

DeneySEL laparaskopi modelinde pnömoperitonyuma bağlı akciğer hasarını önlemede magnezyumun etkisi

The preventive effect of magnesium sulfate on lung injury due to pneumoperitoneum in experimental laparoscopic model

Fatih Yörük¹, Şükran Geze², Mustafa Tusat³, Ahmet Menteşe⁴, Esin Yuluğ⁵, Emre Beyaztaş², Ahmet Alver⁴

¹Sivas Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sivas

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Trabzon

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Cerrahi AD, Trabzon

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Trabzon

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Trabzon

Yazışma adresi: Şükran Geze, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 61080, Trabzon Tel : +90 462 3775906, Fax: +90

462 3252270 E-mail: drgezses@yahoo.com

Özet

Amaç: Laparaskopi açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olduğu düşünülmesine rağmen oluşturulan pnömoperitonyuma (PP) bağlı gelişen intraabdominal basınç (İAB) artışlarının özellikle abdominal organlarda hipoperfüzyona neden olabileceği gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Biz çalışmamızda deneysel laparoskopik modelde pnömoperitonyum sonrası oluşan akciğer hasarını önlemede MgSO₄'ün etkisini ventile ettiğimiz ratlarda araştırdık.

Materyal ve metod: Deneysel hayvanları olan 18 Sprague-Dawley tipi dişi rat (ağırlıkları 240-280 gr) 3 gruba ayrıldı. Grup I (n=6): Ratlar sadece ventile edildi, pnömoperitonyum oluşturulmadı. Grup II (n=6): 12 mmHg basınç altında 60 dakika pnömoperitonyum oluşturuldu, Grup III (n=6): 12mmHg basınç ile 60 dakika PP maruz bırakıldı ve PP dan 30 dakika önce IP olarak 90 mg/kg dan MgSO₄ verildi. Grup II ve III'den 60 dakika pnömoperitonyum ardından karın söndürüldükten 30 dakika sonra Grup I den ise 90 dakika ventile edildikten sonra kan ve akciğer doku örnekleri alındı. Plazmada iskemi modifiye albumin, malondealdehit düzeyi ölçüldü. Akciğer dokusu histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Plazmada çalışılan IMA düzeyleri Grup II' de diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. MgSO₄ verilen Grup III'de ise plazma IMA seviyelerinin pnömoperitonyum grubuna göre anlamlı ölçüde düştüğü bulundu. Histopatolojik incelemede Grup II' de iskemi reperfüzyon hasarına bağlı önemli değişiklikler gözlemlendi. Pnömooperitonyum grubuna ait preparatlarda yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveolar ödem mevcut idi. Peribronşial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ayrıca alveolar yapıda belirgin dejenerasyon mevcut idi. Magnezyum sülfat grubuna ait doku kesitleri içeren preparatlarda ise alveolar hemoraji pnömoperitonyum grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştı. Alveolar yapı normale yakın görünümde idi. Vasküler konjesyon orta düzeyde izlendi, pnömoperitonyum grubunda görülen alveolar ödem ise izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda ratlarda pnömoperitonyum sonrası gelişen iskemi reperfüzyona bağlı, akciğerde hasar oluştuğunu akciğerin histopatolojik incelenmesi ve oksidatif hasar belirteci olarak plazma IMA artışı ile tespit ettik. Sonuç olarak pnömoperitonyum nedeniyle gelişen akciğer hasarında MgSO₄ verilmesinin iskemi reperfüzyona bağlı gelişen akciğer hasarını önlemede etkilerinin olabileceğini gösterdik.

Anahtar kelimeler: Pnömooperitonyum, akciğer hasarı, magnezyum

Abstract

Background: Although laparoscopy was regarded as a minimally invasive technique compared to open surgery, experimental and clinical studies in recent years have revealed that rises in intra-abdominal pressure (IAP) in association with degree of pneumoperitoneum (PP) established may lead to hypoperfusion, particularly in the

abdominal organs. Our purpose in this study was to investigate the effect of MgSO₄ in preventing pulmonary injury after PP.

Methods: Eighteen female Sprague-Dawley rats (weight 240-280 g) were divided into three groups. In Group I (n=6), rats were ventilated only, and no PP was established. In Group II (n=6), PP was established for 60 min under 12 mmHg pressure, while in Group III (n=6) 90 mg/kg MgSO₄ was administered IP 30 min before 60-min PP at 12 mmHg. Blood and lung specimens from groups 2 and 3 were taken 30 min after abdominal desufflation following 60-min PP, and from Group 1 after 90-min ventilation. Plasma ischemia modified albumin (IMA) was measured. Lung tissue was examined histopathologically.

Results: Plasma IMA levels were significantly higher in Group II compared to the other groups. Plasma IMA levels in Group III, administered MgSO₄, decreased significantly compared to the PP group. Various significant reperfusion injury-related changes were observed at histopathological examination in Group II. Widespread inter- and intra-alveolar hemorrhage, vascular congestion and alveolar edema were present in the PP group (Group II) preparates. Peribronchial inflammatory cell infiltration and pronounced degeneration in alveolar architecture were observed. Alveolar hemorrhage was significantly lower in the preparates containing tissue sections from the magnesium sulfate group (Group III) compared to the PP group. Alveolar architecture was close to normal. Vascular congestion was moderate, and the alveolar edema seen in the PP group was not observed.

Conclusion: We determined that IR-related injury developing after PP causes injury in the lung in ventilated rats. IMA levels were significantly decreased in histopathological examination of lung tissue and in plasma. In conclusion the administration of MgSO₄ in pulmonary injury arising due to PP may have important effects in reducing IR injury.

Key words: Pneumoperitoneum, lung injury, magnesium

Giriş

Laparoskopik yöntemler her geçen gün klinik pratiğimizde daha geniş yer bulmakta, endikasyon alanları artmaktadır. Minimal invaziv oluşları, olumlu kozmetik sonuçları ve erken taburcu avantajları ile tercih edilen bu prosedür laparaskopi için oluşturulan pnömooperitonyumun (PP) derecesine bağlı komplikasyonlara neden olabilir. PP a bağlı intraabdominal basınç (İAB) artışlarının özellikle abdominal organların hipoperfüzyonuna neden olabildiği gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (1-3). PP esnasında oluşan bu hipoperfüzyon karın içi organlarda iskemiyeye yol açar. Takiben PP abdominal desuflasyon ile sona erdirilmesi sonucu iskemik kalmış olan organlarda reperfüzyon sağlanır. Sonuçta laparoskopik girişimler organ ve dokularda iskemiyereperfüzyon (IR) yaralanması modeline neden olabilmektedir. IR'na bağlı hasar intraabdominal organların yanı sıra akciğer gibi uzak organ hasarına da neden olabilir (2, 4, 5). Bu IR'na bağlı gelişen hasarı önlemek için çalışmalar yapılmış, özellikle antioksidanların etkisi araştırılmıştır. Biz çalışmamızda MgSO₄'ın IR bağlı gelişen oksidatif hasarı önlemede etkisini inceledik. MgSO₄; antiaritmik, antioksidan, antiagregan, antikonvülzan, vazodilatör ve bronkodilatör özelliğe sahiptir. Ayrıca Mgso₄'ın iskemiyereperfüzyon hasarını önleyici etkisi

pek çok çalışma ile gösterilmiştir (6-9). Biz çalışmamızda ratlar laparoskopik modelinde PP'ye bağlı akciğer hasarını önlemede MgSO₄'ın etkisini plazma IMA (iskemiyemodifiye albümin), akciğerin histopatolojik incelemesi ile araştırdık.

Materyal ve metod

Deneysel çalışmamız; KTÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu Cerrahi Araştırma laboratuvarı etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden sağlanan ağırlıkları 250-300 gram arasında olan 18 adet sprague-dawley tipi dişi rat kullanıldı. Her grupta 6 rat olmak üzere 18 rat la 3 grup oluşturuldu (Tablo 1). Grup I (n=6): Ratlar sadece ventile edildi, pnömooperitonyum oluşturulmadı. Grup II (n=6):12 mmhg basınç altında 60 dakika pnömooperitonyum oluşturuldu, Grup III (n=6): 12mmHg basınç ile 60 dakika PP maruz bırakıldı ve PP dan 30 dakika önce IP olarak 90 mg/kg dan MgSO₄ verildi. Ratlara deneysel laparoskopik model oluşturmak için anestezik olarak, intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml Pfizer) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun % 2'lik, Bayer) verildi. Cerrahi düzeyde anestezi uygulandıktan sonra ratların boyun bölgesi traş edilerek betadin solüsyon ile temizlenerek 16G intraket ile trakeostomi açıldı. 3-0 prolen kullanılarak trakeostomy tesbit edildi. Ratlar 3 erli gruplar halinde MV ye bağlanarak ventile edildi. Her bir ratın kuyruk kısımlarından açılan

damar yolu vasıtası ile %0,9 'luk serum fizyolojik infüzyonu (2 ml/kg/saat) verildi. Ratların karnına perkutan olarak yerleştirilen 18x1.3x45 mm'lik yeşil anjiokater aracılığıyla otomatik laparoflatör (Karl Storz GmbH, Tutlingen, Germany) ile CO2'nin 0,1-0,2 lt/dk hızında olacak şekildeki insüflasyonu ile 12 mm Hg İAB yüksekliği oluşturuldu. Grup III de farklı olarak karın şişirilmeden 30 dk.önce 90 mg/kg magnezyum sülfat intraperitoneal verildi daha sonra 12 mmHg basınç altında 60 dakika pnömooperitonyum oluşturularak 30 dakika reperfüzyona izin verildi. Cerrahi olarak bütün grup ratlarda batın ve torax açılarak sağ akciğer orta lobu alındı. Alınan parçalar yağ ve kandan %0.09'luk izotonik solusyonla nazıkçe temizlendikten sonra 2 ye bölünerek bir yarısı %10 formaldehid içeren solüsyon ile fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Deneyin sonlandırılmasını takiben tüm ratların sağ akciğerlerinin yaklaşık aynı kısımlarından alınan doku örnekleri histopatolojik değerlendirme yapılması için %10 luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Doku

parçaları dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate ve ksilen solüsyonundan geçirilerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlanarak, bloklardan tam otomatik mikrotom ile 5 µm (mikrometre) kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hematoksilin-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopik (Olympus BX 51; Olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme çalışma gruplarından habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından yapıldı. Akciğer dokularına ait hasar skorlamasında her bir gruba ait akciğer preparatında, yüksek büyütmede (400X) 5 farklı alan aşağıda tanımlanan kriterlere göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi(Tablo 1). Plazma IMA için kan numuneleri alındı. IMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalandı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini David Bar ve arkadaşları (10) tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi. sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi.

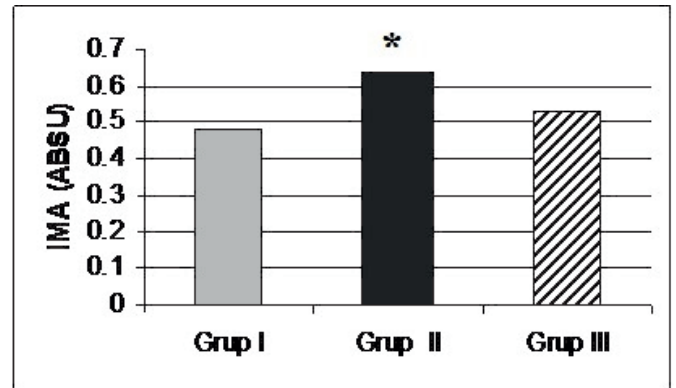
Tablo 1: Akciğer hasarının mikroskopik skorlama kriterleri

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

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

Bulgular

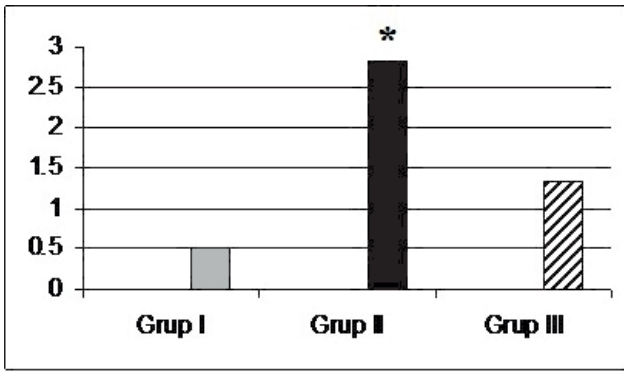
Yapılan plazma IMA ölçümlerinde; 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grup I (kontrol grubu) ile Grup II (pnömooperitonyum grubu) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ($p=0,001$). Yine pnömooperitonyum grubu ile Grup III (magnezyum sülfat) arasında istatistiksel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



Şekil 1: Grupların Ortalama Plazma IMA Değerleri ($p < 0,05$)

Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Üç grubun ölçümsel histopatolojik verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi (post hoc olarak Mann Whitney U testi) kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin aritmetik ortalama değerleri, minimum ve maksimum değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ ve post hoc karşılaştırmalarda $p < 0.05/3$ karşılaştırma sayısı olarak alındı. Ayrıca gruplara ait hematoksilen-eosin ile boyalı akciğer dokusu preparatları ışık mikroskopik olarak değerlendirildi ve her bir gruba ait preparatlar tanımlanan akciğer dokusu hasar skorlaması yapılarak sayısal değerlere dönüştürüldü.



Şekil 2: Grupların histopatolojik hasar sonuç ortalama değerleri ($p < 0,05$)

Yapılan istatistiksel analizde Hasar skorlaması açısından 3 grup açısından fark vardı. Pnömooperitonyum grubuyla (Grup II) tüm gruplar karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.005$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı; grup 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.005$). Grup II ve III arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0.005$). Grup 1 ve 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p: 0,065$). Gruplara ait akciğer preparatlarının ışık mikroskopik değerlendirmesinde, hematoksilen- eosin ile boyanmış akciğer dokusu örneklerinde; kontrol grubuna (Grup I) ait preparatlarda normal akciğer histolojik yapısı izlendi (Resim 1). Pnömooperitonyum grubuna (Grup II) ait preparatlarda yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve alveolar ödem mevcut idi. Peribronşial inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ayrıca alveolar yapıda belirgin dejenerasyon mevcut idi (Resim 2). Magnezyum sülfat grubuna (Grup III) ait doku kesitleri içeren preparatlarda, alveolar hemoraji pnömooperitonyum grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştı. Alveolar yapı normale yakın görünümde idi.

Vasküler konjesyon orta düzeyde izlendi. Alveolar ödem izlenmedi (Resim 3).

Tartışma

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

Laparoskopi için oluşturulan pnömooperitonyumun, özellikle karın içi organlarının venöz dönüş rezistansını artırarak bu organ ve dokularda IAB'ın derecesi ile orantılı olarak iskemiyi sonuçlanabilecek bir hipoperfüzyona neden olabildiği açıkça ortaya konulmuştur (11). Laparoskopik prosedürün sonunda abdominal desuflasyon yapıldığında ise iskemik alanlarda reperfüzyon oluşmaktadır. Bu reperfüzyon periyodu esnasında hasarlanan dokulardan salınan önemli doku mediyatörleri aracılığıyla serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Sonuçta, laparoskopik prosedürler pnömooperitonyumun süresi ve IAB'ın derecesi ile orantılı olarak karın içi organlar başta olmak üzere çeşitli organ ve dokularda iskemi-reperfüzyon hasarına neden olabilmektedir (3, 4, 12). PP'ye bağlı IR sonrası gelişen oksidatif hasar pek çok çalışmada araştırılmıştır. IR hasarı araştırmak için pek çok biyokimyasal parametreler incelenmiştir. Biz USA Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu tarafından miyokardiyal iskemiyi tanımlanabilecek testler listesine konulan IMA kullandık. IR sonrası gelişen oksidatif hasarı gösterdiği pek çok çalışma mevcuttur (13-15). İskemi, hipoksi, asidoz, SOR (Süper oksid radikalleri) ve sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlara neden olur. Albüminin N-terminal bölgesindeki bir veya daha fazla aminoasidin N-asetilasyon veya delesyon yoluyla gelişen modifikasyonu azalmış Co bağlanmasından sorumludur. IMA oksidatif hasarın göstergesidir vücudun herhangi bir bölgesinde iskemiyi başlamasından kısa bir süre sonra normalde açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan Cu²⁺ iyonları N-terminal bölgeye sıkıca bağlanarak albümin tarafından temizlenir. Bakır bağlanmış albumin (IMA) plazmada ölçülür. Sonuçta oluşan bu yeni moleküle IMA

denilmektedir (10, 16).

Turhan ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada laparoskopik cerrahi geçiren 33 hastada PP' ye bağlı oksidatif hasarı İnşüflasyondan 30 dk sonra serum oksidatif stres markır düzeylerine bakarak incelemişler. IMA nın PP'e bağlı iskemiye bağlı hasarda diğer oksidatif stres markırlarından (MDA, TAS, TOS, OSI) daha sensitif olduğunu göstermişler (17). Bizim pnömooperitonyuma bağlı hasarı önlemede deksmedetomidin kullandığımız çalışmada IMA MDA ile karşılaştırılmış ve IR hasarında iyileşme sürecinde IMA MDA dan daha sensitif bulunmuştur. Bu çalışmamızda oksidatif hasar göstergesi olarak sadece IMA düzeyine baktık. Magnezyum sülfata bağlı IR hasarındaki düzelmede IMA daki iyileşmeyi akciğer histopatolojisi ile de uyumlu bulduk. Kontoulis TM ve arkadaşları PP süresi arttıkça oksidatif hasarın arttığını göstermişlerdir (18). Sare ve arkadaşları PP' ye bağlı oksidatif hasarı ratlarda farklı İAB larda PP oluşturarak akciğer ve karaciğer dokularında superoxide dismutase (SOD), katalaz, ve malondialdehyde (MDA) düzelerini ölçerek incelemişlerdir. Ratlarda PP'nin serbest radikallerin oluşumunu ve lipit peroksidasyonunu basınç değişikliğine bağlı olarak etkilediğini göstermişlerdir. Bunun mekanizmasının tam olarak aydınlatılmadığını belirtmişlerdir (19). Biz Grup II ve Grup III de basıncı 12 mmHg olarak sabit tuttuk. PP sonrası gelişen IR a bağlı hasar incelemesinde daha çok intraabdominal organlar incelenmiştir. PP' ye bağlı oksidatif hasarı önlemede pek çok maddeler kullanılmıştır. Bizde PP sonrası IR ye bağlı oksidatif hasarı önlemede magnezyum sülfatın etkisini inceledik. Trakeostomi aracılığıyla mekanik ventilatöre bağlı ratlarda PP dan 30 dk önce 90 mg/kg magnezyum sülfat İP uygulayarak ve desüflasyandon 30 dk sonra plazma IMA düzeyini düşürdüğünü ve akciğer dokusunda histopatolojik incelemelerde belirgin düzelmeye neden olduğunu gösterdik. Akciğerin histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubunda normal AC dokusu izlendi (Resim 1). PP grubunda ise orta, şiddetli düzeyde hasar vardı ve doku hasarının şiddeti inflamasyon şiddeti ile doğrudan ilişkili idi. PP grubunda Pnömooperitonyum tarafından indüklenen IR hasarında alveoler yapıda yaygın lökosit infiltrasyonu, ödem ve kanama odakları gözlemlendi (Resim 2). Öte yandan MgSO₄ grubunda alveolar hemoraji PP grubuna göre belirgin düzeyde azalmış, alveolar yapı ise normale yakın görünümde idi.

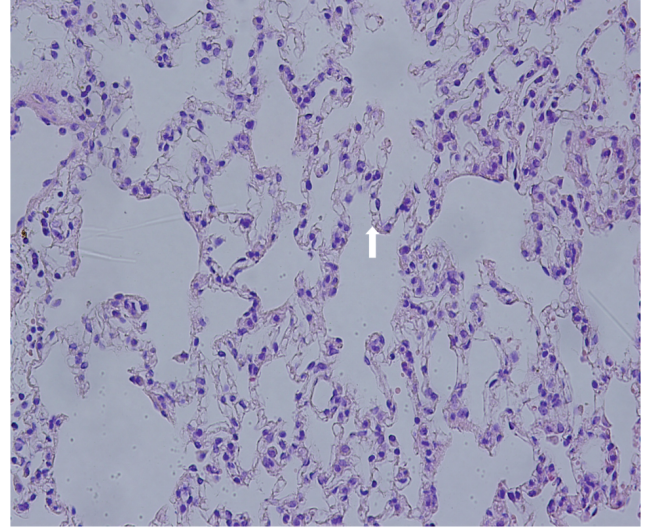
Vasküler konjesyon orta düzeyde olup ,PP grubunda görülen alveolar ödem ise izlenmedi (Resim 3).

Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak incelenen akciğer dokusu hasara göre skorlanmıştır. Histopatolojik hasar skorlamasında en yüksek değer PP grubunda gözüktü, MgSO₄ grubunda ise bu skorun önemli ölçüde düştüğü gözlemlendi. MgSO₄ grubunda PP ye bağlı hasarın gerilediği gösterildi. Bu histopatolojik sonuçlara göre laparoskopik cerrahilerde magnezyum sülfat ile yapılan ön tedavinin AC hasarını önlemede etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Magnezyum son yıllarda anestezi uygulamalarında da dikkat çeken bir ajandır. Geçen yüzyılın başlarında magnezyumun santral sinir sistemindeki depresan özelliği dikkate alınarak genel anestezi etkinliğinin olabileceği gündeme gelmiştir (20). Ayrıca antiaritmik ve antiagregan özelliğinin olması, reperfüzyon hasarını önleyici etkisinin olması, bronkodilatör etkiye sahip olması, anestezi ve analjezik ilaçların kullanımında azalma yapması gibi nedenlerle son yıllarda anestezi ve yoğun bakımda kullanımı dikkati çekmektedir.

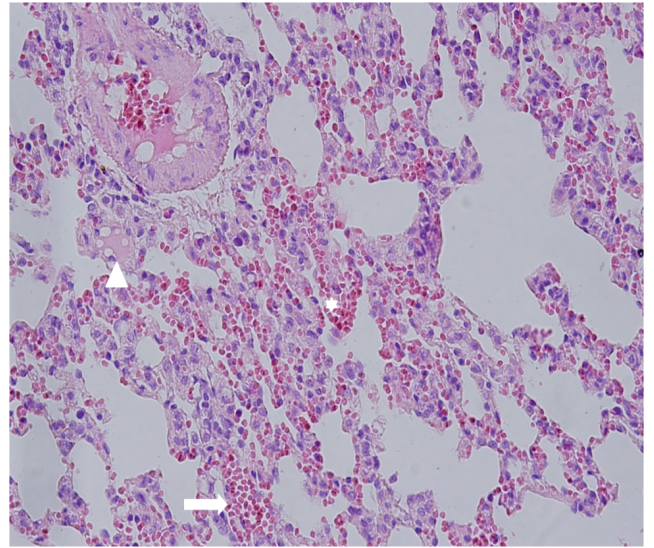
Magnezyum, kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların komponenti içinde yer almaktadır ve özellikle reperfüzyon sırasında iskemik myokardiyumu koruduğu düşünülmektedir. Magnezyumun vazodilatör ve antiaritmik özellikleri ile majör vasküler operasyonlarda aortaya kros-klemp konulduğu sırada kullanılabilirliği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra özellikle IR hasarını önlemede etkisini araştırılan çalışmalar mevcuttur. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın, hasarlanmaya yakın zamanda verilen magnezyum ile azaldığını gösterilmiştir. Hirata ve ark. yaptığı çalışmada akciğer transplantasyonundaki soğuk iskemiye bağlı reperfüzyon hasarını önlemede koruyucu solüsyon içine Mg eklenmesinin yararlı olduğu bulunmuştur. Mg un hem biyokimyasal hemde histopatolojik olarak IR hasarını azalttığı göstermişlerdir (21). Bizim çalışmamızda ratlarda PP ve sonrası ile oluşturulan IR modelinde magnezyum sülfatın oksidatif hasarı azalttığı ve PP' ye bağlı akciğer hasarında gerilemeye neden olduğunu gösterdik. Lin ve ark. yaptığı çalışmada; MgSO₄'ın serebral iskemi ve reperfüzyon hasarı boyunca hem hücre enerji metabolizmasının korunmasında hem de glutamat miktarının azaltılmasında nöroprotektif katkısının olduğu bildirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Mg grubunda infarkt alanlarında önemli ölçüde azalmalar göstermişlerdir (22). Miyoshi ve ark. yaptığı çalışmada; Kalp 20 dak.düşük akım ile

iskemiye bırakılıp, 20 dak.aerobik reperfüzyona maruz bırakıldı.Daha sonra 3,6 mM. Mg iskemi süresince verildi. MgSO₄'ın özellikle 2,4 ve 4,8 mM. aralığında VF üzerinde faydalı etkileri olup, VF üzerindeki koruyucu etkisinin iskemi boyunca Ca un geri alımını inhibe etmesi ile olduğu anlaşıldı (23). Bazargan ve ark. yaptığı çalışmada fare kalbi 30 dak. global iskemi ve 90 dak. reperfüzyona maruz bırakıldı, tedavi grubunda 8 mmol/lit Mg solusyona ilave edildi; iskemi öncesi Mg verilmesinin fare kalbinde anti-infarkt etki ve kardiyak fonksiyonların korunmasında önemli etkilerinin olduğu anlaşıldı (9). Tzen ve ark. fare kalbi ve beyinde yapmış olduğu çalışmada; Mg un fokal iskemi ve reperfüzyona maruz kalan gerbil türü farelerde antiskemik ve nöroprotektif etkilerinin olduğu anlaşıldı (24).

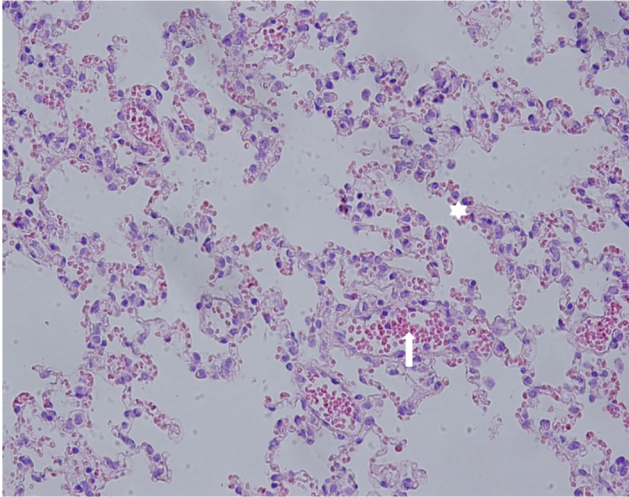
Biz çalışmamızda PP' ye bağlı gelişen IR modelinde uzak organ olarak akciğer hasarını önlemede magnezyum sülfatın etkinliğini araştırdık. Akciğerin histopatolojik incelemesinde magnezyum sülfatın IR a bağlı gelişen hasarı belirgin ölçüde önlediğini gösterdik. Ayrıca plazma IMA düzeyindeki belirgin düşme magnezyum sülfatın oksidatif hasarı azalttığının bir diğer göstergesiydi. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre; ventile edilen ratlarda deneysel laparoskopi modelinde PP'ye bağlı insuflasyon ve sonrasında desuflasyon ile oluşan IR plazmada IMA ve histopatolojik olarak akciğer dokusunda nötrofil infiltrasyonunda artışa neden olduğu görüldü. Magnezyum sülfat ile ön tedavide IMA seviyelerinde düşme, nötrofil infiltrasyonunda azalma ve laparaskopi sonrası akciğer hasarında, önemli ölçüde düzelmeye izlendi. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda magnezyum sülfatın adjuvan anestezi ajan olarak laporoskopik prosedürlerde oksidatif hasarı önlemede kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Bu durum farklı parametreler kullanılarak deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmelidir.



Resim 1. Kontrol grubuna ait akciğer dokusu preparatlarında; normal akciğer alveolar yapısı (↑) izlenmektedir (H.E.x 400).



Resim 2: Pnömooperitonyum grubuna ait akciğer dokusu preparatlarında; yaygın interalveolar ve intraalveolar hemoraji (*), intraalveolar ödem (▲) ve vasküler konjesyon (↑) izlenmektedir (H.E.x 400).



Resim 3: Magnezyum sülfat grubuna ait akciğer dokusu preparatlarında hafif düzeyde hemoraji (*) ve orta düzeyde vasküler konjesyon (†) izlenmektedir. (H.E.x400)

Teşekkür

Yrd. Doç. Dr Mehmet Alkanat'a (Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi) deney uygulama aşamasındaki katkıları için teşekkür ederiz

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Rosin D, Brassesco O, Varela J, et al. Low-pressure laparoscopy may ameliorate intracranial hypertension and renal hypoperfusion. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12: 15-9.
- 2) Schafer M, Krahenbuhl L. Effect of laparoscopy on intra-abdominal blood flow. *Surgery* 2001; 129: 385-9.
- 3) Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 1996; 20: 11-6.
- 4) Polat C, Yilmaz S, Serteser M, Koken T, Kahraman A, Dilek ON. The effect of different intraabdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1719-22.
- 5) Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP, et al. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc* 2001; 15: 1315-9.
- 6) Kaptanoglu AF, Arca T, Kilinc K. Magnesium sulfate protects fetal skin from intrauterine ischemia reperfusion injury. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 529-32.
- 7) Kim JE, Jeon JP, No HC, Choi JH, Lee SH, Ryu KH, Kim ES. The effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury during living donor liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60: 408-15.
- 8) Atasoy BM, Ozgen Z, Bostancı K, Yüksel M, Ozen Z, Ibrahimov R, Abacıoğlu U. The effect of magnesium and vitamin E pre-treatments on irradiation-induced oxidative injury of cardiac and pulmonary tissues in rats: a randomized experimental study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 508-14.
- 9) Bazargan M, Faghihi M, Chitsaz M. Importance of timing of magnesium administration in the isolated ischemic-reperfused rat heart: role of K (ATP) channels. *Physiol Res* 2008; 57: 839-46.
- 10) Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-7.
- 11) Windberger UB, Auer R, Keplinger F, et al. The role of intra-abdominal pressure on splanchnic and pulmonary hemodynamic and metabolic changes during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 84-91.
- 12) Harman PK, Kron IL, McLachlin HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 1982; 196: 594.
- 13) Sinha MK, Roy D, Gaze C, Collinson PO, Kaski C. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emergency Medicine Journal* 2004; 21: 29-34.
- 14) Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003; 107: 2403-5.
- 15) Erturk E, Cecik B, Geze S, et al. Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 279-84.
- 16) Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113-4.
- 17) Aran T, Unsal MA, Guven S, Kart C, Cetin EC, Alver A. Carbon dioxide pneumoperitoneum induces systemic oxidative stress: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 161: 80-3.
- 18) Kontoulis TM, Pissas DG, Pavlidis TE, et al. The Oxidative Effect of Prolonged CO(2) Pneumoperitoneum A Comparative Study in Rats. *J Surg Res* 2011; 175: 259-64.
- 19) Sare M, Hamamci D, Yilmaz I, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on free radical formation in lung and liver tissues. *Surg Endosc* 2002; 16: 188-92.
- 20) James M.F.M.: Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74: 129-36.
- 21) Hirata T, Fukuse, Ishikawa S, Miyahara R, Wada H. Addition of ATP and MgCl2 to the preservation solution attenuates lung reperfusion injury following cold ischemia. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2001; 68: 292-8.
- 22) J Lin, S Chung, M Lin, F Cheng. Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. *Life sciences* 2002; 71: 803-11.
- 23) K Miyoshi, M Taniguchi, S Seki, S Mochizuki. Effects of magnesium and its mechanism on the incidence of reperfusion arrhythmias following severe ischemia in isolated rat hearts. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2000; 14: 625-33.
- 24) J TC Tzen, T Jinn, Y Chen. Magnesium lithospermate B possesses inhibitory activity on Na⁺, K⁺-ATPase and neuroprotective effects against ischemic stroke. *Acta Pharmacologica Sinica* 2007; 28: 609-15.