum sırasında; hiperkarbiye sekonder kalp hızı, atım hacmi, ortalama arteryel basınç, santral venöz basınç ve kardiak outputta artış izlenmekte, artan intra-abdominal basınca sekonder ise kalp hızı ve ortalama arteryal basınçta

artış, santral venöz basınç, kardiak output ve atım hacminde intravasküler volüme bağlı olarak artış ya da azalma görülmektedir (49). Laparoskopik kolesistektomi yapılan hastaların pnömoperitonyum basınçlarının 7 ve 15 mmHg olmak üzere iki gruba randomize edildikleri bir çalışmada, kalp hızı ve ortalama arteriyel basıncın her iki grupta da arttığı fakat atım hacmi ve kardiyak outputun 15 mmHg grubunda anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (50).

Laparoskopinin kardiyovasküler sistemde neden olduğu değişiklikleri etkileyen bir başka faktörde hasta pozisyonudur. İnsüflasyon ve trendelenburg pozisyonu bir araya geldiğinde kardiyak ouput artış eğilimindedir (10). Laparoskopi sırasında insüflasyon ve hasta pozisyonu nedeni ile hemodinamik parametrelerde ölçülebilir değişiklikler olmasına rağmen standart 15 mmHg basınç uygulandığında bu değişimler kliniğe yansımamaktadır (42, 51).

Hafif hiperkarbinin (45-50 mmHg) hemodinamiye etkisi oldukça az iken, ciddi hiperkarbinin kardiyak fonksiyonlar üzerine direkt ve indirekt etkileri bulunmaktadır (52). Parsiyel karbondioksit basıncı 55-70 mmHg olduğunda hiperkarbi direkt olarak ve otonom sinir sistemi üzerinden indirekt olarak kardiyovasküler sistemi etkiler. Direkt etkisi, artmış CO_2 basıncı sonucu oluşan miyokardiyal depresyon ve vazodilatasyondur. Bu etki santral kontrollü sempatik uyarı ile oluşturulan taşikardi ve vazokonstrüksiyon ile giderilmeye çalışılır (42).

2.3.2 Solunum sistemi: Laparoskopik cerrahide solunum sisteminde oluşan değişiklikler; artmış basınca bağlı mekanik etki ve hiperkapni sonucu oluşmaktadır.

Pnömoperitoneumun solunum sistemi üzerine olan etkileri; fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), 1. saniye zorlu ekspiratuar hacim (FEV_1), akciğer kompliyansı, tepe ekspiratuar akım (PEF) ve **z**orlu vital kapasitede azalma, tepe havayolu basıncı, alveoler ölü boşlukta artış olarak izlenmektedir (49,53).

Pnömoperitonyumun 15 mmHg basınç ile oluşturulduğu durumlarda solunum sistemi kompliyansında 27%'lik bir azalma meydana gelmektedir (54). Bardoczky ve arkadaşları karbondioksit insüflasyonu ile laparoskopik ameliyat geçirmiş yedi sağlıklı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, pnömoperitoneumun başlatılmasından sonra havayolu pik ve plato basınçları sırasıyla 50% ve 81%'e kadar artış göstermiştir. İntra-abdominal basıncın yüksek olduğu süre boyunca bronkopulmoner kompliyansın neredeyse 50% oranında azaldığını göstermişlerdir (49).

Laparoskopik cerrahide hiperkarbi; CO_2'in transperitoneal emilimi, pnömoperitonyuma bağlı diyafram ve interkostal kas hasarı, trendelenburg pozisyonu, hipoventilasyona yol açan anesteziklerin kullanımı ve kas gevşeticilerin kullanımı gibi nedenlere ikincil oluşabilir (55,56). CO_2 gazının sistemik emilimine bağlı olarak gelişen hiperkapni sonucunda gelişen respiratuar asidoz hiperkarbinin yaptığı değişikliklerin çoğundan sorumlu olan faktördür. Kısa laparoskopik işlemler sırasında vücut tamponları, karbondioksiti absorbe eder ve hiperkarbi veya respiratuar asidoz gelişimini azaltır (57). Tamponlar doyduğunda respiratuar asidoz gelişir ve solunum sistemi karbondioksit absorbsiyonunu ve bu tamponlardan serbestleşmesini üstlenir. Normal solunum fonksiyonları olan hastalarda bu durum kolaylıkla tolere edilebilir. Eğer gereken

solunum sayısı dakikada yirminin üzerindeyse gaz değişimi daha az etkili olabilir ve hiperkarbinin artmasına neden olabilir (58). Buna karşın, eğer vital kapasite çok artarsa barotravma ihtimali artar ve solunum haraketleri nedeniyle ameliyat alanında kısıtlanma ortaya çıkar. Bazı durumlarda insüfle edilen gaz boşaltılarak veya intraabdominal basınç azaltılarak, anesteziye hiperkarbiyi düzeltmesi için zaman tanımak gerekebilir (59). Hafif respiratuar asidoz muhtemelen önemsiz bir problem olmakla birlikte daha ağır respiratuar asidozun kardiyak aritmilere neden olduğu bildirilmiştir (60). Ayrıca hiperkarbi taşikardiye neden olur ve sistemik vasküler direnci arttırır, buna bağlı kan basıncı ve myokardın oksijen gereksinimi artar (57,60).

2.3.3 İmmün sistem ve inflamasyon: Cerrahi travma, sistemik immün ve inflamatuar cevabı uyarır. Bu cevap cerrahi girişimin açık veya laparoskopik olmasıyla bağlantılı gibi görünmektedir (61). Cerrahi ya da travmaya fizyolojik cevap olarak stres hormonlarında ani bir yükselme oluşurken, hücresel immün cevapta ise baskılanma oluşur (62). Çalışmalarda inflamatuar cevabı dolaylı yollardan gösteren c-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi akut faz reaktanları ve diğer parametrelerin laparoskopik cerrahide açık cerrahi kadar yükselmediği gösterilmiştir (61). Bu bilgiler de laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye göre daha az immün sistemde baskılanmaya neden olduğunu göstermektedir. Laparoskopik cerrahide oluşan immünsüpresyonun daha az olmasının nedeninin travma düzeyini düşüren küçük insizyonlara ve özellikle CO_2 insüflasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (61).

2.3.4 Koagülasyon sistemi: : Cerrahi travma, koagülasyon sisteminde

önemli değişikliklere neden olur. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ya da inhibisyonu intraoperatif veya postoperatif komplikasyonları önemli derecede arttırır (63).

Cerrahi sonrası meydana gelen tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık, koagülasyon sisteminde oluşan iki önemli değişiklik nedeniyle gerçekleşir. Bu değişikliklerden birincisi hiperkoagülabiliteye eğilimdir (64). İkinci değişiklik ise, fibrinolizisin başlangıçta artışı ve takibinde aktivitesinde düşme olmasıdır (65).

Laparoskopik cerrahide tromboembolik komplikasyonlar az görülmesine rağmen pnömoperitoneum kalbe venöz dönüşü azaltır ve alt ekstremitelerde venöz göllenmeye neden olarak derin ven tromboz için yatkınlık yaratabilir (66,67). Jorgenson ve arkadaşları deney hayvanlarında yaptıkları bir çalışmada, ultrasonografi ile femoral kan akımını ölçmüşler ve insüflasyon basıncını 10 mmHg'den 20 mmHg'ye yükselttiklerinde kan akımının daha da azaldığını saptamışlardır (62). Bu nedenle laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalara rutin tromboemboli profilaksisi (düşük molekül ağırlıklı heparin, varis çorapları, intraoperatif pnömotik çoraplar ve erken dönem hasta mobilizasyonu) açık yöntemlerde olduğu gibi uygulamak gerekir.

2.3.5 İntestinal fonksiyon: Ameliyat sonrası barsak fonksiyonlarının özellikle peristaltizmin açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiği gösterilmiştir. Özellikle bu durum tüm yapılan operasyonlar için önemlidir, çünkü iyileşme ve hastanede kalış süresini anlamlı ölçüde etkilemektedir (62). Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi grubu açık

kolesistektomi grubuyla karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta 24 saat daha erken oral gıdaya geçilebileceğini göstermişlerdir (68).

2.3.6 Üriner Sistem üzerine etkisi: PNP'un neden olduğu kan akımındaki azalmanın intraabdominal organlarda iskemik değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür (8,69,70). Bu değişikliklerden etkilenen organlardan biride böbreklerdir.

PNP esnasında renal fonksiyonlardaki azalmanın nedeninin birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir. PNP sırasında oluşan olumsuz renal etkiler intra-abdominal basınç düzeyi, volüm durumu, hiperkarbinin derecesi, pozisyon, kişiye ait hemodinamik özellikler ve renal rezerve bağlıdır (1,71). Renal fonksiyonları etkileyen diğer faktörler azalmış kardiak output (12), renal parankim ve ven kompresyonu (13,14,72,73), artmış renal vasküler direnç (74), üretral obstrüksiyon (75,76) ve vazopressin, endotelin, anjiotensin-II ve katekolamin gibi vazokonstrüktör maddelerin salınımıdır (15,16,77,78).

Laparoskopi sırasında meydana gelen geçici oligüri bilinen bir fenomen olup (10) birçok çalışmada ortaya konmuştur (79,80). Deneysel çalışmalar renal kan akımı, üriner output ve glomerüler filtrasyon hızında önemli ölçüde geri dönüşümlü azalma olduğunu göstermiştir (8,9). CO_2 insufluasyonunun intra-abdominal basınç artışı ve pozisyon ile birlikte idrar üretiminde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (2,9,11,81). Büyük ölçüde artan intraabdominal basınç sonucu oluşan kardivasküler değişikler, CO_2'in peritoneal absorbsiyonu sonucu nörohumoral vazoaktif sistem stimülasyonu; venöz dönüş, preload ve kardiak outputta azalma ve kalp hızı ile ortalama arteryel basınçta artışa neden olmaktadır

(2,82,83). Bu durumların geçici oligüri ve hatta anüri ile ilişkili olduğu gerek insan çalışmalarında gerekse hayvan modellerinde gösterilmiştir (8,79,84). Buna ek olarak potansiyel vazokonstrüktör olan endotelin ve vazopressinin renal kan akımı ve üriner outputta azalmaya yol açan olası faktörler olduğu tanımlanmıştır (15,16).

McDougall ve arkadaşları uygulanan basınç artışı ve uzun süreli PNP'da oligürinin daha belirgin olarak izlendiğini vurgulamışlardır (82). PNP sırasında oluşan basınç ile glomerüllerden çok tübüllerin etkilendiği bunun yanında pnömoperitoneal basınç artışı (25 mmHg) ile akut renal disfonksiyon gelişebileceği ve dekompresyon ile bu disfonksiyonun geri döndüğü gösterilmiştir (85,86).

CO_2 PNP bağlı arteryel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) değerlerinin normalin üzerinde olmasına ikincil sistemik respiratuar asidoz gelişmekte ve gelişen asidoz sempatik aktivite ve renal vasküler rezistansta artışı uyarmaktadır (87).

Uygulanan PNP basınç ve süresinin hücresel düzeyde meydana gelen apopitozisi de etkilediği gösterilmiştir (4). 60 dakika boyunca uygulanan PNP ile 30 dakika karşılaştırıldığında yine aynı şekilde 15 ve 18 mmHg basınçlarda uygulanan PNP karşılaştırıldığında, uzun süre ve yüksek basınçla uygulanan PNP grubunda önemli ölçüde hücresel değişiklikler nekroz ve hasar oluştuğu gösterilmiştir (4).

Artmış intraabdominal basınç renal kan akımını normal değerlerin 60% kadar azaltabileceğini göstermiştir (88). Bu renal ven kompresyonu ve kortikal

hipoperfüzyon (8) veya afferent ve efferent vazokonstrüksiyonu takiben artmış renin aktivitesi nedeniyle aldosteron seviyesindeki artış ve üriner retansiyon ile ilişkilidir. PNP'un böbrek parankimi üzerinde oluşturduğu direkt basınç etkisi ile oluşan kortikal hipoperfüzyon ve sonucunda korteksten medullaya ve glomerüllere olan kan akımında azalma ile renal hipoperfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızında azalma oluşmaktadır (8).

2.4 Böbrek yetmezliğinde kullanılan parametreler

Akut böbrek hasarı (AKI), daha önceleri akut böbrek yetmezliği olarak kullanılan tanım klinikte ciddi bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (89). Böbrek yetmezliği tedavisinde önemli gelişmelere rağmen AKI ile ilişkili morbidite ve mortalite halen yüksek seyretmektedir. Hastanede yatan tüm hastaların 5-7% bu tablodan etkilenirken bu oran yoğun bakım hastalarında 30%, mortalite 50% ve üzerinde seyretmektedir (90). Bunun ana nedeni ise AKI için herhangi bir erken belirleyicinin olmamasıdır. Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile birlikte akut böbrek hasarının erken ortaya konması ve belirlenmesi amacıyla bazı gen ve gen ürünleri ortaya konmaya başlanmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi veren en önemli göstergedir. Böbrek fonksiyonları bozulmakta olan hastalarda GFR'nin güvenilir yöntemle belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. GFR'nin ölçümünde endojen parametreler (BUN, kreatinin) ve eksojen maddeler (inulin, $Tc^{99}m$ işaretli dietilentriamin pentaasetik asit-DTPA vb) kullanılmaktadır. İnulin klirensi GFR ölçümünde altın standart olarak kabul edilmekte ancak uygulama zorluğu ve inulin ölçüm yönteminin sorunları nedeniyle klinikte yaygın olarak

uygulanamamaktadir (91). Klinik pratikte, glomerüler filtrasyon hızının ölçümü amacıyla endojen madde ölçümü sık tercih edilen bir yöntem olmakta ve serum kreatinin değerleri renal fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan serum belirteci haline gelmiştir (89).

Kreatinin GFR'nin belirlenmesi amacıyla en sık kullanılan parametre haline gelmiş olsa da böbrek fonksiyonlarının akut değişikliklerinde sağlıksız sonuçlar verebilmektedir (92). Bundan dolayı akut böbrek hasarında hem daha güvenilir sonuçlar elde etmek hem de erken tanı amacıyla yeni belirteçler ortaya konmaya başlanmıştır. Bunlardan bazıları NGAL (neutrophil associated lipocalin) (89), cystatin-C, IL-18 (interlökin-18) (89) ve KIM-1 (kidney injury molecule-1)'dir (89).

2.4.1 Cystatin-C: İlk kez 1961 yılında böbrek yetmezliği olan hastaların idrar ve serebrospinal sıvılarında diğer eser proteinler (beta zinciri gibi) ile birlikte tanımlanmıştır (93). Aynı yıl, proteinürili hastaların idrarında post-gamma globulin dedikleri bir protein tarif edilmiştir. 1962'de plevral sıvı, asit sıvısında, idrarda, merkezi sinir sisteminde, kan ve plazmada bu proteinin varlığı araştırılmış ve bu protein gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak gamma trace olarak adlandırılmıştır (94-96). Bu adlandırmalar son 20 yılda post gamma globulin ve gamma trace'den cystatin-C olarak değişime uğramıştır (97).

Aminoasit dizilimi ilk olarak Grubb ve Löfberg tarafından tanımlanmıştır (93) ve özellikle ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda arttığını ortaya koymuşlardır (98). Grubb ve arkadaşları tarafından glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması amacıyla ilk kez 1985 yılında kullanılmıştır (99,100).

Cystatin-C düşük molekül ağırlıklı (13 kilodalton), bazik bir protein (izoelektrik noktası pH 9.3) olup non-glikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür (101). Vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir. Özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarındada varlığı tespit edilmiştir. Cystatin-C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (102). Cystatin-C'nin primer yapısı, fiziksel, kimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (102,103). Sistein proteinaz ailesi üyelerinin intraselüler peptid ve proteinlerin katabolizması, prohormonların proteolitik parçalanmasında, kollagen metabolizması ve malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonu (102,104) gibi birçok bilinen hücresel işlevi mevcuttur.

Cystatin-C'nin inflamatuar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel infeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Hem kemotaktik, hem de kemokinetik etkisi olduğu görülmüştür (105). Cystatin-C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu düzenlemekte ve böylece inflamatuar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (106).

Cystatin-C geninin yapısal analizine bakıldığında inflamatuar durumlarda dahil olmak üzere sabit bir üretim hızı olduğu ve herhangi bir şekilde etkilenmediği gösterilmiştir (107). Küçük molekül yapısı ve bazik izoelektrik pH'ından dolayı diğer proteinlere göre daha serbest olarak glomerüllerden süzülür. Proksimal tübüllerden tamamına yakın geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir, sekrete edilmez ve böylelikle kan akımına geri dönüşümü olmaz

(108). Bu özelliklerinden dolayı cystatin-C'nin serum kreatinine göre bazı avantajları bulunmaktadır (101). Serum kreatinin düzeyleri kas kitlesi, yaş, cinsiyet, kas metabolizması ve hidrasyon durumunda değişiklik göstermekteyken cystatin-C bu parametrelerden bağımsızdır. GFR 40 yaşın üzerinde yıllık yaklaşık olarak 1 ml/dakika/1.73m^2 azalmakta ve GFR'daki bu düşüş 65 yaş üzerinde daha da artmaktadır (109). Yine serum kreatinin konsantrasyonu böbrek fonksiyonlarının 50%'nin kaybında dahi değişiklik göstermeyebilir (89). Çok düşük glomerüler filtrasyon oranlarında kreatinin tübüler sekresyon miktarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarını değerinin çok üzerinde yansıtabilmektedir. Glomerüler filtrasyondaki akut değişiklerde serum kreatinin değerleri birkaç gün süren sabit durum dengesi sağlanıncaya kadar böbrek fonksiyonlarını tam olarak yansıtmayabilir. Cystatin-C ve kreatinin karşılaştırıldığı 46 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde cystatin-C'nin serum kreatinine göre bozulmuş glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde daha üstün olduğu ortaya konmuştur (110).

Bu avantajlarının yanı sıra serum cystatin-C konsantrasyonunun birkaç durumdan etkilendiği belirtilmiştir. Yüksek doz glukokortikoid uygulamasının serum cystatin-C konsantrasyonunda artış oluşturduğu (111,112) ancak düşük ve orta dozlarda uygulanmanın serum konsantrasyonu etkilemediği belirtilmiştir (113). Benzer şekilde hipotiroidizm ve hipertirodizmde serum cystatin-C düzeylerinde değişikliğe neden olabileceği ve bundan dolayı serum cystatin-C düzeyine bakılırken tiroid fonksiyonlarının da değerlendirilmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (114).

Günümüzde klinik olarak diabetik (115) ve hipertansif nefropatinin (116) erken saptanmasında kullanım alanı bulan cystatin-C'nin; kemoterapi öncesi ve tedavi sırasında gelişen böbrek yetmezliği, yoğun bakım ünitesindeki hastaların takibi, pediatrik olguların izlenmesi, nefrotoksik ilaç tedavilerinin takibi, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının takibi gibi birçok klinik alanda uygulamaları ve çalışmaları devam etmektedir.

2.4.2 Nötrofil jelatinaz ilişkili lipocalin (NGAL): Lipocalin-2 (lcn-2) veya siderocalin olarakta bilinen nötrofil jelatinaz ilişkili lipocalin (NGAL); 25 kDa (kilodalton) ağırlığında, 178 aminoasitten oluşan nötrofil jelatinaz ile kovalent bağ oluşturan bir proteindir (117).

NGAL; lipocalin ailesinin üyesi olup, apopitozisin tetiklenmesi, bakteriyel çoğalmanın supresyonu ve inflamatuar cevabın düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları tanımlanmıştır (118). NGAL hücre membranında küçük demir bağlayıcı moleküller olarak bilinen sideroforlara bağlanma eğilimi göstermektedirler (119). Sideroforlar bakteriler tarafından çevreden demir toplanması amacıyla sentezlenmektedir. NGAL'ın sideroforlara olan bu şelasyon özelliği nedeniyle bakteriostatik özelliği olduğu düşünülmektedir (119-121). Yapılan bir deneysel çalışmada, NGAL geninden yoksun olarak üretilen deney hayvanlarının gram negatif bakteriyel infeksiyonlar ve sepsise daha duyarlı oldukları ortaya konmuştur (122).

NGAL çok düşük düzeylerde de olsa kemik iliği, kolon, böbrek, akciğer, mide, uterus, prostat, trakea gibi normal dokularda da eksprese edilmektedir (89,118). Esas olarak NGAL ekspresyonunun artışı inflamatuar ve epitelyal

hasarın oluşması ile birlikte olmaktadır (123). Örneğin; akut bakteriyel infeksiyonlar, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların tükrük örnekleri ve amfizematöz akciğerdeki bronşial sıvı örneklerinde NGAL konsantrasyonlarının normalden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (124). Yakın zamanda yapılan hayvan çalışmalarında böbreğin nefrotoksik veya iskemik hasarından çok kısa bir süre sonra hem kan hem de idrar analizlerinde NGAL artışı izlenmiştir (90,125,126). Yapılan bir prospektif çalışmada kardiak cerrahiyi takiben gelişen akut böbrek hasarında operasyondan 1-3 saat sonra üriner NGAL konsantrasyonlarında ciddi artış saptanmıştır (127).

NGAL'ın bu özellikleri dışında böbrek gelişimi sırasında mezenkimal progenitor epitel differansiyasyonunu destekleyerek glomerül, proksimal tübül, Henle lupu ve distal tübüllerin jenerasyonunu da sağladığı gösterilmiştir (128,129).

Günümüzde yeni bir molekül olmasına karşın iskemik ve toksik olaylardan yani epitelyal hasarın herhangi bir şekilde tetiklendiği olaylardan sonra şimdiye kadar kullanılan birçok maddeden çok daha erken kan ve üriner konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle ileride gerek böbrek gerekse diğer sistemlerde oluşan hasarların erken tanısında önemli rol alacağı düşünülmektedir.

2.5 Tıkanma sarılığı fizyopatolojisi

Safra akımında meydana gelen obstrüksiyonun fizyopatolojik etkileri, temeldeki etyolojiden bağımsız olarak iki genel sonucu ortaya çıkarmaktadır. Bunlar safrayı oluşturan maddelerin bağırsağa geçememesi ve bunun sonucunda

sistemik dolaşıma katılmasıdır. Bilier ağacın obstrüksiyonu ve safra akışının engellenmesi başta safra tuzları ve bilirubin olmak üzere birçok sistemik toksik etkisi olan maddenin birikimine yol açmaktadır (17). Bu sistemik toksik etkilerin görüldüğü organlardan biride böbreklerdir.

Birçok klinik durumda tıkanma sarılığı ile birlikte renal fonksiyon bozukluğu insidansında artış olduğu gösterilmiştir (18,19). Tıkanma sarılığı ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda tanımlanmış olmasına rağmen (18,130), tam olarak insidansı ve altta yatan patoloji net olarak ortaya konamamıştır (20). Altta yatan patolojiler ile ilgili suçlanan faktörler; renal iskemi (131), bilirubin ve safra tuzu toksisitesi (132), endotoksemi (133,134), azalmış retiküloendotelyal aktivite (135), myokard depresyonudur (136). Tıkanma sarılıklı hastaların yaklaşık %8'inde akut tübüler nekroz (ATN) görülmektedir (20). Mekanizma multifaktöryeldir; kardiyak outputun azalması, azalmış periferal vazokonstrüksiyon, hipovolemi, artmış renal vazokonstruksiyon glomerül filtrasyon hızında azalmaya neden olur (137). Safra asitleri ve konjuge bilirubin hem iskemik etkiyle, hem de direkt toksik etkiyle tübüler nekroz yapar (138). İdrar atımı, fraksiyonel sodyum ve potasyum atılımı artar (139). Ortak safra yolu bağlanan yani tıkanma sarılığı modeli oluşturulan hayvanlarda 12 gün sonra su alınımında 60%, kreatinin klirensi ve total vücut sıvısında 15%, ekstrasellüler sıvıda 24%, plazma volmünde 15% oranında azalma gösterilmiştir (140).

Geçmişte vazoaktif mediatörlerin; renin-anjiotensin (141,142) ve prostaglandin sentezindeki (123,141) etkileri üzerinde durulurken, son çalışmalar atrial natriüretik peptid (143), nitrik oksit (144), tromboksan ve endotelin

sistemlerinin (145,146) tıkanma sarığında meydana gelen bozulmuş böbrek fonksiyonlarının patogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir. Bu etkilerini su ve elektrolit değişikliklerine sebep olarak oluşturdukları düşünülmektedir (147).

Bilier obstrüksiyonun erken evresinde bakteriyel translokasyon olduğu gözlemlenmiştir (148). Kalın bağırsak gram negative bakteriler için major bir kaynak oluşturmakta ve sistemik endotoksemi patogenezinde yer almaktadır. Tıkanma sarılığında barsakta safranın yokluğu endotoksemi ve bakteriyal translokasyonu artırmaktadır (19,21). Çekal mikrofloradaki safra yokluğunda meydana gelen değişiklikler; oral yolla safra ve safra asitlerinin verilmesi ile tıkanma sarılıklarında enterik bakteri populasyonunu, intestinal morfoloji ve fonksiyonunu normal hale getirmektedir (149). Literatürde benzer şekilde peritonit oluşturulan hayvan modelinde uygulanan CO_2 pnömoperitoneumunun da bakteriyel çoğalma üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (150) ki bu da bilier obstrüksiyonda gelişen bakteriyel translokasyon ile birlikte aditif bir etki oluşturabilir.

Tıkanma sarılıklarında bakteriyal translokasyon ve endotokseminin bir nedeni de immün sistem depresyonudur (151,152). Aynı zamanda Kuppfer hücrelerinin fonksiyonlarının depresyonu ve retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarının da azaldığı gösterilmiştir (151-155). Barsak duvarındaki makrofajlar, lenfositler, peyer plakları, mezenter lenf nodları ve karaciğerdeki Kuppfer hücreleri, bakteri ve endotoksinler için filtre görevi görürler (156). Tıkanma sarılığı, immün sistemde belirgin bir depresyon oluşturur ki bu depresyon ancak obstrüksiyon çözülünce düzelmektedir (151). RES'in de deprese

olduğu, deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (152). RES; karaciğer, akciğer ve kemik iliğinde özellikle bakteri, endotoksin, immün kompleks ve hücre debrislerinin temizlenmesinde görevlidir (157,158). Tıkanma sarılığı ve sepsis modeli ile yapılan çalışmalarda Kuppfer hücre depresyonu ve RES fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (151).

2.5.2 Tıkanma sarılığında biyokimyasal parametreler:

Herhangi bir nedenle bilier ağaçta oluşan obstrüksiyon sonucu bazı biyokimyasal parametrelerde değişiklikler oluşmaktadır. Bunlardan en belirgin olanları serum total ve direkt bilirubin, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleridir. Özellikle malign tıkanıklıklarda bilirubin değerleri progresif olarak artarken, serum transaminazları AST ve ALT normalin 2-3 katı, ALP'da normalin 10 katı kadar artış izlenebilmektedir.

Transaminazlar, bir amino grubunun, alfa-amino asitin, alfa keto aside transferini katalize eden bir grup enzim topluluğudur (159). ALT ve AST sırasıyla alanin ve aspartik asitin α-amino gruplarının α-ketoglutarik asite transferinde rol oynayan hücre içi enzimlerdir. ALT sitoplazmada, AST ise sitoplazma ve mitokondrialarda iki farklı izoenzim şeklinde bulunur. AST'nin doku kaynağı ALT'ye göre daha çeşitlidir. ALT büyük ölçüde karaciğer ve daha az oranda kas dokusunda bulunurken, AST karaciğer ve kas dokusu başta olmak üzere böbrek, beyin, pankreas, akciğer ve lökositler gibi birçok organ ve dokuda mevcuttur.

Tıkanma ve kolestatik sarılıklarda da ALT ve AST normalin 3-5 katı kadar yükselebilmektedir.

Gama glutamil transferaz başta böbrek, safra yolları, pankreas, karaciğer, dalak, kalp, beyin ve seminal vezikül olmak üzere birçok dokunun hücre membranında bulunmaktadır (160). Hücre membranından aminoasit geçişi ve lökotrien metabolizmasında yer almaktadır (161,162). Karaciğer hastalıklarında oldukça spesifik ve duyarlı bir enzimdir. Hepatobiliyer fonksiyon bozukluğunu çok iyi yansıtmaktadır. Gama glutamil transferaz karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunur. Hepatoselüler hasarlanmalarda, safra yolu maligniteleri, kolanjit olgularında GGT düzeyleri yüksek seyretmektedir (160,163).

Alkalen fosfataz organizmada birçok dokuda, özellikle kemik, barsak, karciğer, plasenta ve böbrekte bulunur. Alkalen fosfataz bir enzim değil izoenzim topluluğudur. Normal serumda bulunan alkalen fosfataz karaciğer kaynaklıdır. Kemik ve barsak fraksiyonunun artması bu dokularda yapımın arttığını göstermektedir. Kolestatik sarılıklarda, hepatosellüler yetmezlik olgularından daha da yüksek düzeylere ulaşabilmektedir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, T.C Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın B.30.2.GÜN.0.05.06/78-6487 sayı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürlüğü'nün izinleri alınarak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, ağırlıkları 350-400 gram arasında değişen, ortalama yaşları 6 ay olan toplam 48 adet erkek Wistar-albino türü rat kullanıldı. Ratlar 8 gruba ayrıldı ve her grup 6 rattan oluşmaktaydı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar altışarlı gruplar şeklinde kafeslere yerleştirildi. Oda sıcaklığı yaklaşık 21 °C'de tutuldu. Ratlar araştırma süresince standart pelet yem ile beslendiler ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı. Cerrahi anestezi, intramuskuler Ketamin Hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozuna ilave olarak Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg dozunda enjekte edilerek sağlandı.

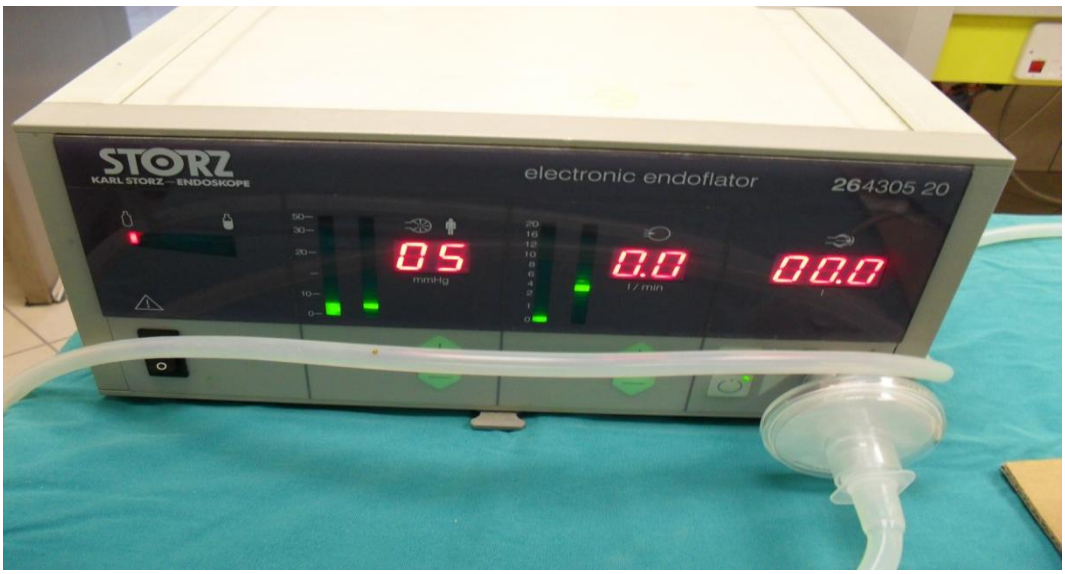
3.1 Cerrahi prosedür: Anestezi sonrası gerekli steril şartlar sağlandıktan sonra dört ekstremitesinden kesim tahtasına tespit edilen ratların karın ön duvarları traş edildi ve povidon iyodür ile temizlendi. Karın duvarına yaklaşık 5 milimetrelik bir insizyon yapılarak Hasson tekniği ile bir adet Veress iğnesi (Ethicon Endo-Surgery, UV120, USA) karın boşluğuna yerleştirildi. Veress yerleştirildikten sonra bir elektronik insüflatöre (Karl Storz GmbH, Tutlingen,

Germany) bağlandı (Resim 1) ve karbondioksit 5 mmHg, 10 mmHg ve 15 mmHg sabit basınçta tutulacak şekilde insüfle edildi (Resim 2). Karbondioksit gazının periton yüzeyinden emilimi veya herhangi bir kaçağı durumunda insüflatör otomatik olarak intraabdominal basıncın istenilen düzeyde kalmasını sağlamak için gaz insüfle edecek şekilde ayarlandı.

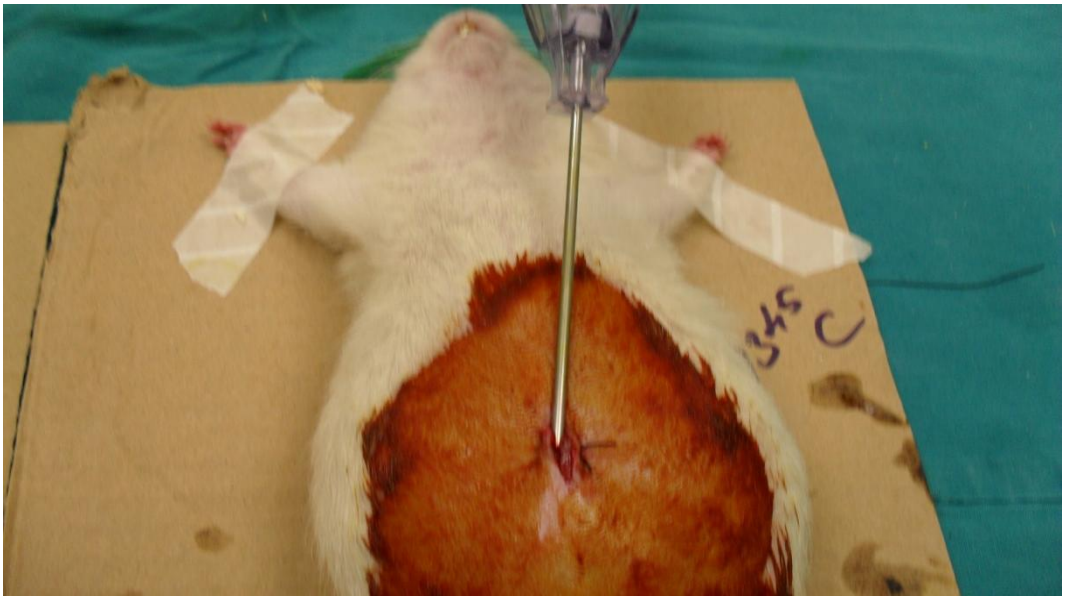
Grup 1'deki ratlara minilaparotomi uygulanıp, karına steril koşullarda veress iğnesi yerleştirilip pnömoperitonyum uygulanmadan 60 dakika beklendikten sonra intrakardiak kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Grup 2, 3 ve 4'deki ratlara yukarıda anlatıldığı üzere sırasıyla 5, 10 ve 15 mmHg basınçlarda 60 dakika CO_2 PNP uygulandıktan sonra intrakardiak kan örnekleri alınarak sakrifiye edildi. Grup 5'teki ratlarda laparatomi uygulandıktan sonra karaciğer hilusundan duodenuma doğru uzanan ve ince bir tubuler yapı olarak izlenen ana safra kanalı bulunduktan sonra çevre yağ dokularından disseke edildi, proksimalinden ve distalinden 4/0 ipek sütürler ile bağlandıktan sonra kesildi (Resim 3 ve 4). Takiben karın içine 1 mL serum fizyolojik enjekte edilerek katlar primer kapatıldı ve işlem sonlandırıldı. Operasyondan sonra 48 saat süre ile ratlar standart rat yemi ile beslenip sıvı resüstasyonu amacıyla musluk suyu verildi. Bu süre sonunda (48 saat) intrakardiak kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi. Grup 6-7 ve 8'deki ratlarda yukarıda bahsedildiği üzere aynı şekilde tıkanma sarılığı oluşturuldu. Operasyondan sonra ratlara aynı şekilde sıvı resüstasyonu uygulandı ve standart rat yemi verildi. Postoperatif 48. saatinde Grup 6-7 ve 8'e minilaparatomi ile steril koşullarda veress iğnesi yerleştirildikten sonra karın içi basıncı kontrol eden elektronik insüflatör (Karl-Storz GmbH, Tutlingen,

Germany) ile 60 dakika boyunca sırasıyla 5, 10 ve 15 mmHg basınçlarda pnömoperitonyum uygulandıktan (Resim 5) sonra intrakardiak kan örnekleri alınarak ratlar sakrifiye edildi.

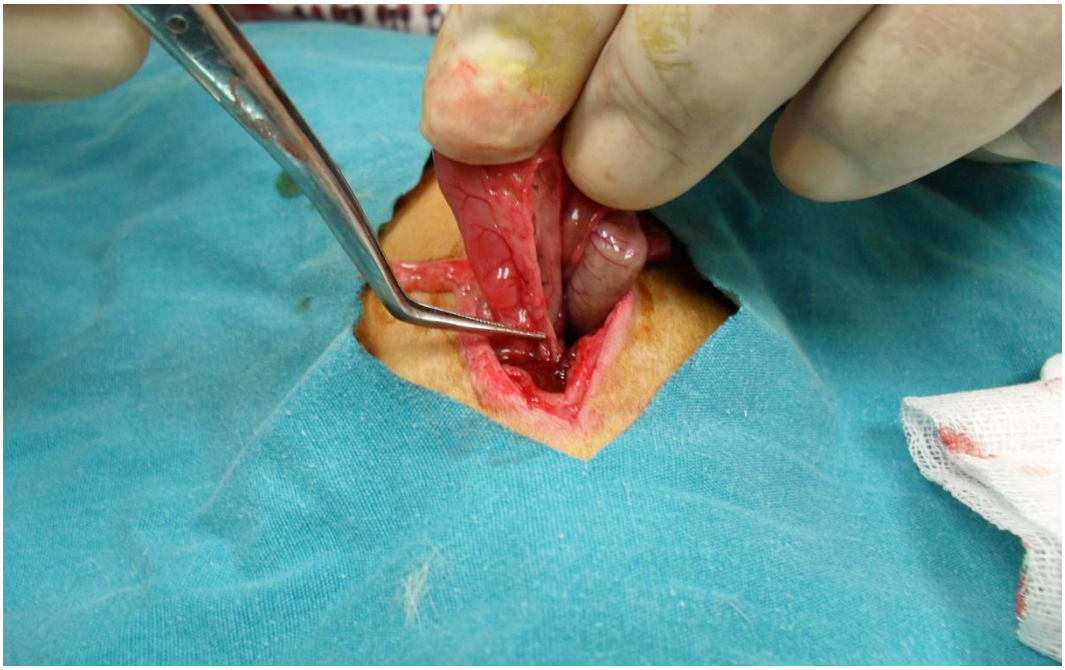
Resim-1: Pnömoperitonyum için kullanılan elektronik insuflatör



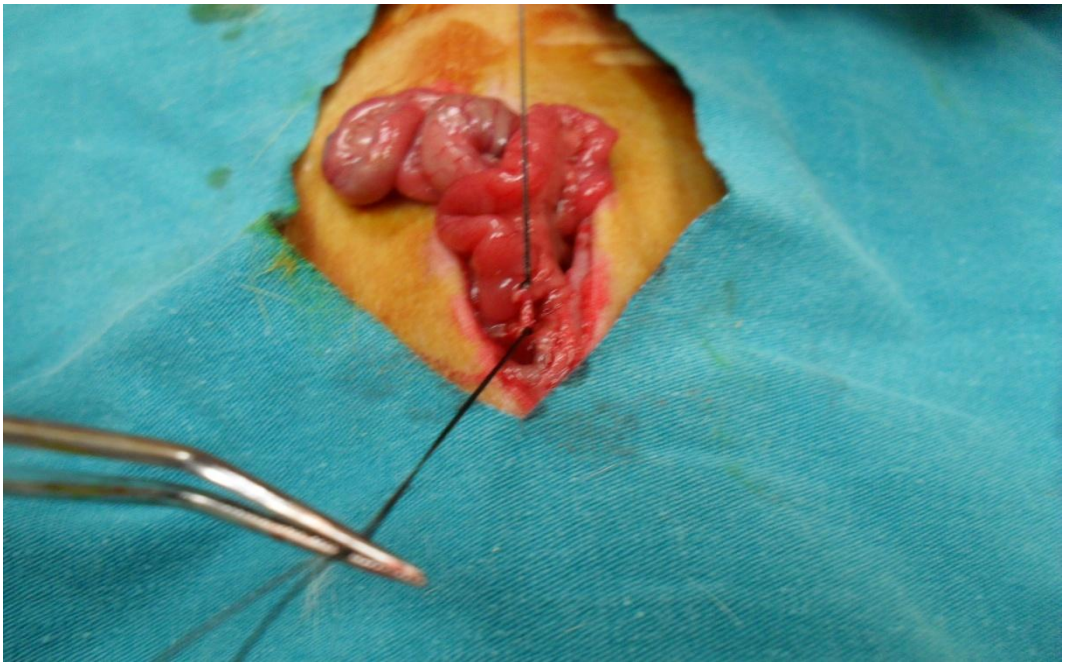
Resim 2: Veress iğnesi ile pnömoperitonyum uygulaması



Resim3: Koledoğun izole edilmesi



Resim-4: Koledoğun bağlanması



Resim-5: Tıkanma sarılığı oluşturulan grupta pnömoperitonyum uygulaması



3.2 Gruplar:

Grup I: Minilaparatomi yapılıp veress iğnesi yerleştirilip 60 dakika sonra sakrifiye edilen grup (Sham grubu)

Grup II: 60 dakika 5 mmHg pnömoperitonyum uygulanan ve sonrasında sakrifiye edilen grup

Grup III: 60 dakika 10 mmHg pnömoperitonyum uygulanan ve sonrasında sakrifiye edilen grup

Grup IV: 60 dakika 15 mmHg pnömoperitonyum uygulanan ve sonrasında sakrifiye edilen grup

Grup V: Tıkanma sarılığı oluşturulan ve 48 saat sonra sakrifiye edilen grup

Grup VI: Tıkanma sarılığı oluşturulup postoperatif 48 saat sonra 60 dakika 5 mmHg pnömoperitonyum uygulanıp sakrifiye edilen grup

Grup VII: Tıkanma sarılığı oluşturulup postoperatif 48 saat sonra 60 dakika 10 mmHg pnömoperitonyum uygulanıp sakrifiye edilen grup

Grup VIII: Tıkanma sarılığı oluşturulup postoperatif 48 saat sonra 60 dakika 15 mmHg pnömoperitonyum uygulanıp sakrifiye edilen grup

3.3 Parametreler: Etilenedaminetetraasetik asitli (EDTA) tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serum numuneleri hazırlandı. Eppendorf tüplere alınan serum örnekleri analiz edileceği döneme kadar -80 ºC'de saklandı.

3.3.1 Serum cystatin-C düzeyi ölçümü: Siemens Cystatin-C hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde immünonefelometrik olarak Siemens BN^{TM}II (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) marka nefelometrede çalışıldı. Değerler mg/dL olarak ifade edildi.

3.3.2 Serum NGAL düzeyi ölçümü: Biovendor Rat Lipocalin-2/NGAL (Biovendor-Laboratorni medicana, Czech Republic) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde ELISA microplate strip washer (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) marka yıkayıcı ve ELISA reader (ELx 800 UV, Universal AM Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) marka okuyucu makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/mL olarak ifade edildi.

3.3.3 Serum BUN ve Kreatinin düzeyi ölçümü: Beckman Coulter hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde kalorimetrik

yöntemlerle Beckman Coulter AU 2700 otoanalizörde (Beckman Coulter Inc. , USA) çalışıldı. Değerler mg/dL olarak ifade edildi.

3.3.4 Serum AST-ALT-GGT-ALP-T./D. bilirubin düzeyi ölçümü: Beckman Coulter hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde kalorimetrik yöntemlerle Beckman Coulter AU 2700 otoanalizörde (Beckman Coulter Inc. , USA) çalışıldı. Değerler U/L olarak ifade edildi.

3.4 İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 15.0 bilgisayar paket programına girildi ve ölçümle belirlenen sürekli karakter niteliğinde olması nedeniyle, normal dağılıma uygunluğuna bakmak için tek örnek Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için, karşılaştırmalarda non-parametrik testler kullanıldı. 8 grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile yapıldı. Anlamlı fark bulunan gruplarda farkın nereden kaynaklandığının tesbiti için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Basınç karşılaştırmalarında ve tıkanma sarılığı oluşturulan ve oluşturulmayan gruplarda ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. İstatiksel değerlendirmede $p<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar ortalama±standart sapma şeklinde verildi.

4 BULGULAR

Yapılan Kolmogirov-Simirnov testine göre verilerin normal dağılıma uymadığı saptanmış, bu yüzden non-parametrik testler kullanılmıştır.

Tablo 1: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Üre (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	65.83±6.24	65 (56-75)	*p=0.09
Grup 2	64.83±14.07	63 (46-85)	
Grup 3	55.0±8.76	58 (44-63)	
Grup 4	58.5±4.41	58 (52-65)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 2: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Kreatinin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	0.49±0.05	0.50 (0.40-0.54)	*p=0.39
Grup 2	0.50±0.06	0.50 (0.40-0.59)	
Grup 3	0.48±0.02	0.47 (0.45-0.52)	
Grup 4	0.56±0.10	0.51 (0.47-0.77)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 3: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Total Bilirubin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	0.13±0.02	0.14 (0.09-0.17)	
Grup 2	0.13±0.03	0.13 (0.08-0.17)	*p=0.20
Grup 3	0.14±0.03	0.15 (0.10-0.19)	
Grup 4	0.21±0.09	0.17 (0.17-0.41)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 4: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Direkt Bilirubin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	0.01±0.001	0.02 (0.01-0.03)	
Grup 2	0.02±0.001	0.03 (0.02-0.04)	*p=0.25
Grup 3	0.02±0.01	0.03 (0.01-0.05)	
Grup 4	0.02±0.01	0.02 (0.01-0.06)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 5: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların AST (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	198.83±68.39	195 (104-311)	
Grup 2	228.33±103.38	209 (134-400)	*p=0.57
Grup 3	156.83±34.40	165 (115-204)	
Grup 4	182.50±51.91	173 (121-250)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 6: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların ALT (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	101.33±11.63	100 (89-119)	*p=0.10
Grup 2	75.66±13.70	77 (57-94)	
Grup 3	73.16±13.55	75 (48-89)	
Grup 4	81.16±10.06	82 (69-96)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 7: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların GGT (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	1.0±0	1 (1-1)	*p=0.10
Grup 2	1.0±0	1 (1-1)	
Grup 3	0.83±0.40	1 (0-1)	
Grup 4	1.33±0.51	1 (1-2)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 8: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların ALP (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	281.33±73.10	249 (228-418)	*p=0.10
Grup 2	265.16±69.11	245 (192-395)	
Grup 3	226.33±27.30	227 (187-258)	
Grup 4	202.33±28.26	210 (155-228)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 9: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Cystatin-C (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	0.14±0.01	0.14 (0.12-0.17)	
Grup 2	0.17±0.03	0.17 (0.14-0.22)	*p=0.15
Grup 3	0.13±0.01	0.14 (0.11-0.17)	
Grup 4	0.16±0.05	0.14 (0.13-0.27)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 10: Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların NGAL (ng/mL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 1	0.34±0.12	0.31 (0.22-0.57)	
Grup 2	0.41±0.11	0.37 (0.30-0.62)	*p=0.29
Grup 3	0.35±0.09	0.34 (0.25-0.50)	
Grup 4	0.46±0.15	0.39 (0.34-0.75)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 11: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Üre (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	48.16±10.02	47 (32-61)	
Grup 6	56.16±5.70	57 (49-62)	*p=0.11
Grup 7	62.50±11.67	59 (51-84)	
Grup 8	63.33±14.73	60 (45-90)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 12: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Kreatinin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	0.55±0.09	0.54 (0.45-0.73)	*p=0.12
Grup 6	0.53±0.05	0.54 (0.45-0.62)	
Grup 7	0.64±0.07	0.66 (0.52-0.74)	
Grup 8	0.65±0.20	0.60 (0.51-1.05)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 13: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Total Bilirubin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	9.89±0.86	10.11 (8.20-10.71)	*p=0.22
Grup 6	8.59±1.08	8.63 (7.29-9.93)	
Grup 7	9.87±4.92	10.04 (2.09-17.35)	
Grup 8	9.07±1.79	9.29 (6.06-11.25)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 14: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Direkt Bilirubin (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	5.86±0.37	6.0 (5.19-6.23)	*p=0.41
Grup 6	5.22±0.58	5.11 (4.65-5.93)	
Grup 7	5.56±2.53	5.78 (1.21-8.79)	
Grup 8	5.55±1.10	5.50 (3.75-7.09)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 15: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların AST (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	1076.83±128.34	1046 (903-1269)	
Grup 6	828.83±305.42	772 (459-1260)	*p=0.38
Grup 7	834.0±334.81	869 (246-1146)	
Grup 8	888.0±246.39	813 (628-1232)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 16: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların ALT (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	907.53±58.80	887 (854-991)	
Grup 6	946.83±107.62	934 (842-1063)	*p=0.07
Grup 7	799.33±189.82	848 (556-991)	
Grup 8	1000.0±32.11	1014 (952-1032)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 17: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların GGT (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	18.50±3.56	18 (15-24)	
Grup 6	24.83±12.48	19 (12-45)	*p=0.79
Grup 7	25.66±13.90	24 (11-43)	
Grup 8	24.50±12.41	21 (12-48)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 18: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların ALP (U/L) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	989.66±167.54	963 (817-1279)	
Grup 6	1099.50±363.62	955 (792-1807)	*p=0.82
Grup 7	1067.83±302.40	1047 (729-1473)	
Grup 8	949.33±166.98	933 (705-1217)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 19: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Grupların Cystatin-C (mg/dL) Ortalamaları ve Ortancaları

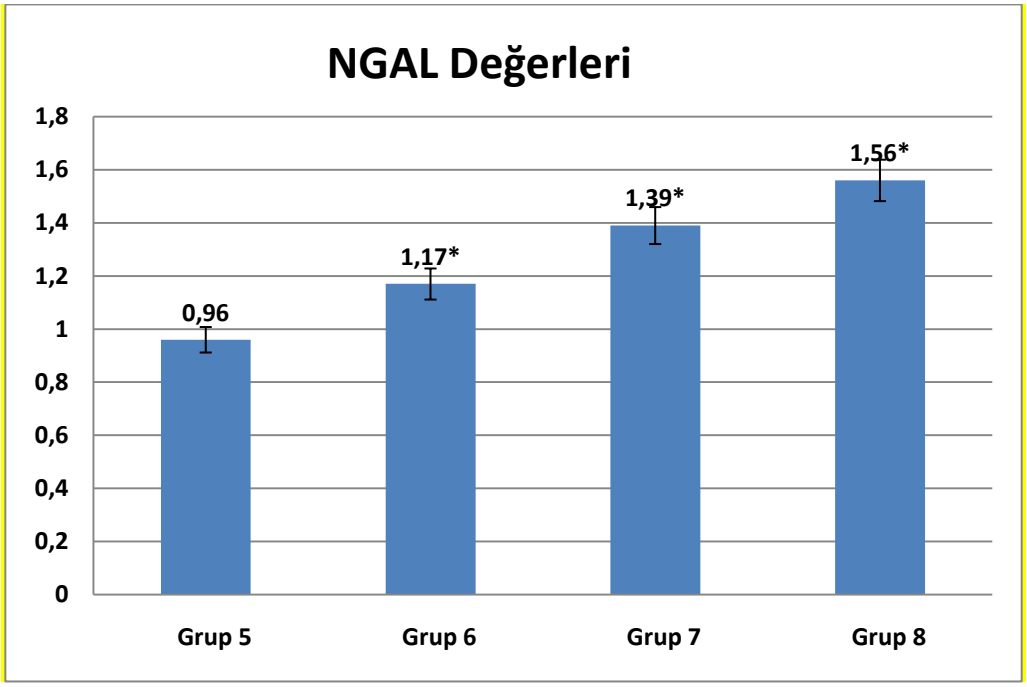
	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	0.18±0.04	0.16 (0.14-0.25)	
Grup 6	0.20±0.02	0.20 (0.18-0.24)	*p=0.42
Grup 7	0.21±0.04	0.21 (0.14-0.27)	
Grup 8	0.21±0.05	0.19 (0.17-0.33)	

*: Kruskall-Wallis testi

Tablo 20: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların NGAL (ng/mL) Ortalamaları ve Ortancaları

	Ortalama±SD	**Ortanca (min-max)**	
Grup 5	0.96±0.22	1.0 (0.61-1.21)	
Grup 6	1.17±0.07	1.15 (1.09-1.27)	***p=0.001**
Grup 7	1.39±0.13	1.42 (1.14-1.53)	
Grup 8	1.56±0.09	1.56 (1.44-1.70)	

*: Kruskall-Wallis testi



***:** Grup 5 ile karşılaştırıldığında p<0.05.

Grafik 1: Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların NGAL (ng/mL) Ortalamaları

Tablo 20 ve Grafik 1: Tıkanma sarılığı ile birlikte sırasıyla 5-10-15 mmHg basınçlarda pnömoperitoneum uygulanan grup 6-7 ve 8'deki NGAL düzeyleri sadece tıkanma sarılığı oluşturulan grup 5'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.001**). Grup 6-7 ve 8 arasında NGAL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 21: Grup 1 ve 5'in Standart Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırması

	Grup 1	**Grup 5**	***p**
Üre	65.83±6.24	48.16±10.02	0.08
Kreatinin	0.49±0.05	0.55±0.09	0.180
T.Bilirubin	0.13±0.02	9.89±0.86	**0.002**
D.Bilirubin	0.01±0.001	5.86±0.37	**0.002**
AST	198.83±68.39	1076.83±128.34	**0.002**
ALT	101.33±11.63	907.53±58.80	**0.002**
GGT	1.0±0	18.50±3.56	**0.002**
ALP	281.33±73.10	989.66±167.54	**0.002**

*: Mann-Whitney-U Testi

Tablo 21: Tıkanma sarılığı oluşturulan grup 5'de total bilirubin (T. Bilirubin), direkt bilirubin (D. Bilirubin), AST, ALT, GGT ve ALP değerleri grup 1 (Sham)'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**). Üre ve kreatinin değerleri arasında fark anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 22: Grup 2 ve 6'nın Standart Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırması

	Grup 2	**Grup 6**	***p**
Üre	64.83±14.07	56.16±5.70	0.240
Kreatinin	0.50±0.06	0.53±0.05	0.485
T.Bilirubin	0.13±0.03	8.59±1.08	**0.002**
D.Bilirubin	0.02±0.001	5.22±0.58	**0.002**
AST	228.33±103.38	828.83±305.42	**0.002**
ALT	75.66±13.70	946.83±107.62	**0.002**
GGT	1.0±0	24.83±12.48	**0.002**
ALP	265.16±69.11	1099.50±363.62	**0.002**

*: Mann-Whitney-U Testi

Tablo 22: Tıkanma sarılığı ile birlikte 5 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 6'da T. Bilirubin, D. Bilirubin, AST, ALT, GGT ve ALP değerleri 5 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 2'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**). Üre ve kreatinin değerleri arasında fark anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 23: Grup 3 ve 7'nin Standart Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırması

	Grup 3	**Grup 7**	***p**
Üre	55.0±8.76	62.50±11.67	0.423
Kreatinin	0.48±0.02	0.64±0.07	0.061
T.Bilirubin	0.14±0.03	9.87±4.92	**0.002**
D.Bilirubin	0.02±0.01	5.56±2.53	**0.002**
AST	156.83±34.40	834.0±334.81	**0.002**
ALT	73.16±13.55	799.33±189.82	**0.002**
GGT	0.83±0.40	25.66±13.90	**0.002**
ALP	226.33±27.30	1067.83±302.40	**0.002**

*: Mann-Whitney-U Testi

Tablo 23: Tıkanma sarılığı ile birlikte 10 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 7'de T. Bilirubin, D. Bilirubin, AST, ALT, GGT ve ALP değerleri 10 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 3'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**). Üre ve kreatinin değerleri arasında fark anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 24: Grup 4 ve 8'in Standart Biyokimyasal Parametre Ortalamalarının Karşılaştırması

	Grup 4	**Grup 8**	***p**
Üre	58.5±4.41	63.33±14.73	0.394
Kreatinin	0.56±0.10	0.65±0.20	0.240
T.Bilirubin	0.21±0.09	9.07±1.79	**0.002**
D.Bilirubin	0.02±0.01	5.55±1.10	**0.002**
AST	341.50±425.39	888.0±246.39	**0.002**
ALT	81.16±10.06	1000.0±32.11	**0.002**
GGT	1.33±0.51	24.50±12.41	**0.002**
ALP	202.33±28.26	949.33±166.98	**0.002**

*: Mann-Whitney-U Testi

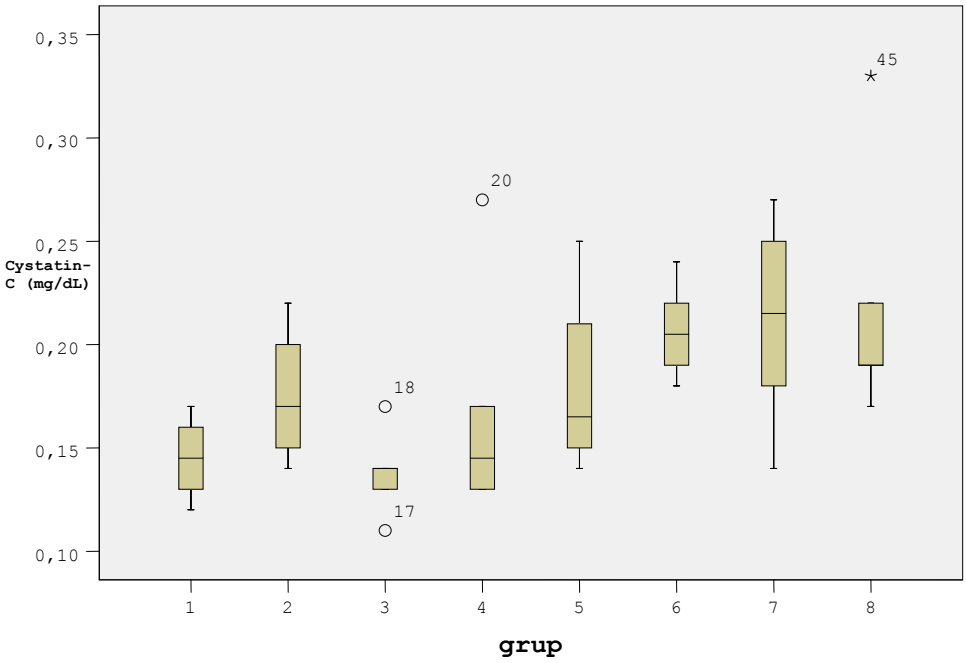
Tablo 24: Tıkanma sarılığı ile birlikte 15 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 8'de T. Bilirubin, D. Bilirubin, AST, ALT, GGT ve ALP değerleri 15 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 4'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**). Üre ve kreatinin değerleri arasında fark anlamlı değildi (p>0.05).

Tablo 25: Grupların Cystatin-C ve NGAL değerlerinin karşılaştırmaları

	Cystatin-C	***p**	**NGAL**	***p**
Grup 1	0.14±0.01	0.132	0.34±0.12	**#0.002**
Grup 5	0.18±0.04		0.96±0.22	
Grup 2	0.17±0.03	0.093	0.41±0.11	**#0.002**
Grup 6	0.20±0.02		1.17±0.07	
Grup 3	0.13±0.01	**#0.009**	0.35±0.09	**#0.002**
Grup 7	0.21±0.04		1.39±0.13	
Grup 4	0.16±0.05	**#0.041**	0.46±0.15	**#0.002**
Grup 8	0.21±0.05		1.56±0.09	

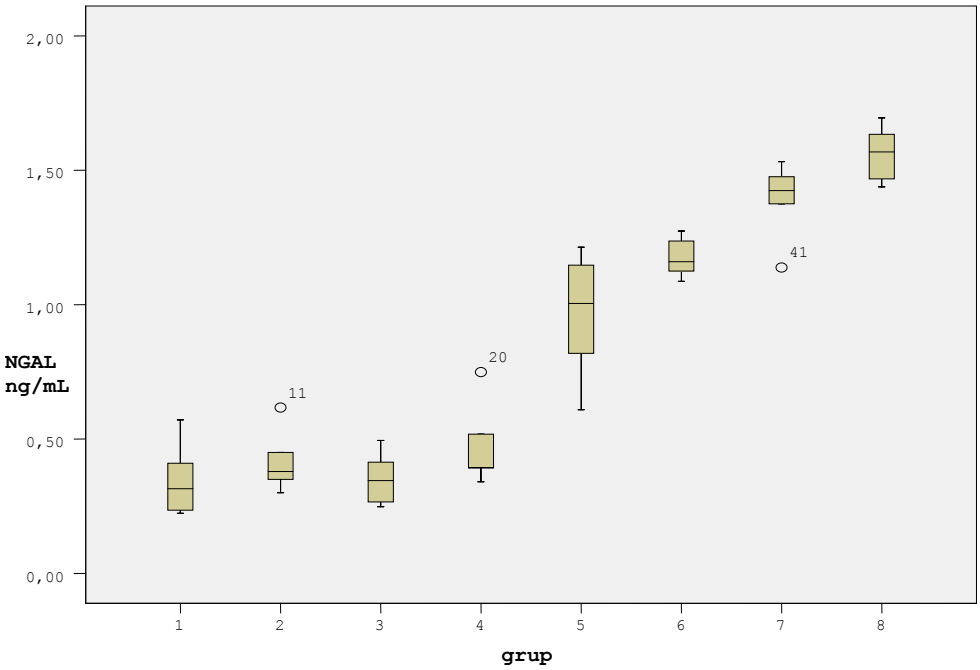
*: Mann-Whitney-U

#: Gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardır p<0.05



Grafik 2: Grupların Cystatin-C değerlerinin karşılaştırmaları (Ortanca, minimum-maksimum değeri)

Tablo 25 ve Grafik 2: Grup 1 (Sham) ve tıkanma sarılığı oluşturulan grup 5, 5 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 2 ile tıkanma sarılığı ile birlikte 5 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 6'da cystatin-C düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tıkanma sarılığı ile birlikte 10 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 7'de cystatin-C düzeyleri 10 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 3'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.009**). Tıkanma sarılığı ile birlikte 15 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 8'de cystatin-C düzeyleri 15 mmHg basınçta pnömoperitoneum uygulanan grup 4'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.041**).



Grafik 3: Grupların NGAL değerlerinin karşılaştırmaları(Ortanca, minimum-maksimum değeri)

Tablo 25 ve Grafik 3: Tıkanma sarılığı oluşturulan grup 5, tıkanma sarılığı ile birlikte sırası ile 5-10-15 mmHg basınçlarda pnömoperitoneum uygulanan grup 6-7 ve 8'de NGAL düzeyleri grup 1 (sham), sırası ile 5-10-15 mmHg basınçlarda pnömoperitoneum uygulanan grup 2-3 ve 4'e göre daha yüksekti. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**).

5 TARTIŞMA

Laparoskopik girişimler günümüzde birçok acil ve elektif cerrahi alanda giderek sık kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle ileri laparoskopik cerrahi olarak adlandırılan yaklaşımlardan biri olan hepatobilier ve pankreas cerrahisinde son dönemlere daha yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur (164). Periampuller bölge girişimleri, pankreas karsinomları gibi malign ve taşa bağlı tıkanma sarılığı gibi benign obstrüksiyonlarda uygulanan laparoskopik girişimler bunlara birkaç örnek oluşturmaktadır (164,165).

Laparoskopik cerrahide, cerrahi prosedürün ilerlemesi ve ameliyat sahasının açığa çıkarılmasında kullanılan CO_2 gazı; helyum, azot protoksit, argon gibi gazlara olan üstünlükleri nedeniyle pnömoperitonyum sırasında en sık kullanılan yaklaşımdır (42-48). Literatür incelendiğinde CO_2 pnömoperitoneumunun renal fonsiyonlar üzerine olan olumsuz etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (86,166,167). Bunların başlıca sebepleri; intra-abdominal basınç artışı, hiperkarbi, peroperatif hastanın pozisyonu, hemodinamik özelliklerdir (1,71). Renal fonksiyonları etkileyen diğer faktörler azalmış kardiak output (12), renal parankim ve ven kompresyonu (13,14,72,73), artmış renal vasküler direnç (74), vazopressin, endotelin, anjiotensin-II ve katekolamin gibi vazokonstrüktör mediatörlerin salınımıdır (15,16,77,78). Buna karşın tıkanma sarılığı olan olgularda pnömoperitoneumun renal fonksiyonlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma bulunamamıştır.

Biz çalışmamızda; renal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan

konvansiyonel biyokimyasal parametrelerin yanı sıra cystatin-C ve NGAL gibi yeni nesil renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan belirteçleri de kullandık. Tüm deney gruplarında renal fonksiyonun konvansiyonel biyokimyasal paremetreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptamadık. Çalışmamızın özgün tarafı ise cystatin-C ve NGAL gibi yeni belirteçleri kullanmış olmamızdır. Çalışmamızda, tek başına pnömoperitoneum yapılan gruplarda (Grup 2-3-4) NGAL yüksekliği saptanmadı; bu bulgular daha önceden hasarlanmayan böbrekte pnömoperitoneumun tek başına klinik olarak saptanabilecek hasar oluşturmayacağı şeklinde yorumlanabilir. Buna karşılık sadece tıkanma sarılığı oluşturduğumuz deney grubunda (Grup 5) NGAL anlamlı şekilde yüksekti. Buna ek olarak tıkanma sarılığı ile birlikte pnömoperitoneum yaptığımız grup 6,7 ve 8'de NGAL değerleri grup 5'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuçlar ışığında ana safra kanalı obstrüksiyonunun renal hasara neden olduğu ve bunun pnömoperitoneum ile arttığı ancak uygulanan basıncın gruplar arası farklılık ortaya çıkarmadığı yani uygulanan basınçtan bağımsız olarak pnömoperitoneumun tek başına tıkanma sarılığı ile birlikte renal hasarı arttırdığı düşünülebilir. Çalışmamızda ortaya çıkan bu aditif etki safra kanalı tıkanıklığına bağlı oluşan renal hasarın pnömoperitoneum ile derinleşmesi şeklinde yorumlanabilir. Tıkanma sarılığı olan hastalarada renal fonksiyonun etkilendiği daha önce bazı yazarlar tarafından vurgulanmıştır (168-170). Bunun nedeni azalmış kalp debisi, azalmış periferal vazokonstrüksiyon, hipovolemi, artmış renal vazokonstruksiyon glomerül filtrasyon hızında azalma olarak yorumlanabilir (137). Ayrıca; safra asitleri ve konjuge bilirubin hem iskemiye,

hem de direkt olarak tübüler nekroza neden olması (138) oluşturulan pnömoperitoneum sonucu hasarın artmasına zemin oluşturduğu düşünülmektedir.

PNP karın içi basıncı arttırarak ve kalp debisini azaltarak renal perfüzyonun daha da azalmasına neden olmaktadır. Cystatin-C'nin özellikle son zamanlarda glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında ve GFR'nın değerlendirilmesinde kreatinine göre üstünlüğünü ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (101,171). GFR böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde en önemli parametre olup, cystatin-C bu açıdan önemli olarak görünmektedir. Biz çalışmamızda cystatin-C'yi grup 7ve 8'de anlamlı olarak artmış bulduk. Özellikle 10 mm Hg ve üzerindeki basınçlarda bu durum daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumdan yola çıkarak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pnömoperitoneum basıncının 10 mmHg'nin altında tutulması veya gazsız laparoskopik teknik uygun bir yaklaşım olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda NGAL ve Cystatin-C değerleri konvansiyonel BUN ve kreatinin değerleriyle karşılaştırılmıştır. Bütün gruplar arasında BUN ve kreatinin değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular bize NGAL ve cystatin-C'nin renal hasarın erken tanısında daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Aynı şekilde literatürdeki gerek insan gerekse hayvan çalışmalarında erken dönemde BUN ve kreatinin değerlerinde değişiklik olmaz iken NGAL ve cystatin-C değerlerinde meydana gelen yükselişin akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (172,173). Bu nedenle tıkanma sarılığı olan hastalara yapılması planlanan laparoskopik cerrahinin renal fonksiyonlar üzerine etkilerinin daha erken ve oluşabilecek bir renal hasarın

engellenmesi için BUN ve kreatinin gibi konvansiyonel yöntemler yerine NGAL ve cystatin-C gibi daha spesifik yöntemlerin kullanılmasının daha uygun olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bostancı ve arkadaşlarının yaptığı deneysel tıkanma sarılığı modelinde, pnömoperitoneumun karaciğer fonsiyonları üzerine negatif bir etkisi olduğu gösterilememiştir (174). Bizim çalışmamızda da bu literatüre benzer olarak grup 5 ile grup 6,7,8'de ALT, AST, ALP ve GGT değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

İleriye dönük olarak özellikle NGAL ve cystatin C sonuçlarımızın histopatolojik veriler ile korelasyonu ve uygulanan pnömoperitoneum sürelerinin uzatılması ile ilgili çalışmalar planlanmaktadır.

6 SONUÇ

Çalışmamızda tıkanma sarılığı oluşturulmayan (grup 1,2,3,4) ve oluşturulan gruplar (grup 5,6,7,8) ile her iki grubun birbirleriyle üre ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tıkanma sarılığı oluşturulmayan ve oluşturulan gruplar kendi aralarında AST, ALT, ALP, GGT, total ve direkt bilirubin değerleri açısından karşılaştırıldığında fark saptanmazken ($p>0.05$); iki grubun bu parametreler açısından birbirleriyle yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı **($p<0.05$)**.

NGAL; tıkanma sarılığı oluşturulan grupta (grup 5) yüksek bulundu. Tıkanma sarılığı ile birlikte farklı basınçlarda pnömoperitoneum uygulanan grup 6,7 ve 8' de ise grup 5'e göre NGAL değerleri yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu **($p=0.001$)**. Tıkanma sarılığı oluşturulmayan grup ile karşılaştırılığında ise tıkanma sarılığı ve tıkanma sarılığı ile birlikte pnömoperitoneum oluşturulan gruplarda NGAL değerleri yüksek olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu **($p=0.002$)**.

Tıkanma sarılığı oluşturulmayan gruplarda cystatin-C değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Tıkanma sarılığı (grup 5) ve 5 mmHg pnömoperitoneum uygulanan grup 6'da da cystatin-C değerlerinde fark saptanmazken; tıkanma sarılığı ile birlikte sırası ile 10 ve 15 mmHg basınçlarda pnömoperitonyum uygulanan gruplarda aynı basınçlar ile sadece pnömoperitoneum uygulanan grup 3 ve 4'e oranla cystatin-C düzeyleri yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu **($p<0.05$)**.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız ve literatürden elde ettiğimiz veriler tıkanma sarılığı olan olgularda belirli derecede renal iskemik hasarın olduğunu göstermektedir. Bununla beraber bu hastalara yapılacak laparoskopik girişimler bu hasarı arttırmaktadır. Konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle renal hasarın her zaman belirlenemediği ve renal hasarın önceden tespiti ile öngörülecek organ yetmezliğinin önlenmesi ihtiyacı bir çok çalışmacıyı bu durumun aydınlatılmasında kullanılabilecek daha spesifik parametreleri aramaya teşvik etmiştir. Biz de bu çalışmada tıkanma sarılığı oluşturulan modelde pnömoperitoneumun renal fonksiyonlar üzerine olan etkisini yeni belirteçler kullanarak göstermeyi hedefledik. Pnömoperitoneumun yalnız başına erken dönemde renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olmadığı fakat tıkanma sarılığının tek başına olumsuz etkiler oluşturduğu saptandı. Ayrıca tıkanma sarılığı ile pnömoperitoneumun birlikteğinin renal fonksiyonlar üzerine daha fazla olumsuz etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın ileride yapılacak klinik çalışmalara ışık tutacağı ve temel oluşturacağını düşünmekteyiz.

7 KAYNAKLAR

1. Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. Surg Endosc 2007 21:152–160

2. Dunn MD, McDougall EM. Renal physiology. Laparoscopic considerations. Urol Clin North Am 2000 27(4):609–614

3. Baxter JN, O'Dwyer PJ. Pathophysiology of laparoscopy. Br J Surg 1995;82:1-2

4. Khoury W, Jakowlev K, Fein A, Orenstein H, Nakache R, Weinbroum AA. Renal Apoptosis Following Carbon Dioxide Pneumoperitoneum in a Rat Model. J Urol. 2008 Oct;180(4):1554-8.

5. Basedovsky HO, Del Rey A, Klusman I, Frukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. J Steroid Biochem Mol Biol 1991;40:613-618

6. Gaillard RC. Neuroendocrine-immune system interaction: the immune-hypothalamopituitary-adrenal axis. Trends Endocrinol Metab 1994;5:303-309

7. Putensen GH, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. Anesthesiology 1992;77(4):675-680

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

9. Schäfer M, Krähenbqhl L. Effect of laparoscopy on intra-abdominal blood flow. Surgery 2001;129 (4):385 - 9.

10. Gomez Dammeier BH, Karanik E, Glüer S, Jesch NK, Kübler J,Latta K. et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study J Pediatr Surg 2005 Sep;40(9):1454-8.

11. Junghans T, Böhm B, Gründel K, Schwenk W, Müller JM. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions, and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow? Surgery 1997;121(2):206-11

12. Windberger U, Siegl H, Woisetschlager R, Schrenk P, Podesser B, Losert U. Hemodynamic changes during prolonged laparoscopic surgery. Eur Surg Res 1994; 26:1 -9

13. Lee BR, Cadeddu JA, Molnar-Nadasdy G, Enriquez D, Nadasdy T, Kavoussi LR et al. Chronic effect of pneumoperitoneum on renal histology. J Endourol 1999;13(4):279- 82

14. Razvi HA, Fields D, Vargas JC, Vaughan ED Jr, Vukasin A, Sosa RE. Direct parenchymal compression to 15 mmHg produces oliguria (abstract). J Urol 1995; 153:514

15. Dolgor B, Kitano S, Yoshida T, Bandoh T, Ninomiya K, Matsumoto T. Vasopressin antagonist improves renal function in a rat model of pneumoperitoneum. J Surg Res 1998; 79:109 -14.

16. Hamilton BD, Chow GK, Inman SR, Stowe NT, Winfield HN. Increased intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum stimulates endothelin release in a canine model. J Endourol 1998;12(2):193- 7

17. Rege RV. Adverse effects of biliary obstruction: implications for treatment of patients with obstructive jaundice. AJR 1995;164:287.

18. Dawson JL. The incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice. Br J Surg 1965;52:663.

19. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Davies GC. Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. Br J Surg 1984;71:234.

20. Fogarty BJ, Parks RW, Rownalds BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. Br J Surg 1995; 82:877–884.

21. Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, Bosco C, Thielemann L. Renal Effects of Experimental Obstructive Jaundice: Morphological and Functional AssessmentArchives of Medical Research 30 (1999) 275–285

22. Joris JL. Anesthetic Management of Laparoscopy. In: Miller RD (ed) Anesthesia. Sixth edition, churcill. Livingstone, New York, 2005; pp. 2285-2306

23. Lau WY, Leow CK, Li AKC. History of endoscopic and laparoscopic surgery. World J Surg 1997; 21:444-453

24. Avcı C, Avtan L. Videoskopic cerrahi- genel bilgiler. Avcı C, Avtan L (editör). Videoskopik Cerrahi- Temel ve İleri Teknikler. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. s.3-136

25. Valdivieso E, Saenz R, Cladio N. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: putting together minimal invasive techniques for a new era. Gast Endosc 2007; 66: 340-342

26. Hatzinger M, Häcker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. Urologe A 2006; 45:1184-1186

27. Zollikofer R. Zur Laparaskopie. Schweiz Med Wochenschr 1924; 54:264

28. Stellato TA. History of laparoscopic surgery. Surg Clin North Am. 1992 Oct;72(5):997-1002. Laparoscopic general surgery--past, present, and future. Surgery. 1993 Jan;113(1):1-3.

29. Hatzinger M, Badawi JK, Häcker A, Langbein S, Honeck P, Alken P. Georg Kelling (1866-1945): the man who introduced modern laparoscopy into medicine Urologe A. 2006 Jul;45(7):868-71.

30. Clarke HC. History of endoscopic and laparoscopic surgery. World J Surg 2001 Jul;25(7):967-8.

31. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). JSLS 1999;3:163-167

32. Berci G, Morgenstern L. Laparoscopic management of common bile duct stones. A multi-institutional SAGES study. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Surg Endosc 1994;8:1168-74.

33. Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: Endoscopic haemostasis, laparoscopic appendectomy and the Semm's impact on the "laparoscopic revolution". JSLS 1998;2:309-313

34. Al-Taan OS, Stephenson JA, Briggs C, Pollard C, Metcalfe MS, Dennison AR. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospectS. HPB 2010 12(4):239-43. Review

35. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Surg Endosc. 1994;8(5):408-410

36. Byron JW, Markenson G, et al: A randomised comparison of Veress needle and direct insertion for laparoscopy. Surg Gynecol Obstet 177:259-1993.

37. Fletcher DR: Laparoscopic access, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): Endosurgery. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 189.

38. Hanney RM, Alle KM, Cregan PC: Major vascular injury and laparoscopy. Aust N Z J Surg 65:533, 1995.

39. Catarci M, Carlini M, Gentileschi P, Santoto E: Major and minor injuries during the creation of pneumoperitoneum. A multicenter study on 12, 919 cases. Surg Endosc 15:566, 2001.

40-Fielding GA. Laparoscopic cholecystectomy. Aust NZJ Surg. 1992 Mar;62(3):181-7.

41. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S,Darcy MD, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 1991;146:278-82

42. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. J Gastrointest Surg 2009;13:1009-16

43. Avtan L, Özmen V. Pnöperitoneum. Avcı C, Avtan L, editörler, Videoskopik Cerrahi. Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. p: 81-95

44. Erkan M, Tekant Y. Laparoskopik Cerrahi. Sayek İ, editör. Temal Cerrahi 3. baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2004. s. 1651-1672

45. Eichel L, McDougall E, Clayman R. Basics of Laparoscopy. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007;171-220

46. Leighton TA, Liu SY, Bongard PS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. Surgery 1993; 113: 527-531

47. Bongard PS, Pianium NA, Leighton TA, et al. Helium insufflation for laparoscopic operation. Surg Gynecol Obstet 1993; 177:140-146

48. Richardson WS, Trus TL, Heter JG. Laparoscopic Surgery. In: Carol EH, Conner S, editors. The Surgical Clinics of North America. W. B. Sounders Company. 1996. p. 437-644

49.Acar C, Toktaş C. Laparoskopik Cerrahinin Temel Fizyolojik Etkileri Pamukkale Üniversitesi Turk Urol Sem 2010; 1: 119-25

50. Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1999;13:376-81.

51. Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K. Makuuchi M. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. Surg Endosc 1994;8:759-61.

52. Rasmussen JP, Dauchot PJ, DePalma RG, Sorensen B, Regula G, Anton AH, et al. Cardiac function and hypercarbia. Arch Surg 1978;113:1196-200

53. Weyland W, Crozier TA, Brauer A, Georgius P, Weyland A, Neufang T, et al. Specifics of anesthesiology in the operative phase of laparoscopic surgery. Zentralbl Chir 1993;118:582-7.

54. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. J Clin Anesth 2001;13:361-5.

55. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 1975;42:281-7.

56. Prentice JA, Martin J. The Trendelenburg position: anesthesiologic considerations. Philadelphia: WB Saunders, 1987; 45.

57. Calley MP, Soper NJ: Physiology of the pneumoperitoneum, in Hunter don/Philadelphia: Bailliere Tindall, 1993, p 757.

58. Ho HS, Gunter RA, et al: Intraperitoneal carbon dioxide insufflation and cardiopulmonary functions. Arch Surg 127:928, 1992.

59. Wittgen CM, Andrus CH, et al: Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 126:997, 1991.

60.Vittimberga FJ, Jr., Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. Ann Surg 1998;227:326-34.

61. Chekan EG, Pappas TN: Minimally Invasive Surgery. In: Townsend CM Jr, editor. Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc; 2001: p. 292-310

62. Cullen DJ, Eger EI: Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. Anesthesiol 41:345, 1974.

63. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR et al (1998). Prevention of venous thromboembolism. Chest 114:531S-560S.

64. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy R, Ivancovich AD (1987). Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thromboelastography. Anesth Analg 66:856-863.

65. Murphy W, Davies M, Eduardo A (1993). The haemostatic responce to surgery and travma. Br J Anaesth 70:205-213.

66. Begos DG, Modlin IM (1994).laparoscopic cholecystectomy: from gimmick to gold standart. J Clin Gastroenterol 19:325-330.

67. Jorgensen JO, Nanel K, Lalak NJ, Hunt DR, North L, Morris DL (1993). Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. Br Med J 306:518-519.

68. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 1995; 221, 4: 372-380

69. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, et al. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. Anesth Analg. 1997;85:886–891.

70. Schafer M, Sagesser H, Reichen J, et al. Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. Surg Endosc. 2001;15:1197–1201.

71. Demyttenaere SV, Feldman LS, Bergman S, Gholoum S, Moriello C, Unikowsky B et al. Does aggressive hydration reverse the effects of pneumoperitoneum on renal perfusion? Surg Endosc 2: 274–280, 2006.

72. Chiu AW, Azadzoi KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. J Endourol 8: 99–103, 1994.

73. Ho HS, Saunders CJ, Gunther RA, Wolfe BM**.** Effector of hemodynamics during laparoscopy: CO_2 absorption or intra-abdominal pressure? J Surg Res 59: 497–503, 1995.

74. Zacherl J, Thein E, Stangl M, Feussner H, Bock S, Mittlbock M et al. The influence of periarterial papaverine application on intraoperative renal function and blood flow during laparoscopic donor nephrectomy in a pig model. Surg Endosc 17:1231–1236, 2003.

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

76. Richards WO, Scovill W, Shin B, et al. Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. Ann Surg 1983; 197:183.

77. Ambrose JA, Onders RP, Stowe NT, Simonson MS, Robinson AV, Wilhelm S et al. Pneumoperitoneum upregulates preproendothelin-1 messenger RNA. Surg Endosc 15: 183–188, 2001. 13.

78. Gudmundsson FF, Viste A, Myking OL, Bostad L, Grong K, Svanes K. Role of angiotensin II under prolonged increased intraabdominal pressure (IAP) in pigs. Surg Endosc 17: 1092–1097, 2003.

79. Chang DT, Kirsch AJ, Sawczuk IS. Oliguria during laparoscopic surgery. J Endourol 1994;8(5):349 – 52.

80. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, et al. Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass. J Am Coll Surg 2002;195(4):476- 83.

81. Lindberg F, Bergqvist D, Bjorck M. Rasmussen: renal hemodynamics during carbon dioxide pneumoperitoneum. Surg Endosc 2002;11:S0930- S2794.

82. McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, et al. The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. J Am Coll Surg 1996;182:317- 28

83. Fung LCT, Steckler RE, Khoury AE, et al. Intrarenal resistive index correlates with renal pelvis pressure. J Urol 1994;152:607-11

84. Schachtrupp A, Toens Ch, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. J Surg Res 2002;106(1):37 – 45.

85. Lindberg F, Bergqvist D, Bjorck M. Rasmussen: renal hemodynamics during carbon dioxide pneumoperitoneum. Surg Endosc 2002;11:S0930- S2794.

86. Sassa N, Hattori R, Yamamoto T, Kato M, Komatsu T, Matsukawa Y et al. Direct visualization of renal hemodynamics affected by carbon dioxide-induced pneumoperitoneum. Urology 2009 Feb;73(2):311-5

87. Price HL: Effects of carbon dioxide on the cardiovascular system. Anesthesiology 1960; 21**:** 652.

88. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, et al. The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. J Am Coll Surg. 1995;181:397–406.

89. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury Pediatr Nephrol (2008) 23:2151–2157

90. Schmitt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li J-Y, Paragas N, Nicholas T et al(2005). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. Curr Opin Nephrol Hypertens 15:442–449

91. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. J Hypertens 1999; 17: 309-17.

92. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2004) Defining acute renal failure: physiological principles. Intensive Care Med 30:33–37

93. Grubb A, Löfberg H (May 1982). "Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in adenohypophysis" Proc. Natl. Acad. Sci. 79 (9): 3024–3027.

94. Butler EA, Flynn FV. The occurence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. J Clin Pathol. 1961 Mar;14:172-8

95. Butler EA, Flynn FV, Harris H, Robson EB**.** The laboratory diagnosis of macroglobulinaemia, with special reference to starch-gel electrophoresis**.** Lancet. 1961 Aug 5;2(7197):289-93.

96. Butler EA, Flynn FV**,** Harris H, Robson EB A study of urine proteins by two-dimensional electrophoresis with special reference to the proteinuria of renal tubular disorders. Clin Chim Acta. 1962 Jan;7:34-41.

97. Kyshe-Andersen J.S, Schimidt L, Nordin G, Andersson B, Nillson-Ehle P, Lindostrom V et al: Serum cystatin C, determined by a rapid, auotomated particleenhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular fitration rate. Clin Chem 1994;40:1921-6

98. Löfberg H, Grubb AO (November 1979). "Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system". Scand. J. Clin. Lab. Invest. 39 (7): 619–626.

99. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H (1985). "Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate". Acta Med Scand 218 (5): 499–503

100. Simonsen O, Grubb A, Thysell H (April 1985). "The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate "Scand. J. Clin. Lab. Invest. 45 (2): 97–101.

101. Tanaka A, Suemaru K, Araki H.. A new approach for evaluating renal function and its practical application. J Pharmacol Sci 2007 Sep;105(1):1-5.

102. Mussab M, Ruzzante N, varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle enhanced immunonepHolemetric assay for the routanary measurement of human cystatin C. Clin Chem Lab Med 1998;36:859-65

103. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int.1995;47:312-8

104. Nilson-Ehle P, Grubb A: New Markers for the determination of GFR : Iohexol clearence and cystatin C serum concentration. Kidney Int. Suppl. 1994;47:17-3

105. Foster DW. Daibetes Mellitus. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 1994;s:1979-2000

106. Randers E, Krue S, Erlandsen E.J, et al. serum cystatin C as an endogen marker of renal functions– a rewiew. Clin Chem Lab Med 1999;37:389-395

107. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR–history, indications, and future research. Clin Biochem. 2005;38:1–8.

108. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem. 2002;48:699–707.

109. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol. 1976;31:155–163

110. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2002;40:221–226.

111. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. Clin Chem. 2001;47: 2055–2059.

112. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. Scand J Clin Lab Invest. 1995; 55:617–623.

113. Bfkenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. Clin Chem. 2002; 48: 1123–1126.

114. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int. 2003; 63: 1944–1947.

115. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem. 2007; 53: 480–488

116**.** Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2003;26: 895–899.

117. Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Oct;23 Suppl 3:70-2. Review.

118. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. Genomics 1997;45:17–23.

119. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. Mol Cell 2002;10:1033–1043.

120. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2007;18:407–413. Comprehensive review of the functional roles of NGAL.

121. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. Nature 2004;432:917–921.

122. Berger T, Togawa A, Duncan GS, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:1834–1839.

123. O'Neill PA, Wait RB, Kahng KU. Obstructive jaundice and renal failure in the rat: the role of renal prostaglandins and the renin angiotensin system. Surgery 1990;108:356.

124. Xu S, Venge P (2000) Lipocalins as biochemical markers of disease. Biochim Biophys Acta 482:298–307

125. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury Biomark Med. 2010 Apr;4(2):265-80. Review.

126. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P (2003) Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. Kidney Int 63:1714–1724

127. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology 105:485–491

128. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. Mol Cell 2002;10:1045–1056.

129. Yang J, Blum A, Novak T, Levinson R, Lai E, Barasch J. An epithelial precursor is regulated by the ureteric bud and by the renal stroma. Dev Biol 2002;246:296–310.

130. Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. Am J Surg 1981; 141: 66.

131. Dawson JL. Post-operative renal function in obstructive jaundice: effect of mannitol diuresis. BMJ 1965;1:82

132. Baum M, Stirlin GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. B M J 1969; 2: 229.

133. Bailey ME. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. Br J Surg 1976;63:774.

134. Dawiskiba J. The role of endotoxaemia in the development of renal disorders in experimental obstructive jaundice in rats. HPB Surg 1996;10:7.

135. Tanaka N, Ryden S, Bergqvist L, Christensen P, Bengmark S. Reticulo-endothelial function in rats with obstructive jaundice. Br J Surg 1985;72:946.

136. Green J, Beyar R, Sideman S, Mordechovitz D, Better OS. The "jaundiced heart": a possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. Surgery 1986;100:14.

137. Parola M, Leonarduzzi G, Robino G, et al. On the role of lipid peroxidation in the pathogenesis of liver demage induced by long-standing cholestasis. Free Radical Biol Med. 1996; 20:351–359.

138. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. J Am Societ Nephrolog 1995;5:1853–1871.

139. Alon U, Berant M, Mordechovitz D, et al. Effect of isolated cholaemia on systemic haemodynamics and kidney function in conscious dogs. Clin Sci 1982; 63:59–64.

140. Martinez-Rodenas F, Oms LM, Carulla X, et al. Measurement of body water compartments after ligation of the common bile duct in the rabbit. Br J Surg 1989; 76:461–464.

141. Uemura M, Tsujii T, Fukui H, Kita K, Takaya A, Tsukamoto N et al. Urinary prostaglandins and renal function in chronic liver diseases. Scand J Gastroenterol 1986;21:75.

142. Poo JL, Estanes A, Pedraza-Chaverri J, Cruz C, Pérez C, Huberman A et al. Chronology of portal hypertension, decreased sodium excretion, and activation of the renin-angiotensin system in experimental biliary cirrhosis. Rev Invest Clin 1997;49:15

143. Martínez-Ródenas F, Pereira JA, Jiménez W, Gubern JM, Sitges-Serra A. Circulating bile is the main factor responsible for atrial natriuretic peptide release in experimental obstructive jaundice. Br J Surg 1998;85:480

144. Inan M, Sayek I, Tel BC, Sahin-Erdemli I. Role of endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. Br J Surg 1997;84:943.

145. Kramer HJ. Impaired renal function in obstructive jaundice: roles of the thromboxane and endothelin systems. Nephron 1997;77

146. Kramer HJ, Schwarting K, Backer A, Meyer-Lehnert H. Renal endothelin system in obstructive jaundice: its role in impaired renal function of bile-duct ligated rats. Clin Sci Colch 1997;92:579.)

147. Gallardo-Valverde JM, Padillo-Ruiz FJ, Rodríguez-Quiros M, Gómez-Alvarez M, Naranjo-Rodríguez A, Martín-Malo A et al. Evaluation of body fluid compartments and their relationship with water-electrolyte changes in obstructive jaundice. Gastroenterol Hepatol 1998;21:1.

148. Clements W, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. Gut 1996;39:587

149. Ding JW, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S: The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats.Eur Surg Res 1993;25:11-19.

150. Şare M, Demirkiran AE, Tastekin N, Durmaz B. Effects of Laparoscopic Models on Anaerobic Bacterial Growth with Bacteroides fragilis in Experimentally Induced Peritonitis J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003 Jun;13(3):175-9.

151. Vane DW, Redlich P, Weber T, Leapman S, Sıddıqui AR, Grosfeld JL: Impaired immune function in obstructive jaundice. J Surg Res 1988;45:287-293

152. Ding JW, Andersson R, Norgren L, Stenram U, Bengmark S: The influence of biliary obstruction and sepsis on Reticuloendothelial function in rats. Eur J Surg 1992;158:157-164.

153. Burkers, R.L, Sherrod, A.E: Serum beta - 2 microglobulin levels in homosexual men with AIDS and persistent, generalized lympadenopathy. Cancer 57: 2190 (1986).

154. Thompson RLE, Hoper M, Diamond T, Rowlans BJ. Development and reversibility of T lymphocyte dysfunction in experimental obstructive jaundice. Br J Surg 1990;77:1229-32.

155. Ball SK, Grogan JB, Collier JB, Scott-Conner CEH. Bacterial phagocytosis in obstructive jaundice. Am Surg 1991;57:67-72.

156. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD: The gut : A central organ after surgical stress.Surgery 1988; 917-922.

157. Saba TM: Physiology and pathophysiology of the reticuloendothelial system. Arch İntern Med. 1970; 126:1031-1032.

158. Rogers DE: Host mechanisms hich act to remove bacteria from the blood stream. Bacteriol Rew 1960;24:50-66.43

159. Kadıoğlu MB. Tıkanma sarılığı oluşturulan modelde ursodeoksikolik asit ve glutamin'in bakteriyel translokasyon, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer histopatolojisine olan etkileri. Uzmanlık tezi. İstanbul: Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005

160. Goldberg DM (1980). "Structural, functional and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase". Crit Rev Clin Lab Sci 12 (1): 1–58.

161. Meister A (August 1974). "The gamma-glutamyl cycle. Diseases associated with specific enzyme deficiencies". Ann. Intern. Med. 81 (2): 247–53.

162. Raulf M, Stüning M, König W (May 1985). "Metabolism of leukotrienes by L-gamma-glutamyl-transpeptidase and dipeptidase from human polymorphonuclear granulocytes". Immunology 55 (1): 135–47.

163. Batman F,Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996;cilt 2:1205

164. Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic hepatobiliary and pancreatic surgery: an overview J Hepatobiliary Pancreat. Surg 2002;9(6):710-22.

165. Fitzgibbons RJ Jr, Gardner GC. Laparoscopic surgery and the common bile duct. World J Surg. 2001 Oct;25(10):1317-24.

166. Akbulut G, Polat C, Aktepe F, Yilmaz S, Kahraman A, Serteser M et al. The oxidative effect of prolonged CO_2 pneumoperitoneum on renal tissue of rats. Surg Endosc. 2004 Sep;18(9):1384-8

167. Bishara B, Karram T, Khatib S, Ramadan R, Schwartz H, Hoffman A et al. Impact of pneumoperitoneum on renal perfusion and excretory function: beneficial effects of nitroglycerine. 2009 Mar;23(3):568-76

168. Williams RD, Elliot DW, Zollinger RM. The effect of hypotension in obstructive jaundice. Arch Surg 1960; 81: 334-340.

169. Gillett DJ. The effect of obstructive jaundice on the blood volume in rats. J Surg Res 1971; 11: 447-449.

170. Naranjo A, Cruz A, Lopez P, Chicano M, Martin-Malo A, Sitges-Serra A et al. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. J Gastrointestin Liver Dis. 2011 Jun;20(2):161-7

171. Song S, Meyer M, Türk TR, Wilde B, Feldkamp T, Assert R et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine. Nephrol Dial Transplant 2009 Apr;24(4):1157-61.

172. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr. 2011 Apr;23(2):194-200. Review

173. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. Blood Purif. 2009;28(3):165-74.

174. Bostanci EB, Yol S, Teke Z, Kayaalp C, Sakaogulları Z, Ozel Turkcu U et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on hepatic function in obstructive jaundice: an experimental study in a rat model.Langenbecks Arch Surg. 2010 Aug;395(6):667-76.

8 ÖZET

Amaç: Laparoskopik yaklaşımlar cerrahinin her alanında giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlamıştır. Pnömoperitoneum ve tıkanma sarılığının çeşitli organ sistemleri üzerindeki farklı etkileri bildirilmiştir. Fakat tıkanma sarılığı zemininde pnömoperitoneuma sekonder oluşan renal fonksiyon bozuklukları konusunda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; tıkanma sarılığı modelinde gerçekleştirilen pnömoperitoneumun renal fonksiyonlar üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 350-400 gram ağırlığında 48 erkek Wistar Albino rat her grupta 6 rat olacak şekilde 8 gruba ayrıldı: Grup 1 sham grubu; grup 2,3 ve 4 sırasıyla 5-10 ve 15 mmHg pnömoperitoneum grubu; grup 5, tıkanma sarılığı grubu; grup 6,7 ve 8 tıkanma sarılığı ile birlikte sırası ile 5-10 ve 15 mmHg pnömoperitoneum uygulanan grup. Pnömoperitoneum minilaparotomiden yerleştirilen Veres iğnesi yardımıyla 60 dakika uygulandı. Tıkanma sarılığı ise ortak safra kanalı bağlanıp kesilerek oluşturuldu. Örneklerden standart biyokimyasal parametrelerin yanında renal fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla cystatin-C ve NGAL çalışıldı.

Sonuçlar: Renal fonksiyonu gösteren standart biyokimyasal değerler açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Buna karşın NGAL'ın tıkanma sarılığı uygulanan gruplarda yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Pnömoperitoneum basıncı NGAL değerlerinde belirgin değişiklik oluşturmamıştır. Cystatin-C değerlerinde tıkanma sarılığı oluşturulan ve beraberinde 10 ve 15 mmHg pnömoperitoneum uygulanan gruplarda sadece

pnömoperitoneum uygulanan gruplara göre anlamlı olarak artış bulundu ($p<0.05$).

Yorum: NGAL ve cystatin-C konvansiyonel renal fonksiyon testleri normal iken erken dönemde renal hasarı göstermede etkin olarak bulunmuştur. Tıkanma sarılığı tarafından potansiyalize edilen renal hasar pnömoperitoneum ile birlikte daha belirgin hale gelmiştir. Tıkanma sarılıklı hastaların laparoskopik girişimler sırasında renal hasarın gelişimi açısından yüksek risk grubu oldukları göz önünde bulundurulmalı ve uygun önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Tıkanma sarılığı, Pnömoperitoneum, Renal fonksiyonlar

9 SUMMARY

Background and aims: Laparoscopic approaches are being applied in all areas of surgery with an increasing frequency. Different effects of pneumoperitoneum and obstructive jaundice on many organ systems has been reported. Both pneumoperitoneum and obstructive jaundice impair the renal function, but the combined insult has not been previously examined. In this study, we aimed to investigate the effects of carbon dioxide (CO_2) pneumoperitoneum on renal function in a rat model of obstructive jaundice.

Methods: Forty-eight male Wistar-Albino rats weighing 350 to 400g were divided into eight groups including 6 rats in each group: group 1; sham-operated group, in group 2,3 and 4 a 5-10-15 mmHg CO_2 pneumoperitoneum was induced respectively, group 5; obstructive jaundice group, group 6,7 and 8 obstructive jaundice with 5-10 and 15 mmHg pneumoperitoneum was induced respectively. CO2 pneumoperitoneum was provided by Veress needle, maintained for 60 min. Common bile duct was ligated and divided in the obstructive jaundice groups. After 2 days, a 5-10-15 mmHg pneumoperitoneum was induced by minilaparotomy with a Veress needle in group 6-7 and 8, maintained for 60 min. Blood samples were drawn for the measurement of standart biochemical accounts, cystatin-C and NGAL for the assessment of renal functions.

Results: There were no statistically significant differences between the all groups with regard to standart biochemical accounts for renal functions including BUN and creatinin ($p>0.05$). Furthermore NGAL values are high in obstructive jaundice groups and there were statistically significant differences between other

groups ($p<0.05$). The obstructive jaundice with 10 and 15 mmHg pneumoperitoneum group cystatin-C values are high comparison with the same pressure of only pneumoperitoneum group. There were statistically significant differences between these groups ($p<0.05$).

Conclusions: Conventional renal function tests were normal while NGAL and cystatin-C was found to be effective in showing an early stage of renal injury. Renal injury became more apperent with obstructive jaundice potentiated by the pneumoperitoneum. Consideration and appropriate mesaures should be taken for the development of renal injury in patients with obstructive jaundice during pneumoperitoneum.

Keywords: Obstructive jaundice, Pneumoperitoneum, Renal functions

10 EKLER

10.1 Tablo ve Grafik Listesi:

Tablo-1 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Üre Değerlerinin Karşılaştırmaları 31

Tablo-2 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırmaları 31

Tablo-3 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Total Bilirubin Değerlerinin Karşılaştırmaları 32

Tablo-4 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Direkt Bilirubin Değerlerinin Karşılaştırmaları 32

Tablo-5 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların AST Değerlerinin Karşılaştırmaları 32

Tablo-6 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların ALT Değerlerinin Karşılaştırmaları 33

Tablo-7 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların GGT Değerlerinin Karşılaştırmaları 33

Tablo-8 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların ALP Değerlerinin Karşılaştırmaları 33

Tablo-9 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların Cystatin-C Değerlerinin Karşılaştırmaları 34

Tablo-10 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulmayan Grupların NGAL Değerlerinin Karşılaştırmaları 34
Tablo-11 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Üre Değerlerinin Karşılaştırmaları 34
Tablo-12 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Kreatinin Değerlerinin Karşılaştırmaları 35
Tablo-13 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Total Bilirubin Değerlerinin Karşılaştırmaları 35
Tablo-14 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Direkt Bilirubin Değerlerinin Karşılaştırmaları 35
Tablo-15 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların AST Değerlerinin Karşılaştırmaları 36
Tablo-16 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların ALT Değerlerinin Karşılaştırmaları 36
Tablo-17 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların GGT Değerlerinin Karşılaştırmaları 36
Tablo-18 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların ALP Değerlerinin Karşılaştırmaları 37
Tablo-19 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların Cystatin-C Değerlerinin Karşılaştırmaları 37
Tablo-20 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların NGAL Değerlerinin Karşılaştırmaları 37

Tablo-21 : Grup 1 ve 5'in Standart Biyokimyasal Parametre Değerlerinin Karşılaştırması 39

Tablo-22 : Grup 2 ve 6'nın Standart Biyokimyasal Parametre Değerlerinin Karşılaştırması 39

Tablo-23 : Grup 3 ve 7'nin Standart Biyokimyasal Parametre Değerlerinin Karşılaştırması 40

Tablo-24 : Grup 4 ve 8'in Standart Biyokimyasal Parametre Değerlerinin Karşılaştırması 41

Tablo-25 : Grupların Cystatin-C ve NGAL Değerlerinin Karşılaştırılması 41

Grafik 1 : Tıkanma Sarılığı Oluşturulan Grupların NGAL Değerlerinin Karşılaştırması 38

Grafik 2 : Grupların Cystatin-C Değerlerinin Karşılaştırmaları 42

Grafik 3 : Grupların NGAL Değerlerinin Karşılaştırmaları 43

10.2 Resim Listesi:

Resim 1 : Pnömoperitonyum için kullanılan elektronik insuflatör 26

Resim 2 : Veress iğnesi ile pnömoperitonyum uygulaması 26

Resim 3 : Koledoğun izole edilmesi 27

Resim 4 : Koledoğun bağlanması 27

Resim 5 : Tıkanma sarılığı oluşturulan grupta pnömoperitonyum uygulaması 28

11 ÖZGEÇMİŞ

Adı: Merter

Soyadı: GÜLEN

Dogum Yeri ve Tarihi: Ankara, 06.07.1981

Egitimi:

2006-2011 Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi, Ankara
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

1998-2005 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

1987-1998 TED Ankara Koleji, Ankara

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri:

Tekin M, Akin M, Kurukahvecioglu O, Tezcaner T, Gulen M, Anadol AZ et al**.** The value of breast ductoscopy in radiologically negative spontaneous/persistent nipple discharge. Breast J. 2009 Jul-Aug;15(4):329-32.

Atak M, Gulen M, Sare M. Perioperatif glisemik kontrol ve cerrahi infeksiyon. İnsizyon ve İnfeksiyon 2010;2:54-58