

Laparoskopik Kolesistektomi Anestezisinde Azot Protoksit Kullanımı ve Oksidatif Stress (Klinik Çalışma)

Kemal GÜL*, Mehmet ÖĞÜŞ*, Zeki ERTUĞ**, Nursel ŞAHİN**, Arzu AĞAÇSERT***, Nezihi OYGÜR*.

ÖZET

Amaç: Laparoskopik kolesistektomi yapılan olguların anestezisinde azot protoksit kullanımının organizmada oksidatif strese yol açıp açmadığının saptanması.

Yöntem: 1 Eylül-30 Kasım 1999 tarihleri arasında ASA I-II sınıfına giren 20 hasta çalışma kapsamına alındı. Rastgele seçilen 10 olgunun anestezisinde isofloran+azot protoksit/oksijen (Grup 1), diğer 10 olguda ise isofloran+oksijen/kuru hava (Grup 2) kullanıldı. Her iki gruptaki hastalarda preoperatif, preinsuflasyon, insuflasyonun 30. dakikası, postoperatif 1. ve 2. Saatlerde kan pH'sı, p50, A-V PO2 farkı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve tiobarbituric acid reducing substance (TBARS) değerleri çalışıldı.

Bulgular: Her iki grubun kan pH'sı ve A-V PO2 farklarında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı. P50, AST, ALT ve TBARS değerleri Grup 1' de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu.

Sonuç: Laparoskopik cerrahide CO2 insuflasyonu ve azot protoksit kullanımının serbest O2 radikallerinin daha fazla oluşması ve daha fazla doku yıkımına neden olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Laparoskopi, azot protoksit, oksijen radikalleri

SUMMARY

Nitrogen Protoxide use and oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy (A Clinical Study)

Objective: To determine if the use of nitrogen protoxide causes oxidative stress in patients who have undergone laparoscopic cholecystectomy.

Method: Twenty patients with Class I and Class II ASA were included to the study between 1 September-30 November 1999. Isofloran+nitrogen protoxide/oxygen were given to randomly selected 10 patient (Group 1), where as, isofloran + oxygen / dry air were used in the other 10 (Group 2). Blood pH, p50, A-V PO2 difference, AST, ALT and thiobarbituric acid reducing substance levels were studied preoperatively, at preinsuflation, 30 minutes after insuflation and at postoperative 1 and 2 hours, in both groups.

Results: There was no statistically significant difference between blood pH and A-V PO2 difference in both groups. P50, ALT, AST and TBARS levels were significantly high in Group 1.

Conclusion: The use of CO2 insuflation and nitrogen protoxide for anaesthesia in laparoscopic surgery might be facilitating tissue damage by leading to excessive free-oxygen radicals formation.

Key words: laparoscopy, nitrogen protoxide, oxygen radicals.

GİRİŞ

Laparoskopik kolesistektomi ilk olarak 1988 yılında Philippe Mouret tarafından tanımlandıktan sonra Beiliar, Coilet, Perissat ve Cushieri gibi cerrahlar tarafından popülerize edilmiştir. Hastanede kısa kalış süresi, daha az ağrı, günlük aktiviteye erken dönüşü, kozmetik oluğu gibi nedenlerle videoendoskopik cerrahi hemen hemen her cerrahi girişimde kullanım alanı bulmuştur (1,2).

Laparoskopik cerrahinin uygulanabilmesi için karın duvarının intraabdominal organlardan uzaklaştırılması gerekir. Bu amaçla, özel retraktörler ile gazsız laparoskopi yapılabilmesine karşın en yaygın olarak kullanılan yöntem periton boşluğunun gaz ile insuflasyonudur (2,3).

Pnömooperitoneum oluşturmak için helyum, nitroz oksid, kuru hava gibi bir çok gaz kullanılmıştır. Kolay bulunur olması, ucuz olması, yanıcı olmaması, kolay diffüzyonu ve organizmadan kolay uzaklaştırılabilir olması ve emboli riskinin düşüklüğü nedeniyle pnömooperitoneum oluşturmak için genelde CO2 kullanılmaktadır (4,5).

(*) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D.

(**) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

(***) Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D.

CO₂'nin organizmadaki etkilerini göstermek amacıyla deneysel ve klinik birçok araştırma yapılmıştır. CO₂ insüflasyonunun en iyi bilinen etkisi, hiperkarbi ve buna bağlı olarak organizmada asidik bir ortam oluşturmaktır (6,7). İnsüflasyon nedeniyle artan intraabdominal basınç ve supramezokolik cerrahilerde uygulanan ters Trendelenburg pozisyonu kardiak debinin azalmasına yol açmaktadır (8). Bunun sonucu olarak doku düzeyinde oluşan perfüzyon azalması hiperkarbi ile oluşan asidozun daha da derinleşmesine neden olmaktadır (9).

Kullanılan anestezi yöntemlerinin de başta akciğer olmak üzere birçok organda gaz değişimi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (10,11). Anestezinin devamında analjezi amacıyla azot protoksit kullanımı yaygın bir yöntemdir. Organizmadaki etkileri ile ilgili birçok çalışmalar yapılmış olan azot protoksit, nitrojen 34 kez daha fazla çözünürlüğe ve hava bulunan boşluklara hızlı diffüzyon kapasitesine sahip bir gazdır. Özellikle uzun süren videoendoskopik cerrahilerde azot protoksitin intestinal gaz distansiyonuna yol açması bir dezavantajdır (12).

Azot protoksitin bir diğer etkisi ise pulmoner yatakta oksijene olan affinitesi nedeniyle hemoglobinin desatürasyonuna yol açmasıdır (7). CO₂ insüflasyonu sonucu gelişen asidoz nedeniyle pulmoner yatakta hemoglobinin O₂'ne affinitesinin arttığı, doku düzeyinde ise azaldığının gösterildiği bir deneysel çalışmada yazarlar, doku düzeyinde kullanılabilecekten daha fazla O₂ bırakılmasının serbest O₂ radikallerine bağlı bir stress oluşturduğu görüşünü savunmuşlardır (13).

Bu klinik prospektif çalışmamızda, CO₂ insüflasyonu uygulayarak laparoskopik kolesistektomi yaptığımız olguların anestezisinde azot protoksit kullanımının insan üzerinde daha fazla oksidatif stres oluşturup oluşturmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Tablo 1. Olgularda saptanan pH, p50 ve A-V pO₂ farkları

	Preop	Preinsüflasyon	İnsüf. 30.dk	Postop. 1.saat	Postop. 2.saat
Grup 1 pH	7.43±0.05	7.46±0.07	7.41±0.06	7.41±0.05	7.44±0.02
Grup 2 pH	7.47±0.03	7.46±0.05	7.40±0.04	7.42±0.03	7.44±0.03
Grup 1 p50	25.3±3.1	26.6±3.3*	26.7±3.1*	26.6±1.9*	26.7±2.4*
Grup 2 p50	24.7±2.7	22.3±3.3	24.1±3.5	23±2.6	24.5±2.5
A-V pO ₂ farkı					
Grup 1	41.1±13.9	149±119.8	144±66.2	57.8±46.3	40.7±23.7
Grup 2	43.1±11.1	211±109.6	152±81.6	36.8±17.2	40.7±15.1

*: p<0.05

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Eylül-30 Kasım 1999 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, semptomatik safra kesesi taş hastalığı saptanan American Society of Anaesthesiologist (ASA) I ve II sınıfına giren 4'ü erkek, 16'sı kadın toplam 20 hasta kendilerinden izin alındıktan sonra çalışma kapsamına alındı.

Olguların preoperatif hazırlıklarına ek olarak sağ el bileklerine radial arteriyel kanül ve aynı kola venöz örnek almak içinde venöz kanül yerleştirildi. Olgular, 1-2mg/kg fentanili takiben 4-7mg/kg penthotal verilerek uyutuldu. 0,5 mg/kg atracurium ile kas gevşemesi sağlandıktan sonra intratrakeal entübasyon yapıldı. Rastgele seçilen olgulardan 10'una (1 erkek, 9 kadın) anestezi devamında isofloran (%0.5/%15)+ azot protoksit/oksijen (%67/%33) (Grup I), diğer 10 hastaya (3 erkek, 7 kadın) isofloran(%0.5-%15)+ oksijen/kuru hava (%33/%67) karışımı verildi (Grup II). Tüm olgularda tidal volüm 12-20 ml/kg. da sabit tutuldu. Solunum sayıları 12/dk. olarak ayarlandı.

Her iki gruptaki hastalarda; preoperatif, preinsüflasyon, insüflasyonun 30. dk.'sı postoperatif 1. saat ve 2. saatlerde kan pH'sı, p50, A-V PO₂ farkı, Aspartate aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve thiobarbituric acid reducing substance (TBARS) çalışıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Paired-T ve Wilcoxon Signed Ranks testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Eylül-Kasım 1999 tarihleri arasında çalışmaya alınan Grup 1'deki biri erkek, 9 kadın 10 olgunun yaş ortalaması 59±5 Yıl (26-44 Yıl), Grup 2'deki 3'ü erkek, 7'si kadın olgunun yaş ortalaması 48.5±19 Yıl (16-69 Yıl) idi. Grup 1'de operasyon süresi ort: 53.5±7 dk., Grup 2'de ise

49±11 dk. olarak hesaplandı. Bu süreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı.

Her iki grubun pH değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Grup 1 p50 değerleri, preoperatif ortalama 25.3±3.1, preinsüflasyonda 26.6±3.3, insüflasyonun 30.dk.'sında 26.7±3.1, postoperatif 1. saatte 26.6±1.9 ve postoperatif 2. saatte 26.7±2.4 olarak hesaplanırken aynı değerler Grup 2'de, 24.7±2.7, 22.3±3.3, 24.1±3.5, 23±2.6, 24.5±2.5 olarak bulundu. İki grubun değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, Grup 1'deki sağa kayma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 1).

A-V PO2 farkları arasında iki grubun değerlerinde istatistiksel önemli bir farklılık saptanamadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Grup 1 AST değerleri sırasıyla, ortalama 40.2±14.1 UI/L, 60.8±39.9 UI/L, 48.8±18.5 UI/L, 77.5±43.8 UI/L ve 72.9±53.8 UI/L bulunurken aynı değerler Grup 2'de; 27.1±10.7 UI/L, 24.4±9.9 UI/L, 26±8.9 UI/L, 39.1±13.1 UI/L, 39.4±17.5 UI/L olarak hesaplandı. Grup 1'deki AST değerleri preoperatif değerleri hariç diğerlerinde Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Grup 1 ALT değerleri, ortalama 25.2±8.5 UI/L, 48.9±27.5 UI/L, 45.7±12.9 UI/L, 60.8±25.6 UI/L, 54.8±38.1 UI/L olarak saptanırken aynı değerler Grup 2'de; 19.3±5.6 UI/L, 16.4±5.3 UI/L, 19.6±5.9 UI/L, 31.2±8.9 UI/L, 36.3±15.8 UI/L olarak bulundu. Bu değerlerde de Grup 1'deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 2).

TBARS değerleri Grup 1'de, ortalama 46.4±12.1 nm/gr.Hb., 68.4±24.7 nm/gr.Hb., 78.1±41.2

nm/gr.Hb., 66.6±35.3 nm/gr.Hb., 75.1±38.5 nm/gr.Hb. olarak bulundu. Aynı değerler Grup 2'de, 38.9±24.4 nm/gr.Hb., 31.1±14.2 nm/gr.Hb., 36.6±30.7 nm/gr.Hb., 28.6±15.1 nm/gr.Hb. ve 23.2±17 nm/gr.Hb. olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre, Grup 1 TBARS değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Grup 2 değerlerine göre yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Videoendoskopik cerrahi 1990 yılından itibaren hızlı bir gelişme göstermiştir. Başlangıç yıllarında jinekologlar ve ürologlar tarafından kullanılırken son yıllarda gastrointestinal cerrahide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (7,14,15).

CO2 insüflasyonu ve bunun yolaçtığı metabolik etkiler halen çalışılmakta ve gazsız laparoskopi gibi yeni arayışları gündeme getirmektedir. Çalışmamızda, her iki grupta birbirleri ile farklılık göstermeyen ancak preoperatif değerlere göre anlamlı olan asidoz saptanması literatür bulguları ile uyumludur (16).

Oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin göstergesi olan p50 değerleri her iki grubun preoperatif döneminde farklılık göstermezken, Grup 1'de insüflasyonu takiben anlamlı olarak yükselme göstermiştir. Yani tek değişkenin azot protoksit olduğu 1. Grupta oksijenin hemoglobine olan affinitesi doku düzeyinde azalmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak Grup 1'de doku düzeyine daha fazla oksijen bırakılmakta olduğu düşünülebilir.

Daha önce yaptığımız deneysel bir çalışmada, CO2 insüflasyonu ile A-V PO2 farkının azaldığını saptamıştık (13). Deney hayvanlarındaki sonuçlara göre CO2 insüflasyonunda doku dü-

Tablo 2. Olguların AST, ALT ve TBARS değerleri

	Preop	Preinsüflasyon	İnsüf. 30.dk	Postop. 1.saat	Postop. 2.saat
AST					
Grup 1	40.2±14.1	60.8±39.9*	48.8±18.5*	77.5±43.8*	72.9±53.8*
Grup 2	27.1±10.7	24.4±9.9	26±8.9	39.1±13.1	39.4±17.5
ALT					
Grup 1	25.2±8.5	48.9±27.5*	45.7±12.9*	60.8±25.6*	54.8±38.1*
Grup 2	19.3±5.6	16.4±5.3	19.6±5.9	31.2±8.9	36.3±15.8
TBARS					
Grup 1	46.4±12.1	68.4±24.7*	78.1±41.2*	66.6±35.3*	75.1±38.5*
Grup 2	38.9±24.4	31.1±14.2	36.6±30.7	28.6±15.1	23.2±17

*: $p<0.05$

zeyine daha fazla O₂ bırakılmakta ancak bu oksijenin büyük kısmı kullanılmadan geri dönmekte ve böylece A-V PO₂ farkı azalmaktaydı. Bu klinik çalışmamızda ise azot protoksit kullanımının deneysel çalışmamıza benzer bir etki göstermediğini saptadık. Ancak bu klinik çalışmamızda anestezi esnasında oksijen kullanımının bu parametreyi etkilemiş olması olasıdır.

ALT ve AST değerlerinin laparoskopik kolesistektomide arttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir (17). Benzer çalışmalarda, laparoskopik kolesistektomi uygulamasında ALT ve AST değerlerindeki yükselmeden ekartasyon için karaciğerin itilmesi ve koter kullanımı sorumlu tutulmuştur. ALT ve AST bir başka klinik durumun daha göstergesidir. Bu klinik durum doku yıkımının varlığıdır (18). Standart olarak her iki gruptaki olgulara da aynı ameliyatı yapmamıza karşın tek değişkenin azot protoksit olduğu Grup 1'de ALT ve AST değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Laparoskopik cerrahide CO₂ insüflasyonu ve bunun ortaya çıkardığı metabolik, hemodinamik değişikliklere azot protoksitin, hemoglobinin gaz değişimi üzerine olan etkisi de eklenince doku hasarının artabileceği hipotezi bu sonuçlara göre doğruluk kazanıyor gibi yorumlanabilir.

Doku düzeyinde lipid peroksidasyonunun son ürünü Malonildialdehit (MDA) ve doku düzeyinde serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla ilgilidir. Doku düzeyinde oluşan MDA, TBARS düzeyi ölçülerek saptanabilmektedir (19).

Bir çalışmada, MDA düzeyinin laparoskopik kolesistektomilerde de yükseldiği ancak bu düzeyin açık cerrahiden daha az olduğu bildirilmektedir (20). Bir başka çalışmada ise laparoskopik total ekstraparitoneal fıtık onarımlarında stres hormonlarında bir artış olmadığı saptanmıştır (21). Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, laparoskopik cerrahide stres hormonları artmadan da MDA düzeyinde artış olabildiği yönünde yorumlanabilir.

Çalışmamızda Grup 1'de TBARS düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık. Serbest oksijen radikallerinin saptanmasında önemli bir parametre olan TBARS düzeyinde Grup 1'deki yükseklik bu grupta daha fazla serbest oksijen radikali üretildiğini göstermektedir. Bu sonuç, ALT ve AST değerleri ile birlikte yorumlandığında

azot protoksit verilen grupta diğer gruba göre daha fazla doku hasarı geliştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, laparoskopik cerrahide CO₂ insüflasyonu ile beraber azot protoksit kullanımı serbest oksijen radikallerinin daha fazla oluşmasına ve daha fazla doku yıkımına neden olmaktadır kanısındayız. Bulduğumuz sonuçların klinik bir öneminin olup olmadığının gösterilebilmesi için de başka çalışmalara gerek olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Joris J.L.: Anaesthetic management of laparoscopy. *Anaesthesia*. 60:2011-2028, 1997.
2. Schirmer B.D., Edge S.B., Dix J.: Laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*. 213(6):665-678, 1991.
3. Meijer D.W., Rademaker B.P., Schlooz S., et al.: Laparoscopic cholecystectomy using abdominal wall retraction. Hemodynamics and gas exchange, a comparison with conventional pneumoperitoneum. *Surg Endosc*. 11(6):645-649, 1997.
4. Baratz R.A., Koris J.H.: Blood gas studies during laparoscopy under general anaesthesia. *Anaesthesiology*. 30:463-464, 1969.
5. Schob O.M., Allen D.C., Benzel E., et al.: A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitrous oxide and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. *Am J Surg*. 172(3):248-253, 1996.
6. Gandar V., de Vega D.S., Escuriu N., Zorilla I.G.: Acid-base balance alterations in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 11(7):707-710, 1997.
7. Ögüş M., Ertuğ Z., Büyükkeçe A., Şahin N., et al.: Laparoskopik cerrahi anestezi esnasında azot protoksit kullanımının kan gazları üzerine etkisi. *Endoskopik Laparoskopik Cerrahi Derg*. 4(3):133-137, 1997.
8. Sharma K.C., Brandstetter R.D., Brensilver J.M., Jung L.D.: Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest*. 110:810-815, 1996.
9. Fitzgerald S.D., Andrus C.H., Baudendistel L.J., et al.: Hypercarbia during carbondioxide pneumoperitoneum. *Am J Surg*. 163:186-190, 1992.
10. Iwasaka H., Miyakawa H., Yamamoto H., et al.: Respiratory mechanics and arterial blood gases during and after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 43(2):129-133, 1996.
11. Safran D.B., Orlando R.: Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am J Surg*. 167:281-286, 1994.

12. Taylor E., Feinstein R., White P.F., Soper N.: Anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*. 76:541-543, 1992.
13. Büyükkeçe A., Ögüş M., Öner G., Akaydın M.: The Effect of Intraabdominal Pressure and Carbondioxide on Tissue Oxygenation. 6th World Congress of Endoscopic Surgery. Rome, Italy. International Proceeding Division (Montori A., Lirici M.M., Montori J. Eds.). : 11-15, June 3-6, 1998.
14. Thomas A.S.: Flexible endoscopy as an adjunct to laparoscopic surgery. *Surg Clin of North Am*. 595-602, 1996.
15. Banting S., Shimi G., Varder V.G., Cushieri A.: Abdominal wall lift low pressure pneumoperitoneum laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 7:57-59, 1993.
16. Joris J., Ledoux D., Honore P., Lamy M.: Ventilatory effects of CO2 insufflation during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*. 75:3A-A121, 1991.
17. Morino M., Girado G., Festa V.: Alterations in hepatic function during laparoscopic surgery. An experimental clinical study. *Surg Endosc*. 12(7):968-972, 1998

18. Kaneko H., Joubara N., Yoshino M., et al.: Protective effect of human urinary thrombomodulin on ischemia-reperfusion injury in the canine liver. *Eur Surg Res*. 32(2):87-93, 2000.
19. Fridovich I.: Superoxide radical: An endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 23:239-257, 1983.
20. Uzunköy A., Akıncı Ö.F., Coşkun A., et al.: Laparoskopik ve açık abdominal operasyonlarda travmaya metabolik ve endokrin yanıt. *Endoskopik ve Laparoskopik Minimal İnvaziv Cerrahi Dergisi*. 6:44-50, 1999.
21. Karahasanoğlu T., Paksoy M., Çarkman S., et al.: Açık ve laparoskopik total ekstraperitoneal (TEP) fıtık tamirinde kan gazı ve stres hormon cevabı. *Endoskopik ve Laparoskopik Minimal İnvaziv Cerrahi Dergisi*. 1:43-46, 1998.

Alındığı Tarih: 28.09.2000

Yazışma adresi: Doç. Dr. Mehmet ÖGÜŞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD. Antalya

Gerçekleştirilmiş Toplantılarımız

- **1. Ulusal Endoskopik-Laparoskopik Cerrahi Kongresi**
Uluslararası katkıyla
10-13 Kasım 1993
The Marmara Oteli, Taksim-İstanbul
- **IV. Avrupa Video Cerrahi Kongresi**
6-8 Haziran 1994
The Marmara Oteli, Taksim-İstanbul
- **2. Ulusal Endoskopik-Laparoskopik Cerrahi Kongresi**
Uluslararası katkıyla
15-16 Eylül 1995
The Marmara Oteli, Taksim-İstanbul
- **3. Ulusal Endoskopik-Laparoskopik Cerrahi Kongresi**
Uluslararası katkıyla- Canlı ameliyat yayını
14-16 Mayıs 1997
Eresin Oteli, Topkapı-İstanbul
- **1. Ulusal "Telemedicine" Sempozyumu**
Uluslararası katkıyla-Yurt dışından video konferansla katılım
3 Nisan 2000
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Oditoryumu-İstanbul
- **4. Ulusal Endoskopik-Laparoskopik Cerrahi Kongresi**
Uluslararası katkıyla-Yurtdışından canlı ameliyat yayını
4-6 Nisan 2000
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Oditoryumu-İstanbul