



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PNÖMOPERİTONYUM OLUŞTURULAN RATLARDA**  
**İNTRAPERİTONEAL MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULAMASININ**  
**PERİOPERATİF İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Deniz KAYA BİLİR**

**ANKARA 2022**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PNÖMOPERİTONYUM OLUŞTURULAN RATLARDA**  
**İNTRAPERİTONEAL MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULAMASININ**  
**PERİOPERATİF İNFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Deniz KAYA BİLİR**

**Tez Danıőmanı: Prof. Dr. Nedim ÇEKMEN**

**Proje No: DA22/06**

**ANKARA 2022**

## ÖZET

Laparoskopik cerrahi, daha düşük metabolik-endokrin stres ve dolayısıyla daha az inflamasyon oluşturmaları ile günümüzde sıklıkla tercih edilen minimal invaziv bir yöntemdir. Laparoskopik cerrahi tekniğinin temeli pnömoperitonyum (Pp) uygulamasına dayanmaktadır. Pp uygulaması ise intraabdominal basınç (İAB) artışının ve hiperkarbinin sebep olduğu sistemik etkileri ile lokal ve sistemik bir inflamatuvar yanıt oluşturur. İnflamatuvar yanıtın azaltılabilmesi için kullanılabilir perioperatif farmakolojik uygulamalardan biri de magnezyum sülfat (MgSO<sub>4</sub>) uygulamasıdır. MgSO<sub>4</sub>, anestezinin güncel pratiğinde birçok alanda kullanılabilir. Kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki koruyucu etkilerinin yanında; sedatif, analjezik, anksiyolitik, antiaritmik, kas gevşetici, organ koruyucu ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Biz de çalışmamızda, farklı dozlarda intraperitoneal (i.p.) MgSO<sub>4</sub> kullanımının Pp'a bağlı perioperatif inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini araştırdık.

Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenen çalışmamızda, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (Proje no: DA22/06) 36 adet *Sprague-Dawley* cinsi erkek rat kullanıldı. Hayvanlar, rastgele seçilerek eşit sayıda 4 gruba ayrıldı; Kontrol grubu (KG), Pnömoperitonyum grubu (PG), Magnezyum grubu 1 (MG250), Magnezyum grubu 2 (MG500). PG, MG250 ve MG500 grubunda İAB 12 mmHg seviyesinde tutularak toplamda 60 dakika boyunca Pp oluşturuldu. Pp başında MG250 grubuna 250 mg/kg, MG500 grubuna 500 mg/kg i.p. MgSO<sub>4</sub> uygulaması, PG'ye aynı miktarda %0,9 salin uygulaması yapıldı. KG'de başka ek herhangi bir işlem uygulanmadan serum ve doku örnekleri alındı. Lokal inflamatuvar yanıtın değerlendirilebilmesi için periton örnekleri inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon ve hücre ödemi dereceleri için histopatolojik olarak incelendi. Sistemik inflamasyon yanıtının değerlendirilebilmesi için ise, işlem sonrasında ratlardan alınan serum örneklerinden tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-10 (IL-10) ve miyeloperoksidaz (MPO) ölçümü yapıldı.

KG ile PG karşılaştırıldığında, histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon ve hücre ödemi dereceleri için PG'de KG'ye göre inflamasyon yönünde anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Sistemik belirteçler açısından ise iki grup arasında sadece MPO ölçümleri PG'de KG'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10

parametreleri için PG ile KG arasında anlamlı fark bulunmamıştır. MG250 grubu incelendiğinde, histopatolojik incelemede PG grubuna göre anlamlı olarak daha düşük inflamatuvar hasar gözlenmiş iken, MG500 grubunda histopatolojik incelemede PG'ye göre anlamlı fark görülmemiştir. Sistemik veriler incelendiğinde ise MG250 grubunda MPO verileri PG grubuna göre daha düşük bulunmuştur. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 parametreleri için KG, PG ve MG250 grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sistemik belirteçlerin MG500 ile PG karşılaştırmasında hiçbir parametre için anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, perioperatif dönemde i.p. MgSO<sub>4</sub> uygulamasının, uygun dozda kullanıldığında antiinflamatuvar etki gösterebileceği, ancak MgSO<sub>4</sub>'un lokal ve sistemik antiinflamatuvar etkinliğinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı doz çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Magnezyum, hayvan deneyi, pnömoperitonyum, laparoskopi antiinflamatuvar etki

## ABSTRACT

Laparoscopic surgery is a minimally invasive method that is frequently preferred today, because it induces less metabolic-endocrine stress and therefore less inflammation. In laparoscopic surgery, pneumoperitoneum (Pp) is used as the basis for the procedure. Pneumoperitoneum creates a local and systemic inflammatory response caused by increased intra-abdominal pressure (IAP) and hypercarbia together with their systemic effects. Perioperative administration of magnesium sulfate ( $MgSO_4$ ) is one of the perioperative pharmacological interventions to reduce the inflammatory response.  $MgSO_4$  is in use in various areas of the modern practice of anesthesia. In addition to its protective effects on the cardiovascular and respiratory system; it has sedative, analgesic, anxiolytic, antiarrhythmic, muscle relaxant, organ protective and anti-inflammatory effects. In our study, we investigated the effects of different doses of  $MgSO_4$  intraperitoneally (i.p.) on the perioperative inflammatory response due to Pp.

In our study, we used 36 *Sprague-Dawley* male rats with the approval of Başkent University Ethical Committee for experimental research on animals (Project No. DA22/06) and the support of Başkent University Research Fund. Randomly selected animals were divided into four equal groups; Control group (CG), Pneumoperitoneum group (PG), Magnesium group 1 (MG250), Magnesium group 2 (MG500). In the PG, MG250 and MG500 groups, Pp was established for a total of 60 minutes, keeping the IAP at 12mmHg. At the beginning of procedure, we administered  $MgSO_4$  at 250 mg/kg (i.p.) to the MG250 group, 500 mg/kg (i.p.) to the MG500 group. The same volumetric amount of 0.9% saline was given to the PG. Serum and tissue samples were collected without any additional procedure in the CG. In order to evaluate the local inflammatory response, we examined peritoneal samples histopathologically to assess the degree of inflammatory cell infiltration, congestion and cell edema. In order to evaluate the systemic inflammatory response, tumor necrosis factor alpha ( $TNF-\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10) and myeloperoxidase (MPO) serum levels were measured on the samples taken from rats after the procedure.

There was a statistically significant difference between groups PG and CG for histopathologically measured inflammatory cell infiltration, congestion and cell edema grades, with the PG displaying more inflammation. In terms of systemic markers, only MPO

serum levels were higher with significance in the PG than in the CG. There was no significant difference between PG and CG for TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 parameters. For the MG250 group, histopathological examination showed significantly lower inflammatory damage compared to the PG, while no significant difference was observed in the MG500 group compared to PG in the histopathological examination. When systemic markers were examined, MPO levels in the MG250 group were found to be lower than in the PG group. There was no significant difference between the CG, PG and MG250 groups for TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 parameters. No significant difference was found for any parameter in the comparison of systemic markers between the MG500 group and the PG.

In conclusion, we think that i.p. MgSO<sub>4</sub> administration in the perioperative period may have an anti-inflammatory effect when used in the right dose range, however further dose-ranging research is needed to establish a better understanding of the local and systemic anti-inflammatory activity of MgSO<sub>4</sub>.

**Keywords:** Magnesium, animal model, pneumoperitoneum, laparoscopy, anti-inflammatory effect

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	v
<b>TABLO DİZİNİ</b>	vii
<b>ŞEKİL DİZİNİ</b>	vii
<b>KISALTMALAR</b>	ix
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Cerrahiye Bağlı İnflamatuvar Yanıt	3
2.2. Laparoskopik Cerrahi	4
2.3. Pnömoeritonyum	5
2.3.1. Kardiyovasküler etkileri	6
2.3.2. Pulmoner etkileri	6
2.3.3. Renal etkileri	7
2.3.4. Hepatoportal ve splanknik etkileri	7
2.3.5. İntrakranial etkileri	7
2.3.6. İmmün ve inflamatuvar etkileri	8
2.4. Magnezyum	9
2.4.1. Genel bakış	9
2.4.2. Biyokimya	10
2.4.3. Fizyoloji	10
2.4.4. Hüresel düzeydeki etkileri	11
2.4.5. Genel sistemik etkileri	11
2.4.5.1. Kardiyovasküler etkileri	11
2.4.5.2. Pulmoner etkileri	12
2.4.5.3. Nörolojik etkileri	13
2.4.5.4. Obstetrik etkileri	14
2.4.6. Anestezide kullanımı	14
2.4.6.1. Sedasyon	15
2.4.6.2. Analjezi	15
2.4.6.3. Kas gevşekliği	15

2.4.6.4. Antiadrenerjik etki	15
2.4.6.5. Organ koruma	16
2.4.7. Antiinflamatuvar etkileri	16
2.5. İnflamatuvar Belirteçler	19
2.5.1. Tümör Nekrozis Faktörü- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	19
2.5.2. İnterlökin-1 (IL-1)	19
2.5.3. İnterlökin-10 (IL-10)	20
2.5.4. Miyeloperoksidaz (MPO)	20
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	21
3.1. Deney Hayvanları	21
3.1.1. Deney hayvanlarının bakımı	21
3.1.2. Anestezi	21
3.1.3. Deney hayvanlarının gruplandırılması	22
3.2. Deney Modeli	22
3.3. Biyokimyasal Analiz	25
3.4. Histopatolojik İnceleme	25
3.5. İstatistiksel Analiz	26
<b>4. BULGULAR</b>	27
4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	27
4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	34
<b>5. TARTIŞMA</b>	38
<b>6. SONUÇLAR</b>	44
<b>7. KAYNAKLAR</b>	45

## TABLO DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Laparoskopik cerrahinin avantajları	4
<b>Tablo 2.2.</b> Mg <sup>+2</sup> 'un dokulardaki dağılımı	9
<b>Tablo 2.3.</b> Mg <sup>+2</sup> 'un sistemler üzerindeki etkileri	18
<b>Tablo 4.1.</b> Histopatolojik inflamatuvar reaksiyon skorları	27
<b>Tablo 4.2.</b> Histopatolojik konjesyon skorları	27
<b>Tablo 4.3.</b> Histopatolojik ödem skorları	28
<b>Tablo 4.4.</b> Gruplara göre histopatoloji sonuçları yönünden frekans dağılımları	29
<b>Tablo 4.5.</b> İnflamatuvar reaksiyon skorlarının dağılımı	30
<b>Tablo 4.6.</b> Konjesyon skorlarının dağılımı	31
<b>Tablo 4.7.</b> Ödem skorlarının dağılımı	31
<b>Tablo 4.8.</b> Serum TNF- $\alpha$ düzeylerinin dağılımı	34
<b>Tablo 4.9.</b> Serum IL-1 $\beta$ düzeylerinin dağılımı	34
<b>Tablo 4.10.</b> Serum IL-10 düzeylerinin dağılımı	35
<b>Tablo 4.11.</b> Serum MPO düzeylerinin dağılımı	35
<b>Tablo 4.12.</b> Gruplara göre biyokimyasal ölçümler yönünden yapılan karşılaştırmalar	36

## ŞEKİL DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Magnezyum eksikliğinde inflamasyon oluşum mekanizmaları	17
Şekil 3.1. Sprague-Dawley Rat	21
Şekil 3.2. Cerrahi işleme hazırlık	23
Şekil 3.3. Pnömooperitonyum uygulaması	23
Şekil 3.4. İnsüflatör cihazı	23
Şekil 3.5. Santrifüj cihazı	24
Şekil 3.6. Periton örneklerinin alınması	24
Şekil 4.1. Peritonun inflamatuvar reaksiyon açısından histolojik değerlendirmesi	32
Şekil 4.2. Peritonun konjesyon varlığı açısından histolojik değerlendirmesi	32
Şekil 4.3. Peritonun ödem varlığı açısından histolojik değerlendirmesi	33

## KISALTMALAR

<b>ACh</b>	Asetilkolin
<b>AFP</b>	Akut Faz Proteinleri
<b>AMİ</b>	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>HOCl</b>	Hipokloröz Asit
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>İAB</b>	İntraabdominal Basınç
<b>İKB</b>	İntrakranial Basınç
<b>i.v.</b>	İntravenöz
<b>i.m.</b>	İntramusküler
<b>i.p.</b>	İntraperitoneal
<b>K<sup>+</sup></b>	Potasyum
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	Magnezyum
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	Magnezyum Sülfat
<b>MPO</b>	Miyeloperoksidaz
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>PEEP</b>	Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
<b>PMS</b>	Premenstruel Sendrom

<b>Pp</b>	Pnömooperitonyum
<b>PTH</b>	Paratiroid Hormon
<b>RAAS</b>	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>ROS</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SVR</b>	Sistemik Vasküler Direnç
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktörü-alfa
<b>V/P</b>	Ventilasyon/Perfüzyon
<b>WBC</b>	Beyaz Kan Hücresi



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uygulanan her cerrahi prosedüre belli bir inflamatuvar stres yanıtı eşlik eder. Bu yanıtın derecesi cerrahi travmanın büyüklüğü ve anestezi uygulamaları gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu stres yanıtı, derecesine bağlı olarak postoperatif süreçte yara iyileşmesi, hastanede yatış süresi, postoperatif komplikasyon gelişme riski gibi birçok parametreyi etkiler. Cerrahiye bağlı inflamatuvar yanıtın derecesinin minimal invaziv yöntemler ile azaltılabileceği gösterilmiştir. Laparoskopik cerrahi, bu uygulamalar arasında öne çıkmış ve son yıllarda neredeyse tüm alanlarda altın standart olup laparotomiye tercih edilir duruma gelmiştir. Laparoskopik cerrahi daha az ağrı, daha küçük insizyon skarı, daha erken taburculuk gibi birçok avantaj sağlamasına karşın; laparotomiye oranla daha az olsa da, yine de yaygın inflamatuvar bir yanıtı neden olmaktadır (1-3).

Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ), vücutta bulunan en yaygın dördüncü ve potasyumdan ( $K^{+}$ ) sonra en yaygın ikinci hücre içi katyondur. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ko-faktör olarak temel bir role sahiptir. Vücuttaki işlevlerinin çoğunda fizyolojik bir kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) antagonistine benzetilmiştir (4,5).  $Mg^{+2}$  kullanımının inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7). Son dönemde,  $Mg^{+2}$  eksikliğinin akut ve kronik inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiş, inflamasyon zemininde gelişen hastalıklardan korunma ve tedavi protokolleri için  $Mg^{+2}$  araştırmalarına ağırlık verilmiştir. Deneyimizi planlarken, her cerrahi travmaya karşı belli bir inflamatuvar yanıt oluştuğu göz önünde bulundurularak,  $Mg^{+2}$ 'un cerrahi süreçlere eşlik eden inflamatuvar yanıtı azaltıcı yönde etki sağlayabileceğini düşündük ve i.p.  $Mg^{+2}$  kullanımının perioperatif antiinflamatuvar etkisini araştırmaya karar verdik. Organ sistemleri üzerindeki yararlı etkileri sebebiyle anestezi pratiğinde farklı alanlarda faydalanılan, ulaşımı kolay, ülkemiz şartlarında ucuz sayılabilecek bir ilaç olması da çalışmamızda araştırmak üzere  $Mg^{+2}$ 'u tercih etmemizin diğer sebepleridir.

Hayvan deneyi olarak planladığımız çalışmamızda, ratlarda pnömoperitonyum (Pp) uygulaması yapılarak Pp'un histopatolojik olarak periton dokuları üzerindeki lokal ve serum örneklerinden ölçülen inflamatuvar sitokinler aracılığıyla sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirilecektir. Farklı dozda  $Mg^{+2}$  uygulanan iki ayrı grup ile Pp'un neden olduğu

inflatuar yanıt üzerinde,  $Mg^{+2}$ 'un doz bağımlı lokal ve sistemik antiinflatuar etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda inflamatar yanıt oluşturulması için Pp uygulamasını tercih etmemizin sebebi laparoskopi uygulamasının günümüzde yaygın olarak tercih edilen ve ileride daha da geniş alanlarda kullanılması öngörülen bir cerrahi yöntem olması ve Pp uygulamasının sistemler üzerindeki birçok etkisiyle beraber bu prosedürün ayrılmaz bir parçası olmasıdır.

İnflatuar yanıtın ölçülmesinde çeşitli doku örneklerinden çalışılan farklı belirteçlerden yararlanılabilir. Çalışmamızda, ratlardan alınan periton örneklerinden lokal dokularda oluşabilecek inflamatar hasarın araştırılması için histopatolojik olarak inflamatar hücre infiltrasyonu, konjesyon, hücre ödemi incelemesi ve sistemik inflamatar yanıtın araştırılması için serum örneklerinden ölçülen tümör nekroz faktör alfa ( $TNF-\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1), interlökin- 10 (IL-10) ve miyeloperoksidaz (MPO) ölçümü yapılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Cerrahiye Bağlı İnflamatuar Yanıt

Cerrahi stres, cerrahi bir prosedürün insan vücuduna uyguladığı etki olarak tanımlanır ve uygulanan her cerrahi prosedüre belli bir stres yanıtı eşlik eder. Bu stres, sağkalım ve homeostazın korunması için çeşitli fizyolojik ve immünolojik reaksiyonları tetikler. Bu yanıtın derecesi birçok faktörden etkilendiği gibi; postoperatif süreçte yara iyileşmesi, hastanede yatış süresi, komplikasyon gelişme riski gibi birçok parametreye doğrudan veya dolaylı olarak etki etmektedir (8,9).

Cerrahi strese bağlı oluşan sistemik inflamatuvar yanıt; proinflamatuvar sitokinler, kompleman faktörleri, koagülasyon sistemi proteinleri, akut faz proteinleri (AFP), nöroendokrin mediatörler gibi farklı mediyatörlerin lokal ve sistemik salınımı sonrasında immünokompetan hücrelerin birikmesiyle meydana gelir. Bahsedilen inflamatuvar mediyatörlerin en önemli grubu olan sistemik sitokinler, karaciğerden AFP'nin salınımını uyarır, hemodinamik, metabolik, immün ve hormonal cevapları düzenleyerek postoperatif doku travmasının belirteci olarak kabul edilirler (8,10).

Cerrahi stresin şiddeti ile orantılı olan travma yanıtı çeşitli faktörlerden etkilenir; bu faktörler arasında doku hasarının büyüklüğü, hastanın komorbiteleri, genetik çeşitlilik, anestezi yönetimi, cerrahın deneyimi, cerrahi prosedürün tipi ve süresi sayılabilir (8). Laparoskopik cerrahi ile açık cerrahi yöntemleri karşılaştıran çalışmalar başta olmak üzere mevcut literatür, minimal invaziv tekniklerin doku hasarını azaltarak inflamatuvar yanıtı azaltabileceği görüşünü desteklemektedir (1,2,9).

Anestezi yönetimi de hastanın maruz kalacağı cerrahi stres miktarını etkiler. Cerrahi ekip ile iş birliği yapılarak doğru ventilasyon stratejisi, rejyonel anestezi, farmakolojik müdahale ve ağrı kontrolü gibi yöntemler ile antiinflamatuvar etki sağlanabilir. Bu farmakolojik yaklaşımlardan biri de perioperatif i.v. MgSO<sub>4</sub> uygulamasıdır (8).

## 2.2. Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopi, karın ve pelvik boşluklardaki organları gözlemek için transabdominal olarak yerleştirilen bir endoskopun kullanıldığı minimal invaziv bir cerrahi tekniktir. Bu teknik ile abdominal organ ve peritoneal yüzeyler görsel olarak incelenebilir ve çeşitli cerrahi prosedürler uygulanabilir (11). Laparotomiye kıyasla daha düşük metabolik-endokrin stres ve dolayısıyla daha az inflamasyon, perioperatif kan kaybı, insizyon, postoperatif ağrı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile beraber morbidite azalabilir (3,12–14) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Laparoskopik cerrahinin avantajları

Daha küçük kesi-Daha iyi kozmetik sonuç
Hızlı iyileşme süresi
Azalmış postoperatif ağrı
Azalmış perioperatif morbidite
Daha az postoperatif yara enfeksiyonu
Daha kısa hastanede kalış süresi
Azalmış sağlık bakım maliyetleri

Laparoskopi yöntemi; optik sistem, insüflasyon sistemi, çeşitli uzunluklarda ve özelliklerde cerrahi aletler gerektirir. Video kamera sistemi, daha iyi anatomik görsel alan sağlayarak daha avantajlı bir çalışma ortamı sağlar. Laparoskopik yöntemin ilk ve en önemli adımı pnömoperitonyum oluşturulmasıdır. Pp, tercihe göre seçilecek açık veya kapalı teknik ile periton boşluğuna CO<sub>2</sub> insüflasyonu ile sağlanır (15). Pp oluşturulduktan sonra, doğrudan görüntüleme altında laparoskop ve laparoskopik aletler, keskin trokarlar kullanılarak yerleştirilen kanüller aracılığıyla karın boşluğuna sokulur ve cerrahi prosedür uygulanır.

Laparoskopik cerrahinin kontrendikasyonları arasında ciddi hipovolemi, hemodinamik instabilite, ciddi hiperkarbi varlığı, intrakranial hipertansiyon riski bulunan kafa travması, intraabdominal basıncın yüksek olduğu durumlar, ciddi sistemik enfeksiyon, laparoskopik tekniğin uygulanamayacağı operasyonlar, cerrahi ekibin yetersizliği ve deneyimsizliği sayılabilir (16).

Laparoskopinin birçok üstünlüğü olsa da; karın boşluğuna giriş ve pnömoperitonyum ile ilişkili olabilecek belirli riskleri ve komplikasyonları mevcuttur. Pp ile ilişkili komplikasyonların temelini, İAB artışı ve hiperkarbi oluşturur. Bu komplikasyonlar arasında; pnömotoraks, pnömomediastinum, gaz embolisi, ve cilt altı amfizem; karın boşluğuna giriş ile ilgili komplikasyonlar ile ilgili ise kanama, vasküler hasar ve organ yaralanması sayılabilir.

Cerrahi yönetime karar verilirken sadece laparoskopinin sağladığı avantajlar değil; Pp ve hasta pozisyonunun sebep olduğu fizyolojik değişiklikler ve bahsedilen riskler de göz önünde bulundurularak uygun bir karar verilmelidir. Laparoskopik kolesistektomi günümüzde en sık uygulanan prosedürlerdendir ve bunu gastrointestinal cerrahiler takip etmektedir. Karaciğer, pankreas cerrahileri, jinekolojik ve ürolojik operasyonlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (17).

### **2.3. Pnömoperitonyum**

Peritoneal boşluk içinde laparoskopik cerrahinin gerçekleştirilebilmesi için karın duvarının abdominal organlardan ayrılması ve yükseltilmesi gerekir. Bu periton boşluğuna tercih edilen bir gazın insufle edilmesi ile pnömoperitonyum oluşturularak sağlanabilir. CO<sub>2</sub>, yanıcı olmaması, kolay ulaşılabilir, ucuz ve kanda çözünebilir bir gaz olması ile Pp oluşturulması için genel olarak tercih edilen ajandır.

Pnömoperitoneum sistemler üzerinde bazı fizyolojik değişikliklere neden olur. Pp ile ilişkili fizyolojik değişikliklerin temelini, İAB artışı ve hiperkarbi oluşturur. Bu değişiklikler kullanılan anestezi yöntemi, ventilasyon tekniği, hastanın komorbiteleri ve intravasküler hacim durumu gibi faktörlerden etkilenir. Genellikle intraabdominal basıncın 12-15 mmHg'ı aşmayacak seviyede tutulması, meydana gelebilecek yan etkileri minimize ederken, cerrahi alanın görüntülenebilmesi ve aletlerin manipülasyonu için yeterlidir. Bu seviyenin üzerindeki basınçlar, Pp'un sistemler üzerindeki etkilerini derinleştirerek komplikasyon riskini artırır. Hiperkarbinin önlenmesi için kontrollü solunumda ventilasyon arttırılmalıdır (11).

### **2.3.1. Kardiyovasküler etkileri**

Hafif hiperkarbi sağlıklı hastalarda hemodinami üzerinde çok ciddi bir etki yaratmazken, orta-şiddetli hiperkarbi ve asidoz kardiyak fonksiyon üzerinde CO<sub>2</sub>'in kardiyovasküler sistem üzerindeki direkt etkisi ve otonom sistem üzerinden indirekt olarak hemodinamik değişikliklere neden olur. Hiperkarbi doğrudan miyokardiyal depresyona ve vazodilatasyona neden olur. Bu etkiler, taşikardi ve sistemik vazokonstriksiyon sağlayan santral sempatik uyarı ile dengelenmeye çalışılır (14,18).

Hiperkarbinin hemodinamik etkileri, artan intraperitoneal basıncın mekanik etkisine kıyasla minimaldir. Artmış intraabdominal basıncın hemodinamik fonksiyonu etkileme derecesi, intravasküler hacim, İAB seviyesi ve hasta pozisyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Başlangıçta intraabdominal basıncın artmasıyla venöz dönüş artar, ancak basıncın daha da artması kalp debisinde azalmaya neden olur. Abdominal aortun kompresyonu, nörohumoral faktörlerin üretimi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, sistemik vasküler dirençte (SVR) artışa neden olur ve miyokardiyal kontraktiletiyi baskılar. SVR artışı, kalp debisindeki azalma, intravasküler hacim, peritonun gerilmesine bağlı vagal uyarı ve pozisyonel değişikliklere bağlı olarak özellikle kardiyovasküler rezervi zayıf hastalarda hemodinamik değişikliklere yol açabilir. SVR artışı ve taşikardiye bağlı miyokardiyal iş yükündeki artış, özellikle kardiyak rezervi zayıf olan hastalarda kardiyak iskemiye yol açabilir (14,18).

### **2.3.2. Pulmoner etkileri**

Laparoskopi sırasında abdominal insuflasyona bağlı intraabdominal basınç ve hacim artışı diyafragma hareketini engeller ve buna bağlı olarak akciğer bazal loblarında ölü boşluk artar, fonksiyonel rezidüel kapasite ve pulmoner kompliyans azalır, ventilasyon/perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu sonrasında atelektazi gelişir. Aynı zamanda CO<sub>2</sub> insuflasyonuna bağlı olarak hiperkapni ve respiratuvar asidoz gelişebilir. Normal akciğer fonksiyonu olan hastalarda, bu intraoperatif solunum değişiklikleri genellikle klinik bir fark yaratmazken sınırlı pulmoner rezervi olan hastalarda ise daha yüksek risk taşır. Kontrollü ventilasyon stratejileri ve PEEP uygulamaları ile alveoler atelektazi oluşumu en aza indirilerek, V/P uyumsuzluğu düzeltilir ve hipoksemi riski azaltılır. Yapılan çalışmalarda laparoskopik

yöntemin önemli pulmoner komplikasyonlara yol açmasına rağmen açık operasyonlara göre postoperatif dönemde daha iyi pulmoner sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (14,18,19).

### **2.3.3. Renal etkileri**

Pnömooperitonyum, böbrek kan akımında, glomerüler filtrasyon hızında ve idrar çıkışında azalmaya sebep olur. Bu etkiler, multifaktöriyel sebeplerle oluşur: İAB artışının renal arter ve venler üzerindeki mekanik bası etkisi, üreteral obstrüksiyon, İAB artışının sebep olduğu hemodinamik değişiklikler ve kalp debisindeki azalma, RAAS sisteminin ve sempatik aktivasyonun sebep olduğu renal vazokonstriksiyon temel sebeplerdir. Pp'un böbrek üzerindeki etkileri genellikle klinik olarak önemli değildir ve postoperatif dönemde hızla düzelir. Yine de, kalıcı komplikasyonları önlemek için dikkatli ve yeterli sıvı replasmanı ve uygun hemodinamik monitorizasyon yapılmalıdır (18–20).

### **2.3.4. Hepatoportal ve splanknik etkileri**

Pnömooperitonyum sırasında, İAB artışına bağlı olarak hepatoportal dolaşım giderek azalır. Yüksek İAB kapiller yatakları mekanik olarak sıkıştırır, splanknik mikro sirkülasyonu azaltır ve böylece intraabdominal organların oksijen dağılımında bozukluklara sebep olur. Pp'a bağlı mevcut yan etkiler sağlıklı kişilerde splanknik otoregülasyon ile kompanse edilebilse de özellikle rezervi düşük kalp, böbrek ve intestinal fonksiyonu bulunan hastalarda yüksek basınç ve uzun pnömooperitonyum sürelerinden kaçınılmalıdır (19,21).

### **2.3.5. İntrakranial etkileri**

Pnömooperitonyumun, intrakranial basıncı (İKB) arttırdığı gösterilmiş olup, bu artışın sebebinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. İnsüflasyon sırasında artan intraabdominal ve intratorasik basınca bağlı olarak torakolomber venöz pleksusun drenajının engellenmesi, sakral boşluğun vasküler kompartmanında artış ve hiperkarbiye bağlı serebral vazodilatasyon İKB artışına neden olabilmektedir (18).

### 2.3.6. İmmün ve inflamatuvar etkileri

Her cerrahi travma, strese neden olarak akut inflamatuvar yanıtları uyarır ve immüniteyi baskılar. Bu yanıtlar, cerrahi travmanın süresi ve şiddeti ile orantılıdır; buna bağlı olarak laparoskopik cerrahilerde açık cerrahilere göre daha az stres yanıtı oluşur ve postoperatif immün fonksiyonlar daha iyi korunur. Ancak pnömoperitonyum oluşumu da; lokal ve sistemik inflamasyona, asidoza, oksidatif strese, mezotel hasarına ve adezyon gelişimine neden olur. Artan intraabdominal basınç, splanknik perfüzyonu ve mikrosirkülasyonu bozar, bunun sonucunda hipoksemi gelişir ve buna bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile ilişkili iskemi-reperfüzyon hasarı gelişebilir. Yapılan çalışmalarda, yüksek İAB seviyesi ve uzun Pp süresinin, inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir (22). Bunun dışında insüflasyon amacıyla kullanılan gaz tercihinin de (CO<sub>2</sub>, oda havası veya helyum) inflamatuvar yanıtları değiştirebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (18).

Pnömoperitonyumun meydana getirdiği periton hasarının sistemik inflamasyonu indüklemesinin yanı sıra, periton üzerindeki lokal etkilerin de klinik sonuçları olabilir. Periton karın boşluğunu kaplayan, çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip bir organdır, bazal membran ve alttaki bağ dokusu tabakası tarafından desteklenen tek bir mezotelyal hücre tabakasından oluşur. İnflamasyonun düzenlenmesi, fibrinoliz, anjiyogenez ve doku onarımı gibi görevleri mevcuttur. Artmış İAB, kullanılan insüflasyon gazları ve sıcaklık değişimleri periton bütünlüğünü ve biyolojisini etkiler. İskemi-reperfüzyon hasarı sonrası ROS salınımı, mikrodolaşım bozukluğu, doku hipoksisi, mezotelyal hasardan inflamasyona ve adezyon gelişimine kadar değişen peritoneal hasarın ilk adımlarıdır. Peritoneal hipoksi ve CO<sub>2</sub> etkisi ile asidoz gelişir. Polimorfonükleer lökositler hasarlı peritoneal bölgelere sızar ve hemen ardından makrofajlar gelir. Peritoneal mast hücrelerinin degranülasyonu vasküler geçirgenliği artırır, bu da inflamatuvar yanıt ve aktif bileşenlerin salınımı ile sonuçlanır. Klinik olarak bu değişiklikler peritoneal metastaz, adezyon oluşumunu ve intraperitoneal sepsis gibi sonuçları etkileyebilir (23,24).

## 2.4. Magnezyum

### 2.4.1. Genel bakış

Magnezyum, vücutta bulunan en yaygın dördüncü ve potasyumdan sonra en yaygın ikinci hücre içi katyondur.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  ile birlikte böbrek tarafından regüle edilen 4 ana katyondan biridir. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ko-faktör olarak temel bir role sahiptir. Vücuttaki işlevlerinin çoğunda fizyolojik bir  $\text{Ca}^{+2}$  antagonistine benzetilmiştir (4).

Toplam vücut  $\text{Mg}^{+2}$  içeriği 24-25 gr'dır ve bunun %99' u hücre içindedir. Bu miktarın %60'ı ağırlıklı olarak kemikte, apatit kristalleri ile birlikte serbestçe değişebilen iki değerli bir katyon olarak depolanır. Toplam vücut  $\text{Mg}^{+2}$  konsantrasyonunun %20'si kasta lokalizedir ve kalan %20'si diğer dokularda dağılır. Toplam vücut  $\text{Mg}^{+2}$ 'nin sadece %1'i hücre dışı sıvıdadır. Bunun da, sadece üçte biri serumda bulunur, yaygın olarak ölçülen de serum  $\text{Mg}^{+2}$ 'dir (Tablo 2.2). Bu nedenle, serum  $\text{Mg}^{+2}$  seviyesinin toplam vücut  $\text{Mg}^{+2}$  depolarını yeterli şekilde yansıtmadığı açıktır. Bununla birlikte, hipo ve hipermagnezemi yönetimi kılavuzları serum  $\text{Mg}^{+2}$  değerlerine dayanmaktadır (25).

**Tablo 2.2.**  $\text{Mg}^{+2}$ 'un dokulardaki dağılımı

Doku	Total $\text{Mg}^{+2}$ dağılımı (%)
Serum	0,3
Eritrositler	0,5
Yumuşak Doku	20
Kemik	60
Kas	20

Çeşitli nedenlerle hastanede takip edilen birçok hastada düşük  $\text{Mg}^{+2}$  düzeyleri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte,  $\text{Mg}^{+2}$ 'un iyi bilinen önemli etkilerine rağmen, hastalarda  $\text{Mg}^{+2}$  miktarının genellikle doğru olarak belirlenemediği ve takip edilmediği, bu nedenle de  $\text{Mg}^{+2}$ 'un 'unutulmuş katyon' olarak adlandırıldığı ifade edilmiştir. (26,27). Son 20-30 yılda, çok sayıda epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalar, hipomagnezemi ve/veya kronik  $\text{Mg}^{+2}$  eksikliği gibi  $\text{Mg}^{+2}$  düzeylerindeki anormalliklerin,

hemen hemen her sistemde olumsuz etkilere yol açabileceğini, patolojik durumları şiddetlendirebileceğini ve potansiyel kritik sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir (28).

Günlük  $Mg^{+2}$  ihtiyacı kadınlar için 300 mg, erkekler için ise 350 mg olarak önerilmektedir (29).  $Mg^{+2}$ 'dan zengin besin kaynakları; tam tahıllar ve tahıl ürünleri, yeşil sebzeler, kuruyemişler ve tohumlardır. Baklagiller, meyveler, et ve balıklar orta düzeyde  $Mg^{+2}$  içeriğine sahiptir. Başta tahıllar olmak üzere gıdaların işlenmesi ve modern tarım uygulamaları, besinlerin içeriğindeki  $Mg^{+2}$  miktarında ciddi azalmaya sebep olmaktadır (30). Serum  $Mg^{+2}$  referans değerleri: Erişkinlerde: 1,8-2,6 mg/dl, Çocuklarda: 1,7-2,1 mg/dl, yenidoğanlarda: 1,5-2,2 mg/dl olarak belirlenmiştir.

#### **2.4.2. Biyokimya**

Magnezyum (atom numarası 12, atom kütlesi 24.30 Da), periyodik tablonun 3. periyodunun ikinci grubuna ait bir alkali toprak metal olarak sınıflandırılır.  $Ca^{+2}$  gibi, oksidasyon durumu +2'dir ve güçlü reaktivitesi nedeniyle sıklıkla sulu çözeltide serbest kation  $Mg^{+2}$  olarak veya mineral olarak; klorürler, karbonatlar ve hidroksitler dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin parçası olarak bulunur (28). Total vücut  $Mg^{+2}$ 'unun yaklaşık %0,3'ü olan serum  $Mg^{+2}$  olarak 3 halde bulunur: İyonize (%62); proteine, özellikle albumine bağlı (%33) ve sitrat, fosfat gibi anyonlarla kompleks halde (%5) (4).

#### **2.4.3. Fizyoloji**

Magnezyum esas olarak ince bağırsaktan, küçük bir kısmı da kalın bağırsaktan emilir. Birçok enzimin aktivasyonu dahil olmak üzere vücuttaki birçok biyokimyasal süreçte yer aldığından, konsantrasyonunun yakından düzenlenmesi gerekir.  $Ca^{+2}$ 'a benzer şekilde, vücut  $Mg^{+2}$  içeriği fizyolojik olarak üç ana mekanizma ile düzenlenir: intestinal absorpsiyon, böbrekten reabsorpsiyon/ekskresyon ve vücut  $Mg^{+2}$  deposundan (yani kemikler) değişim. Böbreklerden  $Mg^{+2}$  atılımı, hipermagnezemi sırasında belirgin şekilde artabilir veya  $Mg^{+2}$  eksikliği sırasında neredeyse sıfıra düşebilir.  $Mg^{+2}$  atılımının düzenlenmesi esas olarak tübüler reabsorpsiyon ile sağlanır. Primer reabsorpsiyon bölgesi, filtrelenmiş  $Mg^{+2}$ 'un yaklaşık %65'inin yeniden emildiği Henle kulbudur (31).  $Mg^{+2}$  metabolizmasının düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon, aldosteron ve seks hormonları gibi birçok hormon yer alır.

PTH ve D vitamini intestinal absorpsiyonu artırır, PTH  $Mg^{+2}$  'un renal geri emilimini kolaylaştırır ve kemik geri alımını kolaylaştırır, insülin  $Mg^{+2}$ 'un hücre alımını artırır ve glukagon böbrek reabsorpsiyonuna yardımcı olur (32).

#### **2.4.4. Hücresel düzeydeki etkileri**

Magnezyum, hücrelerdeki membran stabilizasyonu, iyon kanalı regülasyonu ve enzimatik reaksiyonları içeren birçok süreçte önemli rol oynar. Hücre zarı ve intrasitoplazmik organellerin bir stabilizatörü olarak hareket eder.  $Ca^{+2}$ ATPaz ve  $Na^{+}$ - $K^{+}$ ATPaz'ın fonksiyonunu düzenleyerek hücrenin depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında görev alır.  $Mg^{+2}$  eksikliği, ATPaz pompalarının etkinliğini bozar ve hücre içi ATP ve  $K^{+}$  azalmasına,  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  artışına yol açar (32). Farklı iyon kanallarının düzenleyicisi olarak da görev alır. Çeşitli iyon kanalları ve reseptörler üzerinde fizyolojik bir  $Ca^{+2}$  antagonisti olarak görev yapar.

Hücre içi serbest  $Mg^{+2}$ , ATP ile ilgili yüzlerce enzimatik reaksiyonun aktivasyonu için gereklidir. Glikolizde yer alan birçok enzimin önemli bir düzenleyicisidir. Heksokinaz, fosfofruktokinaz, aldolaz, fosfogliserat kinaz ve piruvat kinazın aktivitesi için gereklidir.  $Mg^{+2}$  gerektiren diğer enzimler arasında topoizomerazlar, helikazlar, eksonükleazlar, protein kinazlar, siklazlar ve ATPazlar bulunur, yani  $Mg^{+2}$  DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, amino asit sentezi ve protein sentezi için gereklidir. Aynı zamanda RNA ve DNA tersiyer yapılarının temel bir bileşenidir (33).

#### **2.4.5. Genel sistemik etkileri**

##### **2.4.5.1. Kardiyovasküler etkileri**

Magnezyum, miyokardiyal metabolizmayı,  $Ca^{+2}$  homeostazını, vasküler tonusu, periferik vasküler direnci ve kalp debisini etkileyerek kalp fonksiyonunda kardiyoprotektif önemli bir rol oynar. Antihipertansif, antiaritmik, anti-inflamatuar ve antikoagülan bir ajan olarak işlev görür.

Mg<sup>+2</sup> etkilerini üç şekilde gösterir:

- 1) Kalp hücrelerindeki iyon kanallarının aktivitesini düzenler, böylece miyokardın elektriksel özelliklerini etkiler,
- 2) Hücre içi Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu etkileyerek miyokardiyal kontraktileteyi düzenler,
- 3) Antiinflamatuvar ve vazodilatör etki gösterir (34).

Son yıllarda düşük Mg<sup>+2</sup> düzeylerinin, artmış koroner arter hastalığı (KAH) riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35,36). Bu etki Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkisiyle lipid profilini ve endotel fonksiyonlarını iyileştirmesi ve ROS azaltması ile ilgili olabilir. Ayrıca Mg<sup>+2</sup>, trombosit agregasyonunu azaltarak kanın pıhtılaşmasını engeller ve güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir (34). Mg<sup>+2</sup>'un kardiyak K<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> kanallarını düzenleyen bir işlevi olduğu bilinmektedir, bu nedenle kardiyak aksiyon potansiyelini etkiler. Buna bağlı olarak, hipomagnezeminin kendi başına, özellikle stres veya alkolizm ile birlikte aritminin bir nedeni olduğu öne sürülmüştür (37). Aritmilerin çeşidine bağlı olarak, Mg<sup>+2</sup> tedavide de kullanılmaktadır. Torsades de pointes tedavisinde yaygın olarak kullanılan Mg<sup>+2</sup>'un kılavuzlarda bulunmasa da atriyal fibrilasyon gelişme riski olan hastalar için profilaktik kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (34,38).

Yapılan çalışmalarda düşük serum Mg<sup>+2</sup> seviyelerinin sıklıkla hipertansiyon bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (39,40). Etki mekanizması, Mg<sup>+2</sup>'un doğal bir Ca<sup>+2</sup> kanal blokleri gibi davranarak, vasküler düz kas hücreleri içindeki Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu azaltarak vazodilatasyon sağlamasıdır. Ayrıca Mg<sup>+2</sup>, endotelial nitrik oksit (NO) üretimini arttırarak vazodilatasyona katkı sağlar (4 (34)).

Düşük serum Mg<sup>+2</sup> seviyeleri, akut miyokard infarktüsü (AMİ) riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (41). Mg<sup>+2</sup>'un miyokardiyal infarktüsü önlemedeki rolü, kalp ve damar yapısındaki endotelial ve düz kas hücrelerinin gevşemesinden kaynaklanabilir (42). Ayrıca kalp hızı değişkenliği AMİ için bir risk faktörüdür ve Mg<sup>+2</sup> aritmiyi önleyebilir. Ancak AMİ tedavisinde mevcut kılavuzlar içinde Mg<sup>+2</sup> uygulamasının yeri yoktur (34).

#### **2.4.5.2. Pulmoner etkileri**

Magnezyumun, solunum fonksiyonu üzerine etkilerinin mekanizması hala tam olarak anlaşılmamış olmasında rağmen; solunum yollarında bronkodilatasyon, mast hücre

stabilizasyonu, nörohumoral mediyatör salınımı ve mukosilyer klirens gibi önemli fonksiyonlarda yer aldığı gösterilmiştir (43).

Mg<sup>+2</sup>'un solunum fonksiyonundaki rolü üç şekilde açıklanabilir:

- 1) Vazodilatör ve bronkodilatör etki
- 2) Asetilkolin (ACh) ve histamin salınımının düzenlenmesi
- 3) Anti-inflamatuar etki

Magnezyum'un bronkodilatatör etkilerinin, her ikisi de bronkokonstriksiyonu indükleyen ACh ve histamin salınımını inhibe etmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mg<sup>+2</sup>, mast hücre degranülasyonunu inhibe eder, dolayısıyla histamin ve prostaglandin salınımını azaltır (34). Astımlı hastalarda düşük serum Mg<sup>+2</sup> seviyeleri bildiren ve atak tedavisinde nebulize ve i.v. Mg<sup>+2</sup> uygulamasının etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Astımla ilişkili olan ACh ve histamin salınımının düzenlenmesi, bu sayede bronkodilatasyona neden olmasının yanında, kas gevşetici ve antiinflatamuar etkileri de göz önüne alındığında astım atak profilaksisi ve tedavisinde yer alabileceği düşünülmektedir (44,45).

Magnezyum'un yukarıda bahsedilen özellikleri nedeniyle, kronik solunum yolu hastalıklarına karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) olan hastalarda serum Mg<sup>+2</sup> seviyeleri ile hastalığın şiddetinin ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmalar mevcuttur (46,47). Yine de KOA tedavisinde Mg<sup>+2</sup> kullanımı hala belirsizliğini korumaktadır.

#### **2.4.5.3. Nörolojik etkileri**

Nörolojik açıdan Mg<sup>+2</sup>, sinir iletimi ve nöromüsküler kavşakta önemli bir rol oynar. Ayrıca nöronal hücre ölümüne (eksitotoksisite) yol açabilen aşırı uyarılmaya karşı koruyucudur ve birçok nörolojik bozuklukla ilişkisi gösterilmiştir. Nöronal Mg<sup>+2</sup> konsantrasyonları, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde büyük öneme sahiptir. NMDA reseptörleri eksitator sinaptik iletim, nöronal plastisite ve eksitotoksisite için için önemlidir ve bu nedenle sağlıklı gelişim, öğrenme ve hafızada rol oynamaktadır. Mg<sup>+2</sup>, NMDA reseptöründeki Ca<sup>+2</sup> kanalını bloke eder ve ancak membran potansiyeli yükseldiğinde blokaj kalkar. Böylece glutamat ilgili reseptör bölgesine bağlanarak eksitator etkisini meydana getirebilir. Glutamat beyindeki başlıca eksitator nörotransmitterdir. Düşük Mg<sup>+2</sup> seviyeleri, teorik olarak glutamaterjik sinir

iletimini güçlendirebilir, bu da oksidatif strese ve nöronal hücre ölümüne yol açabilen eksitotoksiste için destekleyici bir ortama yol açar. Anormal glutamaterjik sinir iletimi, migren, kronik ağrı, epilepsi, Alzheimer, Parkinson ve inme dahil olmak üzere birçok nörolojik bozuklukta, ayrıca bu nörolojik bozukluklarla sıklıkla birlikte görülen depresyon ve anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (34,48).

Magnezyum, presinaptik sinir terminallerinde bir  $Ca^{+2}$  kanal blokleri görevi görür ve motor son plakta ACh salınımını azaltır, bu da kas lifinin uyarılabilirliğini ve son plak potansiyelinin amplitüdünü azaltır, böylece, birlikte kullanıldıklarında non depolarizan nöromüsküler blokerlerin etkisini potansiyelize eder (49). Myastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu ve miyotonik distrofi dahil olmak üzere nöromüsküler bozuklukları olan hastalar, yüksek doz  $Mg^{+2}$ 'a maruz kaldıklarında artmış nöromüsküler blokaj riski altındadır (50).

#### **2.4.5.4. Obstetrik etkileri**

Magnezyum, uzun süredir obstetrik sorunların tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır ve çeşitli obstetrik durumların  $Mg^{+2}$  ile ilişkisini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Preeklampsi ve eklampsinin tedavisinde birinci basamak antikonvülzandır ve şiddetli preeklampsi veya eklampsi olan hastalara uygulanmaktadır.  $Mg^{+2}$  ayrıca, orta derecede bir tokolitikdir.  $Mg^{+2}$  tedavisinin yan etkileri genellikle hafiftir, ancak en ciddi yan etkisi nöromüsküler zayıflıktır (50). Ek olarak bir dizi jinekolojik sorun,  $Mg^{+2}$  eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut kanıtlar, premenstruel sendrom (PMS), menstrüel migren ve dismenore gibi bu durumlardan bazıları için  $Mg^{+2}$  eksikliği ile semptomların ortaya çıkması arasında açık bir ilişki olduğunu ve  $Mg^{+2}$  desteğinin klinik semptomları azaltabileceğini veya ortadan kaldırabileceğini göstermektedir (51).

#### **2.4.6. Anestezi kullanımı**

Magnezyum, anestezi için son derece önemli bir yere sahiptir ve anestezinin güncel pratiğinde birçok alanda kullanılabilir. Sedatif, analjezik, anksiyolitik, anti-aritmik, kas gevşetici ve organ koruyucu etkileri mevcuttur. Uygun endikasyonda ve dozda kullanılan  $Mg^{+2}$ ; anestezi ve postoperatif analjezide olumlu etkiler yapabilmektedir.

#### **2.4.6.1. Sedasyon**

Magnezyum, santral sinir sistemindeki NMDA glutamat reseptörlerini bloke ederek nöronlar üzerinde inhibitör bir etki yaratır. Bu nedenle anksiyolitik ve antikonvülzan özelliklere sahiptir. Bu etkilerinden dolayı  $Mg^{+2}$ , genel anestezi sırasında sedatif-hipnotik ilaç ihtiyacını azaltmaktadır (52,53).

#### **2.4.6.2. Analjezi**

Magnezyum, NMDA reseptörlerini ve L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarını bloke ederek nosiseptif uyaranların iletimini ve ağrı algısını modüle edebilir. Anestezi literatüründe  $Mg^{+2}$ 'un ağrı üzerine etkisi lokal, sistemik, epidural ve intratekal kullanım için araştırılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (52,53).

#### **2.4.6.3. Kas gevşekliği**

Magnezyum presinaptik ACh salınımını inhibe eder ve postsinaptik depolarizasyon eşiğini yükselterek kas gevşetici ve spazmolitik etki gösterir. Bu etkileri ile non depolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder ve etkin doz ihtiyacını azaltır. İndüksiyon sırasında adjuvan olarak kullanıldığında trakeal entübasyon koşullarını iyileştirdiği ve perioperatif kullanımda ekstübasyon sonrası laringospazmı azalttığı gösterilmiştir.  $Mg^{+2}$ , kas gevşetici, spazmolitik ve antiinflamatuvar özellikleri göz önüne alındığında, bronş aşırı duyarlılığının ve bronkospazmın önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynar (52,54).

#### **2.4.6.4. Antiadrenerjik etki**

Magnezyum,  $Ca^{+2}$  kanallarını bloke eder ve hücre zarında  $Na^{+}-K^{+}$  taşınmasını düzenler, böylece bir zar stabilizatörü görevi görür. Ayrıca adrenal bezlerden ve adrenerjik sinir terminallerinden katekolamin salınımını engeller. Bütün bunlar  $Mg^{+2}$ 'a antiaritmik, vazodilatör ve spazmolitik özellikler verir (52,53).

#### 2.4.6.5. Organ koruma

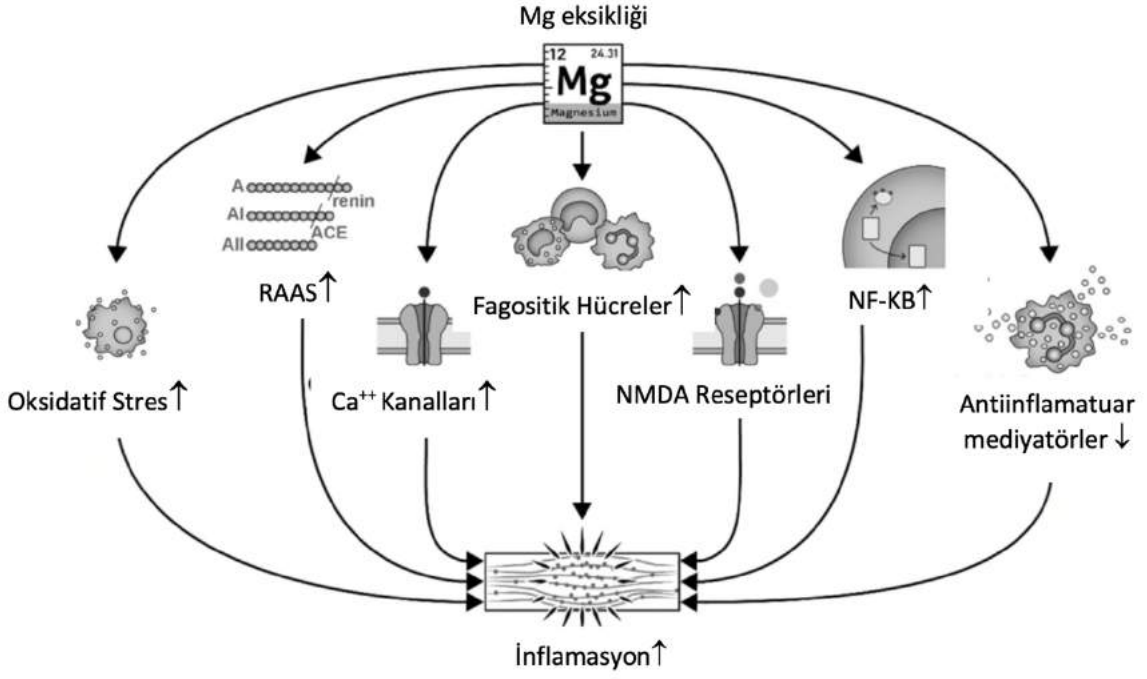
Magnezyumun organ korumasındaki önemli rolü, hücresel düzeyde gerçekleştirilen fizyolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır: bu etkileri sayesinde oksidatif hücre hasarını azaltır, serbest radikallerin ve inflamatuvar mediyatörlerin oluşmasını engeller (52).

#### 2.4.7. Antiinflamatuvar etkileri:

Özellikle son yirmi yılda,  $Mg^{+2}$  eksikliğinin hem akut inflamatuvar süreçlerde hiperinflamasyona, hem de kronik hastalıklarda düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunduğu dair literatürde pek çok yayın mevcuttur (6,7,55,56). Yukarıda bahsedilen hücresel ve sistemik etkileri ile özellikle zemininde kronik inflamasyon olan birçok hastalığın gelişimi ile  $Mg^{+2}$  eksikliği arasındaki ilişki gösterilmiş, bunun üzerine  $Mg^{+2}$ 'a gösterilen önem artmış,  $Mg^{+2}$ 'un antiinflamatuvar etkilerinin nedenlerini ortaya koymak üzere araştırmalara ağırlık verilmiştir (5,57).

$Mg^{+2}$  antiinflamatuvar etkilerini 7 mekanizma ile sağlıyor gibi gözükmemektedir (Şekil. 2.1) (55).

- 1) İnflamasyonu arttıran hücresel oksidatif stresin azaltılması
- 2) İnflamasyona yol açan RAAS aktivitesinin inhibisyonu
- 3)  $Ca^{+2}$  kanal blokajı etkisi ile hücre içi anormal  $Ca^{+2}$  akışının azaltılması
- 4) Fagositik hücrelerin aktivitesinin inhibisyonu
- 5) NMDA reseptörlerinin eksitotoksitesitesinin engellenmesi ve P maddesi salınımının azaltılması
- 6) Nükleer faktör-kB (NF-kB) sinyalinin aktivasyonunu azaltarak, sitokinlerin ve IL-1 $\alpha$  gibi proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunun artışının engellenmesi
- 7) NO, lipoksinler, resolvinler ve koruyucular gibi anti-inflamatuvar araçların arttırılması



**Şekil. 2.1.** Magnezyum eksikliğinde inflamasyon oluşum mekanizmaları

Azalan  $Mg^{+2}$  seviyeleri, bahsedilen yolaklar aracılığıyla inflamasyonun aktivasyonu ile sonuçlanırken, yüksek  $Mg^{+2}$  seviyeleri, inflamatuvar yanıtı baskılar. CRP, MCP-1, P maddesi, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ;  $Mg^{+2}$  eksikliği altında yükseldiği bildirilen bazı inflamatuvar biyobelirteçlerden bazılarıdır (5,56,58).

**Tablo 2.3.** Mg<sup>+2</sup>'un sistemler üzerindeki etkileri

<b>Santral sinir sistemi</b>	Sedasyon
	Analjezi
	Serebral vazodilatasyon
	İndirekt sempatolizis
<b>Kardiyovasküler sistem</b>	Antiaritmik
	Vazodilatatör
	Antiagregan
<b>Düz Kas</b>	Arteriyel vazodilatasyon
	Bronkodilatasyon
	Tokoliz
<b>Çizgili Kas</b>	Kas gevşemesi
<b>İnflamatuvar</b>	Yanıt regülasyonu
<b>Hücreesel</b>	Membran stabilizasyonu

## 2.5. İnflamatuvar Belirteçler

İnflamasyon; makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler gibi hücresel elemanların yanı sıra, bu hücrelerden salgılanan vazoaktif aminler ve peptitler, eikosanoidler, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinlerin de rol aldığı karmaşık bir süreçtir. İnflamatuvar yanıtın ölçülmesinde çeşitli doku örneklerinden çalışılan farklı belirteçlerden yararlanılabilir. Genel olarak bu belirteçlerin düzeyinin travmanın boyutunu yansıttığı, yani travma arttıkça düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 sitokinleri ile nötrofil enzimlerinden biri olan MPO parametrelerini araştırdık.

### 2.5.1. Tümör Nekrozis Faktörü- $\alpha$

Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (aynı zamanda kaşektin olarak da bilinir), immün sistemde inflamasyon, apoptoz, hücre çoğalması ve farklılaşması yoluyla önemli bir rol oynayan güçlü bir pro-inflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$  tipik inflamatuvar etkilerini hücre içi sinyal yolları üzerinden gösterir. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, lökositlerin epitele adezyonunu sağlar, vazodilatasyon ve ödem oluşumuna neden olur, inflamasyon alanlarında oksidatif strese katkıda bulunur ve dolaylı olarak ateşi indükler. Esas olarak makrofajlar ve T hücrelerinin tarafından sentezlense de, birçok hücre tarafından üretilir. Vücut direnci, enfeksiyon ve kansere karşı immün bağışıklıktaki yadsınamaz rolüne rağmen, inflamasyon sürecindeki merkezi konumu sebebiyle kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde de önemli bir yer tutar ve tedavi protokollerinde kendisine karşı geliştirilmiş antikörler kullanılır (59,60).

### 2.5.2. İnterlökin-1

İnterlökin-1 (IL-1), enfeksiyon veya doku hasarına karşı immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan bir mediyatördür. Hem konjenital, hem de kazanılmış bağışıklıkta görev alır. Hipotalamus yoluyla ateşi tetikleyen başlıca endojen pirojendir. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır, hücre geçişini sağlar, T hücrelerinin proinflamatuvar T helper 17 (Th17) hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerini aktive eder. IL-1'in genel olarak aynı IL-1 reseptörü aracılığıyla sinyal veren iki farklı sitokin olan alt tipleri, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dir. Aslında IL-1 ailesi, agonist aktiviteye sahip 7 ligand (IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), üç reseptör antagonisti

(IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) ve bir anti-inflamatuar sitokin (IL-37) den oluşur. IL-1 in genel etkilerinin önemli bir kısmından sorumlu olan ve 11 IL-1 ailesi üyesi arasında en iyi tanımlanmış ve en çok çalışılan sitokin İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )'dır. IL-1 $\beta$ , ağırlıklı olarak makrofajlar, nötrofiller ve mast hücreleri gibi miyeloid hücreler tarafından üretilir ve salınımı lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar uyarılar tarafından indüklenir (61,62).

### **2.5.3. İnterlökin-10**

Sitokin interlökin-10 (IL-10), steril yara iyileşmesi, otoimmünite, kanser ve homeostaz gibi durumlarda önemli roller oynarken, konağın patojenlere ve mikrobiyotaya karşı aşırı tepkilerden korunmasını sağlayan önemli bir anti-inflamatuar araçtır. İmmün sistem oldukça karmaşık mekanizmalar ile düzenlenir, proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra inflamatuvar reaksiyonların aşırı etki göstererek potansiyel zararlı etkilerini sınırlayan anti-inflamatuar sitokinler ve spesifik sitokin inhibitörleri gibi immünomodülatör elemanlar bu sistemin sağlıklı bir şekilde işlemesi için önemlidir. IL-10, insan immün yanıtında bulunan en önemli anti-inflamatuar sitokindir. IL-10 üretimi, lipopolisakkaritler, TNF- $\alpha$  ve katekolaminler dahil olmak üzere inflamatuvar veya enfeksiyöz uyarılar tarafından tetiklenir. Üretiminin ana kaynağı makrofajlardır. Azalmış IL-10 ekspresyonu, akut bir enfeksiyon sırasında patojenlerin temizlenmesini artırabilir, ancak aynı zamanda inflamatuvar yanıtın aşırı artmasına sebep olarak, immünopatolojinin ve doku hasarının alevlenmesine neden olabilir (63–65).

### **2.5.4. Miyeloperoksidaz**

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofiller ve monositlerde eksprese edilen bir hemo-peroksidaz enzimidir. Nötrofillerin başlıca bakterisidal proteinlerindedir ve azurofilik granüller içinde depolanır. Hipokloröz asiti (HOCl) de içeren reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumunu katalize eder. MPO/HOCl sistemi, nötrofillerin antimikrobial aktivitesinde ve fagositozda önemli rol oynar. Enfeksiyonlara karşı immün yanıtındaki önemli rolüne ek olarak MPO'nun çeşitli inflamatuvar hastalıklarda doku hasarı ve inflamasyonun lokal bir aracısı olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki yüksek MPO seviyeleri, artan inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllardaki MPO araştırmaları, bu enzimin inflamasyondaki rolü ve bu etkisi ile inflamatuvar hastalıklar ile ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır (66–68).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nda değerlendirildi ve DA 22/06 proje numarasıyla 07/02/2022 tarihinde onaylandı. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Hayvan deneyleri, Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi-Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan ratlar Başkent Üniversitesi Üretim ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmamızda, pnömoperitonyum oluşturulan ratlarda intraperitoneal MgSO<sub>4</sub> uygulamasının perioperatif inflamatuvar yanıt üzerine etkileri araştırıldı.

#### 3.1. Deney Hayvanları

##### 3.1.1. Deney hayvanlarının bakımı

Çalışmamızda ağırlığı 350-420 gram, 6-9 aylık, toplam 36 adet *Sprague-Dawley* cinsi erkek rat kullanıldı (Şekil 3.1). Tüm deney hayvanlarına, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde standart oda koşulları sağlandı. Oda ısısı 18-22 °C arasında tutuldu. Tüm gruplara standart sıçan yemi ve musluk suyu verildi. Deney hayvanlarına yem ve su kısıtlaması uygulanmadı (*ad libitum*).



Şekil 3.1. Sprague-Dawley Rat

##### 3.1.2. Anestezi

Deney sırasında her türlü girişim anestezi altında uygulandı. Bu amaçla deney hayvanlarının yeterli anestezi derinliğine ulaşması için intraperitoneal (i.p.) 60 mg/kg

ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer inc), 8 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer inc) uygulandı. Anestezi derinliği ekstremitte çekme yanıtı ile değerlendirildi.

### 3.1.3. Deney hayvanlarının gruplandırılması

Biyoistatistik ön değerlendirme sonrasında, toplam 36 rat, rastgele seçilerek eşit sayıda 4 gruba ayrıldı; Magnezyum grubu 1 (MG250), Magnezyum grubu 2 (MG500), Pnömooperitonyum grubu (PG), Kontrol grubu (KG). Tüm ratların kuyrukları gruplarını ve hangi hayvan olduğunu belirtecek şekilde numaralandı. KG hariç PG ve MG1 ve MG2 gruplarında pnömoperitonyum oluşturuldu. Pnömooperitonyum başında 4 ml hacim içinde MG250 grubuna 250 mg/kg, MG500 grubuna 500 mg/kg i.p. MgSO<sub>4</sub> uygulaması, PG'ye aynı hacimde %0,9 salin uygulaması yapıldı. KG'de başka ek herhangi bir işlem uygulanmadan kan ve doku örnekleri alındı.

**Kontrol Grubu (KG) (n:9):** Sağlıklı kontrol grubu

**Pnömooperitonyum Grubu (PG) (n:9):** Pp + %0,9 i.p. %0,9 NaCl

**Magnezyum Grup 1 (MG250) (n:9):** Pp + 250 mg/kg i.p. MgSO<sub>4</sub>

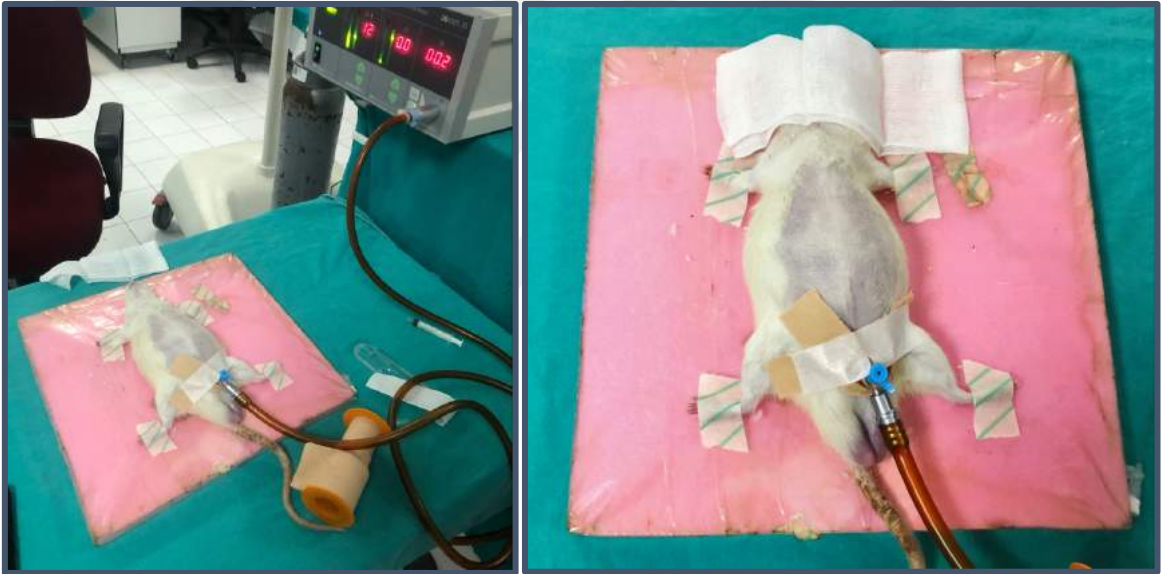
**Magnezyum Grup 2 (MG500) (n:9):** Pp + 500 mg/kg i.p. MgSO<sub>4</sub>

### 3.2. Deney Modeli

Deney hayvanları genel anestezi sonrasında ameliyat alanları tıraş makinesi ile temizlendi ve cerrahi masaya dört ekstremiteden flaster ile tespit edildi. Cerrahi alan %10 povidon-iyot ile temizlendi ve cerrahi süresince sterilizasyon koşulları sağlandı. Hipotermi oluşmasını engellemek için işlemler ışık kaynağı altında uygulandı (Şekil 3.2). PG ve MG250 ve MG500 gruplarında verres iğnesi yöntemi ile İAB 12 mmHg (=16,3 cmH<sub>2</sub>O) seviyesinde tutulacak şekilde toplamda 60 dakika boyunca Pp oluşturuldu (Şekil 3.3). İntraperitoneal girişim için 22 Gauge enjektör iğnesi (mavi branül, BD Syringe) kullanıldı. Pnömooperitonyum oluşturmak için insuflatör olarak Karl Storz marka 264305-20 electronic endoflator model cihaz kullanılmıştır (Şekil 3.4).



Şekil 3.2. Cerrahi işleme hazırlık



Şekil 3.3. Pnömooperitonyum uygulaması



Şekil 3.4. İnsüflatör cihazı

Bir saat süren Pp uygulaması sonrasında kan örnekleri intrakardiyak olarak alınarak hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Her hayvandan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum örnekleri hazırlanmıştır. Santrifüj işlemi için Nüve marka NF 415 model masa üstü santrifüj cihazı kullanılmıştır (Şekil 3.5). Santrifüj işlemi, cihaz 3000 x g devirde 15 dakika çalıştırılarak uygulandı. Serum örnekleri ölçümler yapılana kadar şu -20 °C’de saklandı. İntrakardiyak kan alınması ile sakrifikasyonu takiben batın orta hattın insizyonu ile karın ön duvarından periton doku örnekleri alınmış, formaldehit içinde muhafaza edilerek patolojik incelemeye gönderilmiştir (Şekil 3.6).



Şekil 3.5. Santrifüj cihazı



Şekil 3.6. Periton örneklerinin alınması

### 3.3. Biyokimyasal Analiz

Serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 ve MPO derişimleri Sunredbio (Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti) marka ticari kitler (Sırasıyla katalog no: 201-11-0765, 201-11-0120, 201-11-0109, 201-11 0575) kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi. Kitler “sandwich ELISA” yöntemi prensibine dayanmaktadır. Parametreye spesifik monoklonal antikor kaplı kuyucuklara belirtilen hacimlerde örnek/standart ve streptavidin-HRP eklenerek 37°C’de 60 dk inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklar ticari kitte belirtilen yıkama prosedürü uygulanarak yıkandı ve bağlanmayan kısımların uzaklaştırılması sağlandı. Yıkama işlemi sonrası tüm kuyucuklara kit içeriğinde bulunan kromojen çözeltiler eklenerek yeniden 37 °C’de 10 dk inkübe edildi. Süre sonunda tepkime durdurulduktan sonra oluşan sarı rengin absorbansı ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçülmüş ve standart eğriler kullanılarak örnek derişimleri hesaplandı. Sonuçlar sırasıyla ng/L, pg/L, pg/ml ve ng/ml olarak ifade edilmiştir. Yöntemlerin hassasiyeti parametreler için sırasıyla 5.127 ng/L, 20.118 pg/L, 3.002 pg/ml ve 0.246 ng/ml’dir.

### 3.4. Histopatolojik İnceleme

Histolojik değerlendirme için, ratlardan alınan periton dokuları, 24 saat boyunca %10’luk nötral tamponlu formalin solüsyonunda fikse edildi. Fikse edilen dokular artan etanol konsantrasyonları ile dehidrate edildi ve ksilen ile yıkanarak parafin bloklara gömüldü. Daha sonra parafin bloklardan mikrotom cihazı (Leica RM 2255) kullanılarak 5 mm kalınlığında seri kesitler elde edildi ve Hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Daha sonra tüm periton dokuları (KG, PG, MG250 ve MG500) ışık mikroskobu (Olympus BX-43) altında, gruplar ve klinik bulgular bilinmeden, morfolojik olarak körlemesine değerlendirildi. Yapılan morfolojik değerlendirmede, peritonda izlenen inflamatuvar hücre reaksiyonu, ödem ve konjesyon skorlandı. İnflamatuvar reaksiyon skorlamasına göre; hiç inflamatuvar reaksiyon göstermeyen gruplar 0, hafif derecede inflamatuvar reaksiyon gösteren gruplar 1, orta derecede inflamatuvar reaksiyon gösteren gruplar 2 ve şiddetli derecede inflamatuvar reaksiyon gösteren gruplar da 3 olarak değerlendirildi. Konjesyon skorlaması için; 0: hiç konjesyon yok, 1: hafif derecede konjesyon, 2: orta derecede konjesyon ve 3: şiddetli derecede konjesyon olarak skorlandı. Aynı şekilde ödem skorlaması için de; ödem olmayan gruplar 0, hafif derecede ödem olan gruplar 1, orta derecede ödem varlığında 2 ve şiddetli ödem varlığı gösteren gruplar da 3 olarak değerlendirildi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelendi. Biyokimyasal ölçümlere ait tanımlayıcı istatistikler; medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken histopatoloji skorlarının dağılımı; denek sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında biyokimyasal ölçümler ve histopatoloji skorlarının dağılımı yönünden farkların önemliliği Kruskal Wallis test ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde ise Dunn-Bonferroni testi kullanılarak söz konusu farka neden olan grup(lar) tespit edildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Alınan periton doku örneklerinden histopatolojik inceleme için yapılan morfolojik değerlendirmede, peritonda izlenen inflamatuvar hücre reaksiyonu, konjesyon ve ödem skorlandı.

**Tablo 4.1.** Histopatolojik inflamatuvar reaksiyon skorları

RAT	Kontrol	Pnömooperitonyum	MG250	MG500
1	0	1	2	0
2	0	1	0	2
3	1	2	0	1
4	0	2	1	2
5	0	1	1	1
6	0	3	0	2
7	0	3	0	1
8	0	2	0	2
9	0	1	1	0

İnflamatuvar reaksiyon değerlendirilmesi; 0: Hiç inflamasyon yok, 1: Hafif derecede inflamasyon, 2: Orta derecede inflamasyon, 3: Şiddetli derecede inflamasyon

**Tablo 4.2** Histopatolojik konjesyon skorları

RAT	Kontrol	Pnömooperitonyum	MG250	MG500
1	0	2	1	1
2	0	1	1	2
3	0	2	2	2
4	0	1	0	2
5	0	1	1	2
6	0	3	1	1
7	1	2	0	1
8	0	1	0	2
9	0	3	1	2

Konjesyon değerlendirilmesi; 0: Hiç konjesyon yok, 1: Hafif derecede konjesyon var, 2: Orta derecede konjesyon var, 3: Şiddetli derecede konjesyon var

**Tablo 4.3.** Histopatolojik ödem skorları

RAT	Kontrol	Pnömooperitonyum	MG250	MG500
1	0	1	0	1
2	0	0	0	2
3	0	2	0	2
4	0	1	1	1
5	0	2	1	1
6	0	3	0	2
7	0	1	0	1
8	0	3	0	2
9	0	2	1	1

Ödem değerlendirilmesi; 0: Ödem yok, 1: Hafif derecede ödem var, 2: Orta derecede ödem var, 3: Şiddetli derecede ödem var

Histopatoloji sonuçları için yapılan karşılaştırmalar aşağıda belirtilmiştir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Gruplara göre histopatoloji sonuçları yönünden frekans dağılımları

	Kontrol	Pnömooperitonyum	Mg 250	Mg 500	p-değeri †
<b>İnflamasyon</b>					<b>&lt;0,001</b>
Yok	8 (%88,9) <sup>a,b</sup>	0 (%0,0)	5 (%55,6) <sup>c</sup>	2 (%22,2)	
Hafif	1 (%11,1)	4 (%44,4)	3 (%33,3)	3 (%33,3) <sup>b</sup>	
Orta	0 (%0,0)	3 (%33,3) <sup>a,c</sup>	1 (%11,1)	4 (%44,4)	
Şiddetli	0 (%0,0)	2 (%22,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
<b>Konjesyon</b>					<b>&lt;0,001</b>
Yok	8 (%88,9) <sup>a,b</sup>	0 (%0,0)	3 (%33,3)	0 (%0,0)	
Hafif	1 (%11,1)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	
Orta	0 (%0,0)	3 (%33,3) <sup>a</sup>	1 (%11,1)	6 (%66,7) <sup>b</sup>	
Şiddetli	0 (%0,0)	2 (%22,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
<b>Ödem</b>					<b>&lt;0,001</b>
Yok	9 (%100,0) <sup>a,b</sup>	1 (%11,1)	6 (%66,7) <sup>c,d</sup>	0 (%0,0)	
Hafif	0 (%0,0)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	5 (%55,6) <sup>b,d</sup>	
Orta	0 (%0,0)	3 (%33,3) <sup>a,c</sup>	0 (%0,0)	4 (%44,4)	
Şiddetli	0 (%0,0)	2 (%22,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	

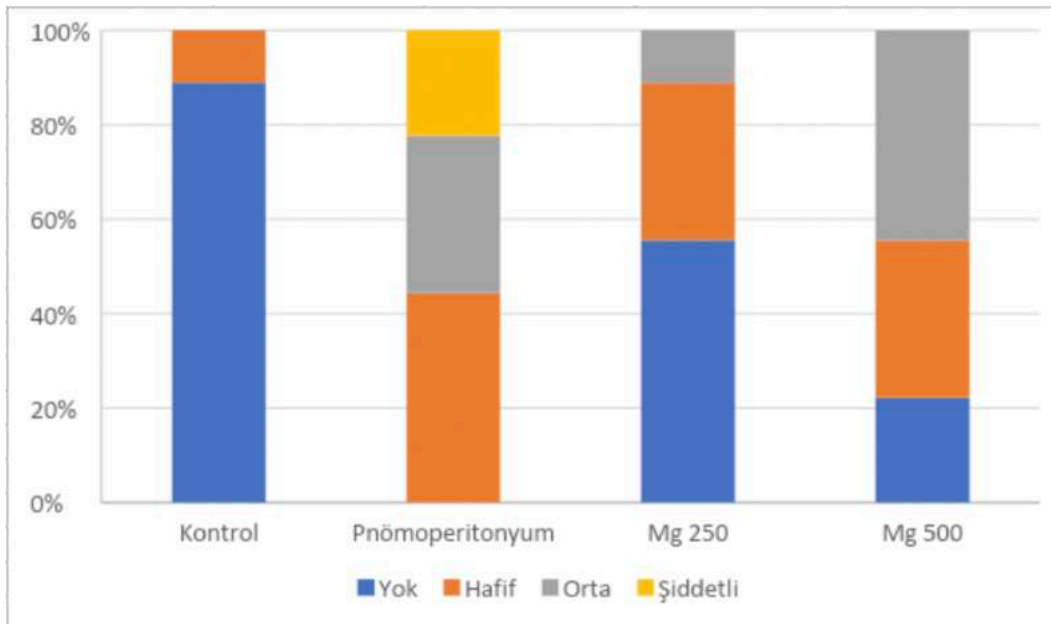
Tanımlayıcı istatistikler; gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. † Kruskal Wallis testi. a: Kontrol grubu ile Pnömooperitonyum grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ), b: Kontrol grubu ile Mg 500 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ), c: Pnömooperitonyum grubu ile Mg 250 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ), d: Mg 250 grubu ile Mg 500 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,031$ ).

Gruplar arasında inflamatuvar reaksiyon skorlarının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p < 0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG'ye göre PG ve MG500 gruplarının skorlarının daha yüksek olması idi ( $p < 0,001$  ve  $p = 0,035$ ). Ayrıca, MG250 grubuna göre PG'nin de inflamasyon skorları istatistiksel olarak daha yüksek idi ( $p = 0,044$ ). Diğer grupların birbirleri arasında inflamasyon skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (bkz. Tablo 4.5).

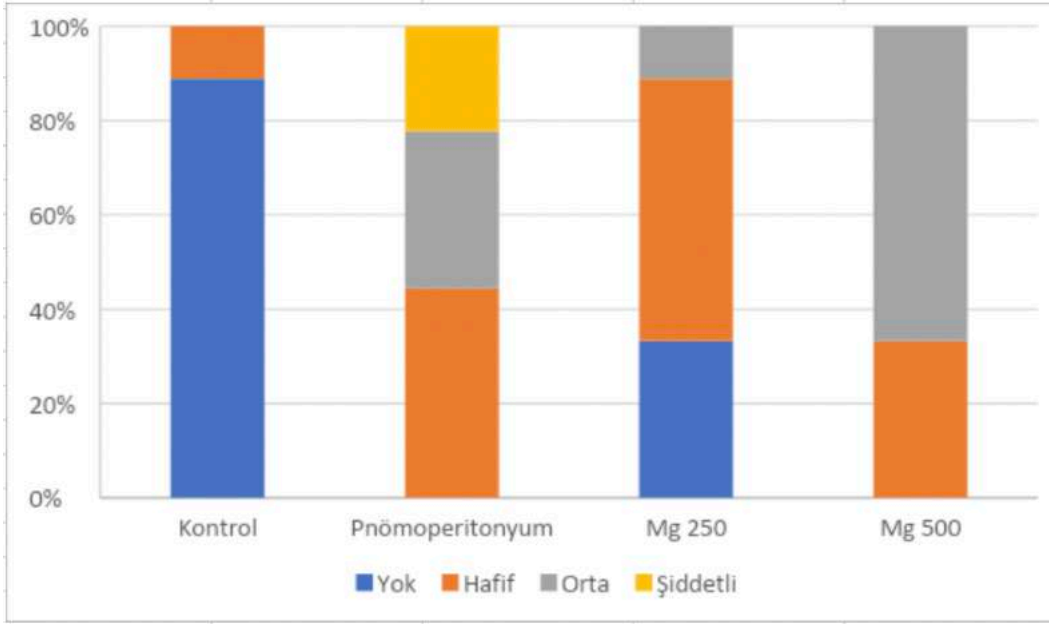
Gruplar arasında konjesyon skorlarının dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p < 0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG'ye göre PG ve MG500 gruplarının skorlarının daha yüksek olması idi ( $p < 0,001$ ). Diğer grupların birbirleri arasında konjesyon skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (bkz. Tablo 4.6).

Gruplar arasında ödem skorlarının dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p < 0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG'ye göre PG ve MG500 gruplarının skorlarının daha yüksek olması idi ( $p < 0,001$ ). Ayrıca, MG250 grubuna göre sırasıyla; PG ve MG500 gruplarının da ödem skorları istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p = 0,022$  ve  $p = 0,031$ ). KG ile MG250 grubu arasında ve PG ile MG500 arasında ise ödem skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p > 0,999$ ) (Tablo 4.7).

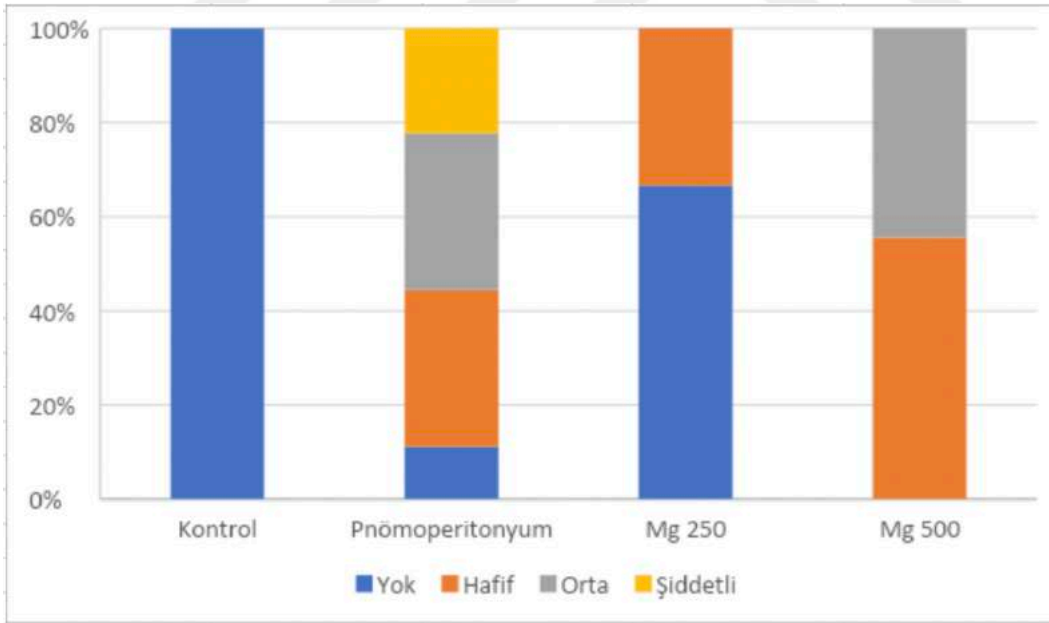
**Tablo 4.5.** İnflamatuvar reaksiyon skorlarının dağılımı

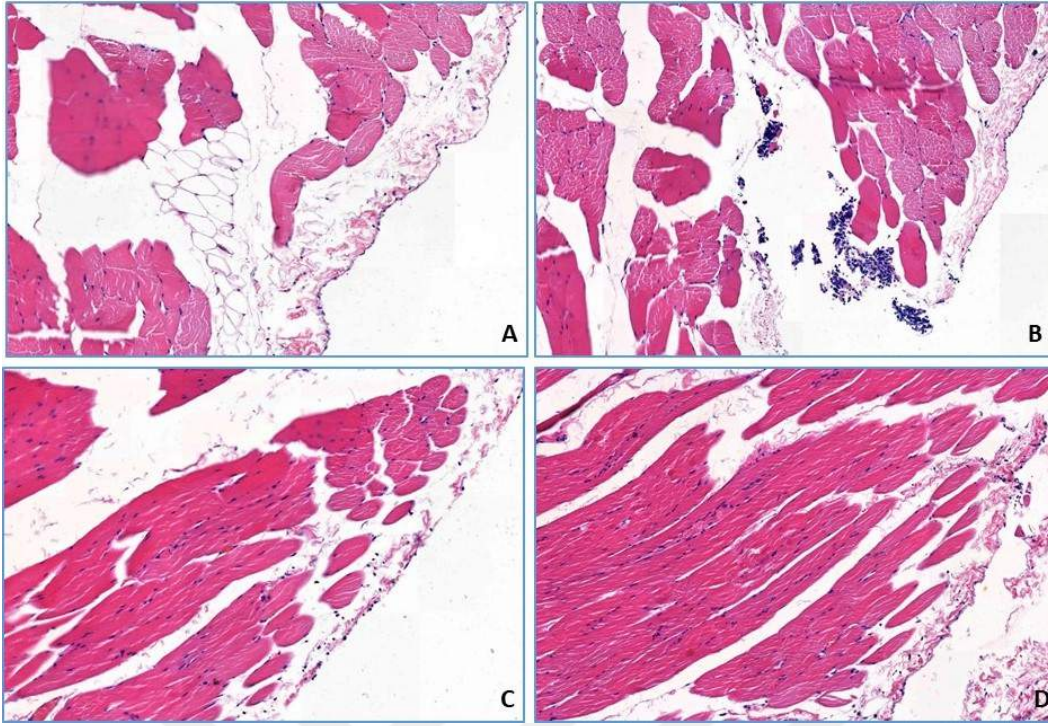


**Tablo 4.6.** Konjesyon skorlarının dağılımı

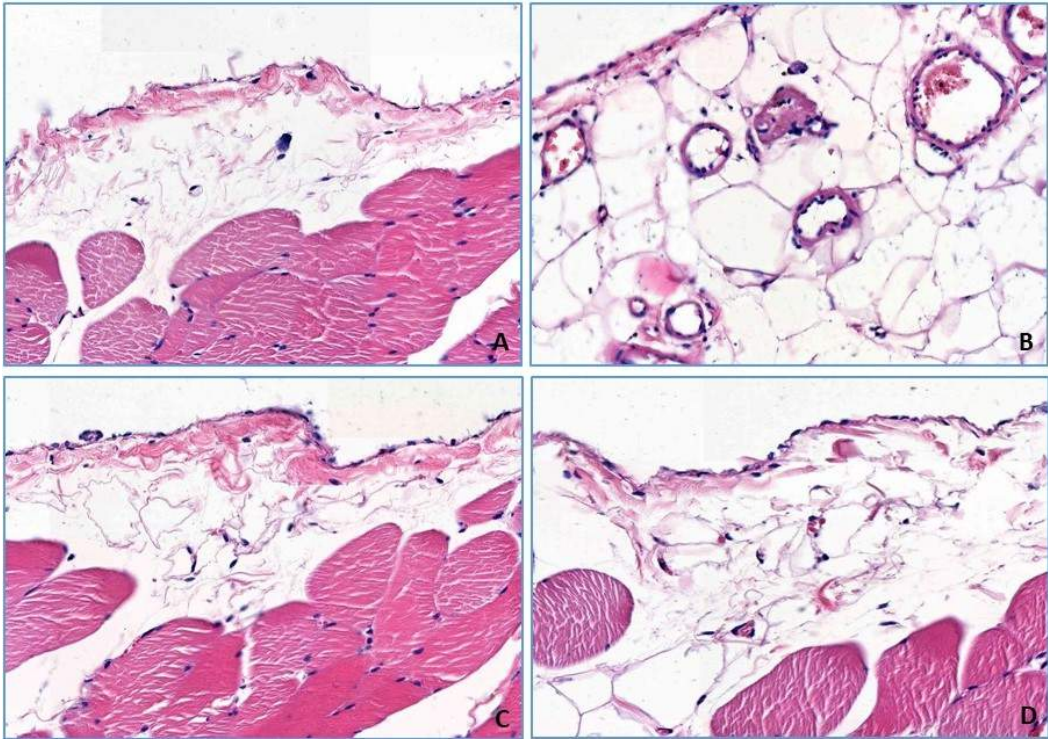


**Tablo 4.7.** Ödem skorlarının dağılımı

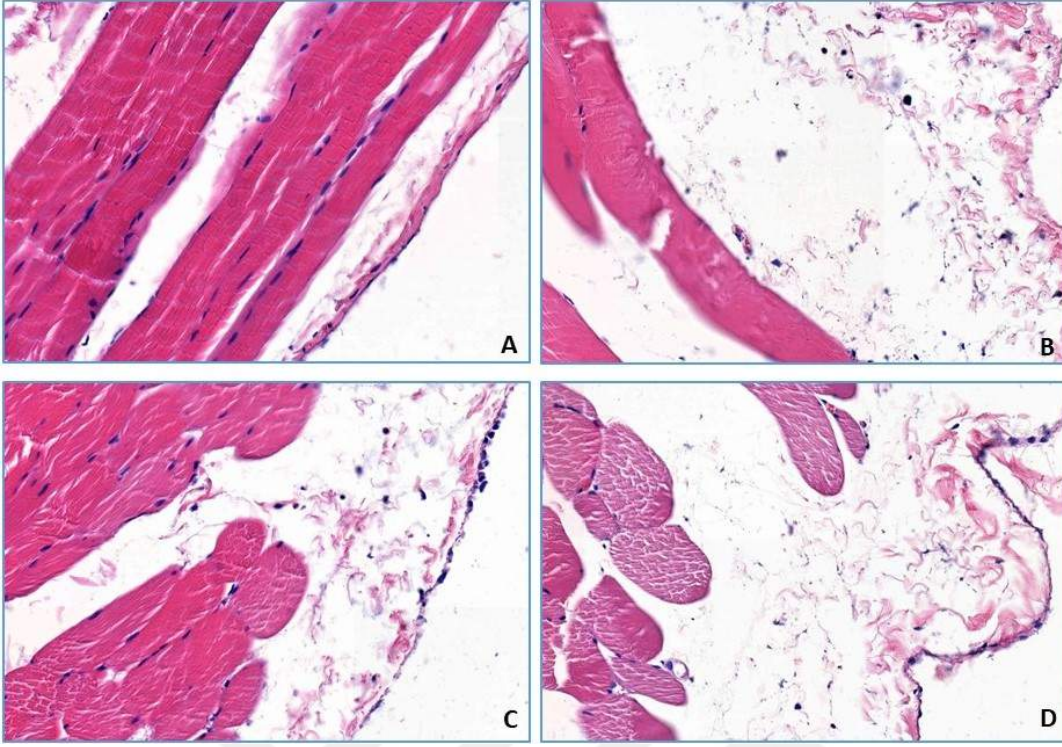




**Şekil 4.1.** Peritonun inflamatuvar reaksiyon açısından histolojik değerlendirmesi. A. Kontrol grubu; İnflamatuvar reaksiyon yok, B. Pnömooperitonyum grubu; Şiddetli derecede inflamatuvar reaksiyon izleniyor, C. MG 250 grubu; Hafif derecede inflamatuvar reaksiyon izleniyor, D. MG 500 grubu; Orta derecede inflamatuvar reaksiyon izleniyor (Haematoksilen-eozin, x40)



**Şekil 4.2.** Peritonun konjesyon varlığı açısından histolojik değerlendirmesi. A. Kontrol grubu; Konjesyon yok, B. Pnömooperitonyum grubu; Şiddetli derecede konjesyon izleniyor, C. MG 250 grubu; Hafif derecede konjesyon izleniyor, D. MG 500 grubu; Orta derecede konjesyon izleniyor (Haematoksilen-eozin, x100)

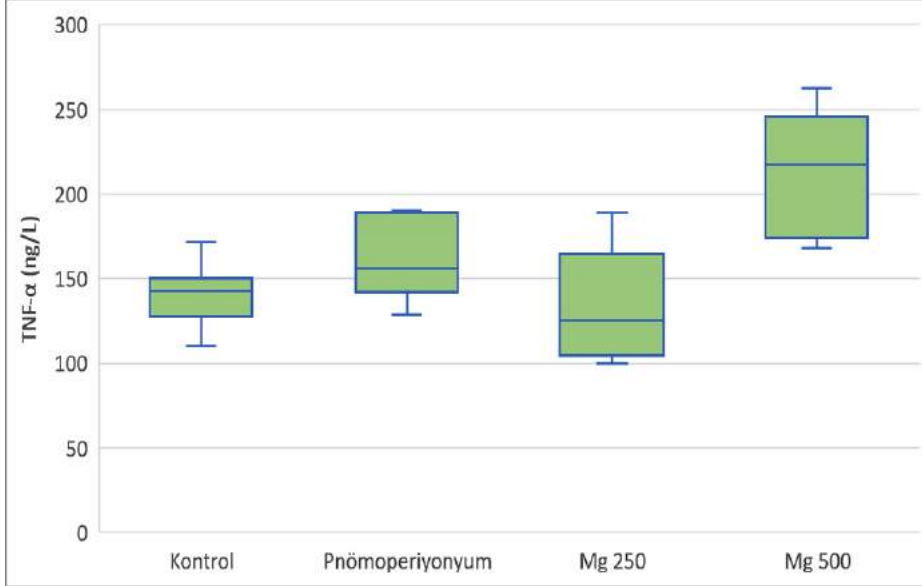


**Şekil 4.3.** Peritonun ödem varlığı açısından histolojik değerlendirmesi. A. Kontrol grubu; Ödem yok, B. Pnömoperitonyum grubu; Şiddetli derecede ödem varlığı görülüyor, C. MG 250 grubu; Hafif derecede ödem görülüyor, D. MG 500 grubu; Orta derecede ödem görülüyor (Haematoksilen-eozin, x100)

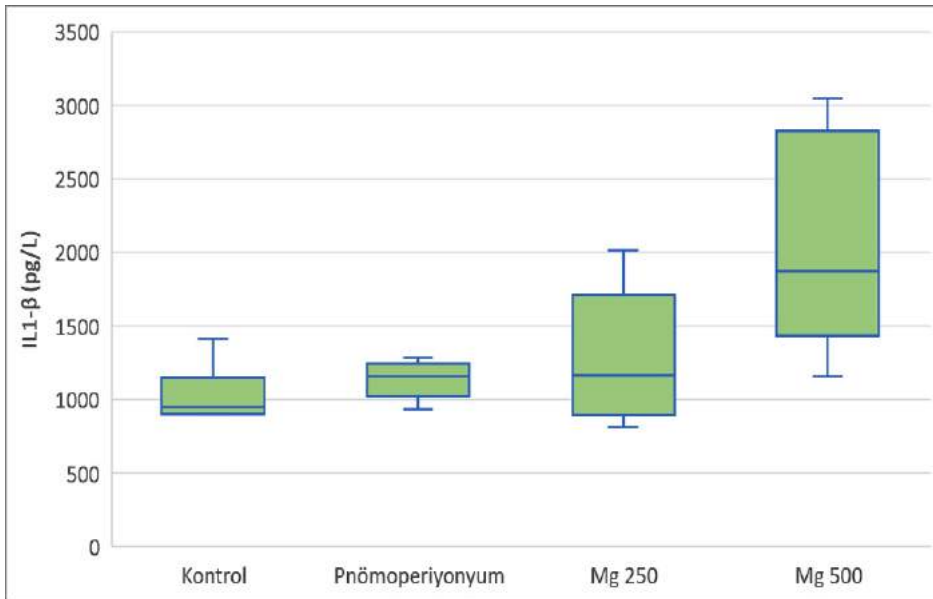
## 4.2. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Alınan serum örneklerinden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10 ve MPO düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülmüştür.

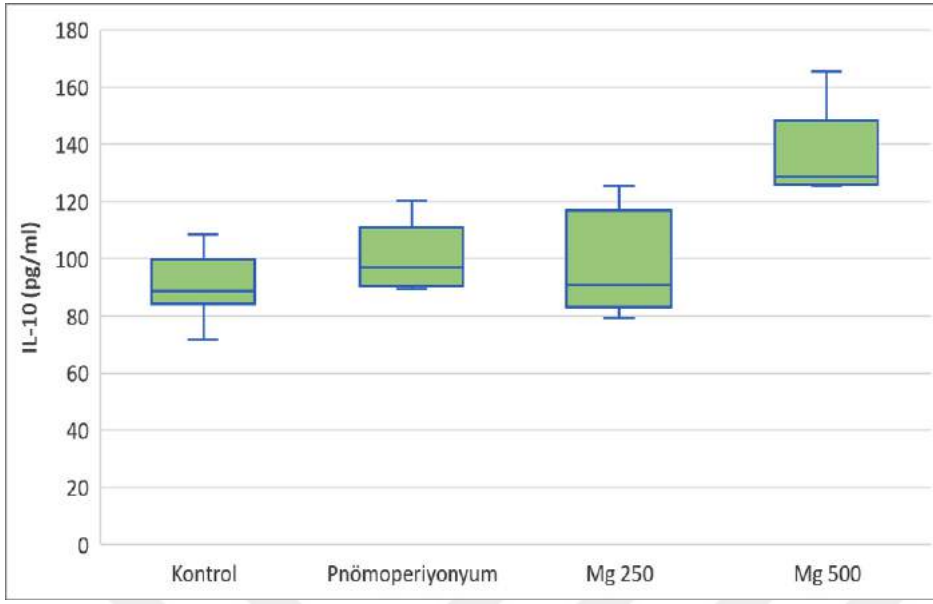
**Tablo 4.8.** Serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin dağılımı



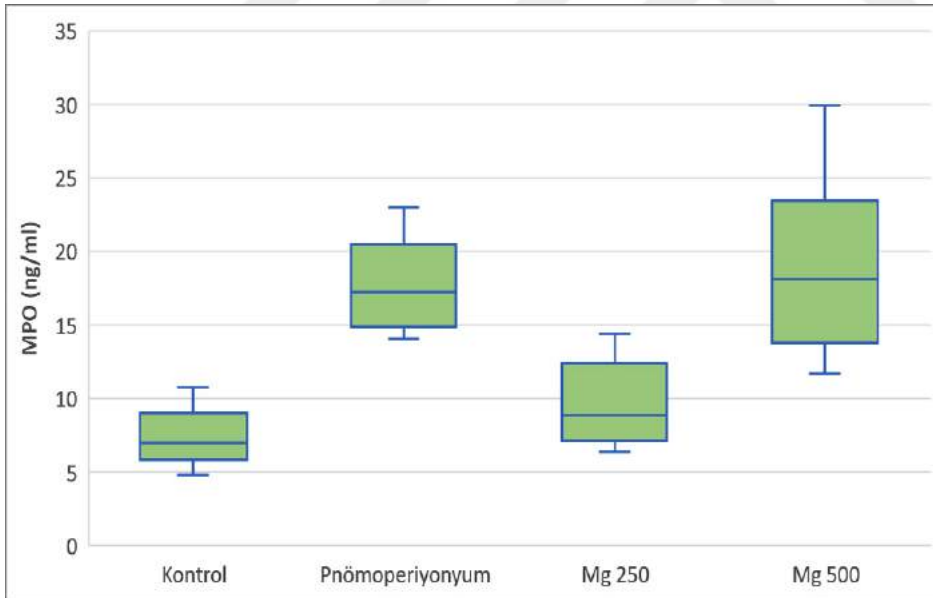
**Tablo 4.9.** Serum IL-1 $\beta$  düzeylerinin dağılımı



**Tablo 4.10.** Serum IL-10 düzeylerinin dağılımı



**Tablo 4.11.** Serum MPO düzeylerinin dağılımı



Biyokimyasal ölçümler açısından yapılan karşılaştırmalar aşağıda belirtilmiştir (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Gruplara göre biyokimyasal ölçümler yönünden yapılan karşılaştırmalar

	Kontrol	Pnömooperitonyum	Mg 250	Mg 500	p-değeri †
<b>TNF-<math>\alpha</math> (ng/L)</b>	142,6 (127,8-149,9) <sup>a</sup>	155,9 (142,2-188,7)	125,2 (104,3-164,6) <sup>b</sup>	217,1 (174,0-245,6) <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL1-<math>\beta</math> (pg/L)</b>	949,7 (900,4-1149,1) <sup>a</sup>	1158,3 (1019,2-1243,2)	1164,3 (894,6-1708,6)	1872,3 (1434,9-2827,0) <sup>a</sup>	<b>0,002</b>
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	88,8 (84,3-99,7) <sup>a</sup>	97,0 (90,5-111,0)	90,7 (83,0-116,8) <sup>b</sup>	128,7 (126,0-148,4) <sup>a,b</sup>	<b>0,004</b>
<b>MPO (ng/ml)</b>	7,0 (5,8-9,0) <sup>a,c</sup>	17,2 (14,9-20,5) <sup>c,d</sup>	8,9 (7,1-12,4) <sup>b,d</sup>	18,1 (13,8-23,4) <sup>a,b</sup>	<b>&lt;0,001</b>

Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25. yüzdelerik-75. yüzdelerik) biçiminde ifade edildi. † Kruskal Wallis testi. a: KG ile Mg 500 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ), b: Mg 250 grubu ile Mg 500 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ), c: KG ile Pnömooperitonyum grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ), d: Pnömooperitonyum grubu ile Mg 250 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,022$ ).

Gruplar arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p<0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG ve MG250 gruplarına göre MG500 grubunun TNF- $\alpha$  düzeyinin daha yüksek olması idi ( $p=0,004$  ve  $p=0,003$ ). Diğer grupların birbirleri arasında TNF- $\alpha$  açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (bkz. Tablo 4.8).

Gruplar arasında IL-1 $\beta$  düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p=0,002$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG'ye göre MG500 grubunun IL-1 $\beta$  düzeyinin daha yüksek olması idi ( $p<0,001$ ). Diğer grupların birbirleri arasında IL-1 $\beta$  açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (bkz. Tablo 4.9).

Gruplar arasında IL-10 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p=0,004$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG ve MG250 gruplarına göre MG500 grubunun IL-10 düzeyinin daha yüksek olması idi ( $p=0,004$  ve  $p=0,032$ ). Diğer grupların birbirleri arasında IL-10 açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (bkz. Tablo 4.10).

Gruplar arasında MPO düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ( $p<0,001$ ), söz konusu farka neden olan durum; KG ve MG250 gruplarına göre MG500 grubunun MPO düzeyinin daha yüksek olması idi ( $p<0,001$  ve  $p=0,024$ ). Ayrıca, PG'nin MPO düzeyi sırasıyla; KG ve MG250 gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$  ve  $p=0,022$ ). KG ile MG250 grubu arasında ve PG ile MG500 grubu

arasında ise MPO açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark yoktu ( $p>0,999$ ) (bkz. Tablo 4.11).



## 5. TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi günümüzde yaygın olarak tercih edilen bir cerrahi yöntemdir (17). Merkezimizde ve dünyada, farklı branşlarda çeşitli tekniklerle sıklıkla uygulanmaktadır. Açık cerrahiye karşı üstünlükleri göz önünde bulundurulduğunda neden yaygın olarak tercih edildiğini anlamak güç değildir. Günümüzde uygulanan laparoskopik cerrahi sayısı ve gelecekte laparoskopik tekniklerin daha da gelişeceği düşünülürse ileride daha geniş bir uygulama alanı bulabileceği tahmin edilmektedir. Laparoskopik cerrahi tekniğin temeli Pp uygulamasına dayanmaktadır. Ancak Pp uygulaması çeşitli fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır (11). Pp'un neden olabileceği hasarlardan kaçınmak ve bu kadar sık uygulanan bir cerrahi yöntemin istenmeyen etkilerini azaltmak belki de cerrahi ekipten daha fazla anesteziyologların bilgi ve deneyimine bağlıdır. Doğru anestezi yönetimi; ventilasyon teknikleri, zorlayıcı pozisyonlardan kaçınmak, uygun sıvı tedavisi, yeterli ağrı yönetimi gibi uygulamaları içermektedir, ancak bunun yanında farmakolojik müdahale ile de laparoskopik yöntemin zararları en aza indirilebilir (69,70). Çalışmamızda Pp uygulamasını değerlendirmemizin esas sebebi, sık kullanılmasına rağmen, yan etkilerinin zaman zaman gözardı edildiğini düşünmemizdir.

Klinik çalışmalarda sadece Pp uygulamasının kendi başına etkilerini görmek mümkün değildir. Yapılan araştırmalar özellikle açık cerrahiler ile laparoskopik işlemlerin karşılaştırmasına önem vermektedir, ancak bu çalışmaların hepsi belli bir cerrahi prosedür içermektedir (3,71,72). Bu nedenle, çalışmalarda araştırılan sistemik inflamasyon yanıtı; Pp'un kendi başına sebep olduğu inflamasyon yanıtı ile yapılan cerrahi işlemin inflamatuvar yanıtının toplamını yansıtmaktadır ve hangisinin bu sürece daha fazla etkisinin olduğunu anlamak oldukça zordur. Ayrıca, özellikle inflamasyon söz konusu olduğunda, yapılan cerrahi işlemin lokal ve sistemik etkisi dışında, hasta grubunun homojen olmaması, inflamatuvar yanıtın bireysel farklılık göstermesi, patofizyolojik farklılıklar ve bunların cerrahi sürece etkileri, perioperatif anestezi yönetimi, cerrahi tekniğin farklılığı gibi çeşitli değişkenler inflamatuvar sonuçları etkileyecek, kendi başına Pp'un inflamatuvar sonuçlarını anlamayı daha da güçleştirecektir (73–75). Hayvan çalışmalarında, cerrahi işlem uygulamadan sadece Pp uygulamasını değerlendirmek mümkündür. Homojen bir denek grubunda, cerrahi işlem uygulanmadan, eşit basınçlar ile İAB artışı oluşturularak yalnızca Pp'un lokal ve sistemik inflamatuvar etkisini görmeyi amaçladık. Klinik ve deneysel birçok

çalışmada, Mg<sup>+2</sup> uygulamasının farklı sistemlerde antiinflamatuvar etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur (5,7,76,77). Ancak bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, Pp'un tek başına lokal ve sistemik etkileri üzerinde Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda Pp'un periton üzerindeki lokal inflamatuvar etkileri gösterilmiştir (23,24). Pp lokal olarak sadece peritonda değil; karaciğer, böbrek, bağırsak gibi birçok intraabdominal organda inflamatuvar hasara neden olur. Histopatolojik inceleme, organ hasarının lokal inflamatuvar etkilerinin gösterilmesi için objektif bir göstergedir. Histopatolojik incelemede dokudaki inflamatuvar hasarın gösterilmesi için yaygın olarak araştırılan bulgular arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücre ödemi ve konjesyon sayılabilir. Xingwei ve arkadaşları (78) ratlarda Pp'un karaciğer, böbrek ve bağırsak dokuları üzerinde ışık mikroskopunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücre ödemi, konjesyon ve hemoraji değerlendirmesinde anlamlı histopatolojik değişikliğe sebep olduğunu göstermişlerdir. Papparella ve arkadaşları (79) da ratlarda CO<sub>2</sub> ve oda havası ile oluşturulan iki farklı Pp grubunda periton ve periton altı kas dokusunda histopatolojik olarak anlamlı inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücre ödemi ve konjesyon bulguları olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücre ödemi ve konjesyon parametrelerinin üçü için yapılan histopatolojik derecelendirilmede PG inflamasyon skorlarının, KG'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Sonuçlarımızın Pp'un lokal inflamatuvar etkilerini göstermesi açısından güncel literatür ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Klinik çalışmalarda, laparoskopik cerrahilerin açık cerrahilere göre daha az olmakla birlikte, yine de belli bir sistemik inflamatuvar yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (3,80–82). Cerrahi travmaya karşı akut faz yanıtı, bir dizi inflamatuvar, hormonal, metabolik ve immünolojik değişikliği içerir. İnsanda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 akut faz yanıtının temel sitokinleridir. İnflamasyon yanıtının değerlendirilebilmesi için sitokinler dışında serumda CRP, WBC sayımı, MPO ölçümü gibi parametrelerden de yararlanılabilir.

Deneyimizi planlarken, mevcut çalışmalar ve Pp'un kendi başına proinflamatuvar etkileri de değerlendirildiğinde beklentimiz, Pp oluşturulmasının sistemik inflamatuvar yanıtı arttıracığı yönünde idi. Ancak çalışmamızda sistemik inflamatuvar belirteçler arasında sadece MPO değerlerinin PG'de KG'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-10 değerleri için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Araştırılan dört inflamatuvar serum parametresi arasından sadece bir tanesinin anlamlı yüksekliği verisi genel olarak değerlendirildiğinde, 1 saatlik Pp uygulamasının ratlarda sistemik inflamatuvar etki yaratmadığı çıkarımı yapılabilir. Bunun sebebi olarak herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan deneyimizde, Pp'un kendi başına sistemik inflamatuvar etkisinin göz ardı edilebilir seviyede olduğu, klinik araştırmalarda gösterilmiş olan sistemik inflamatuvar etkinin ağırlıklı olarak sürece eşlik eden cerrahi işleme bağlı olduğu düşünülebilir.

Bir diğer yorum da Pp'un lokal etkileri sonrasında oluşacak sistemik etkisinin belli bir süre sonra serum belirteçlerine yansıyor olabileceğidir. Çeşitli hayvan çalışmalarında, farklı zamanlarda alınan serum örnekleri mevcut olup, inflamatuvar belirteçlerin postoperatif süreçte ne zaman pik yaptığını gösteren kesin bir veriye ulaşılamamıştır. Örneğin Çevrioğlu ve arkadaşları (83) ratlarda Pp oluşturdukları çalışmada inflamasyon parametreleri ölçümü için serum örneklerini hemen Pp sonrasında, Papparella ve arkadaşları (84) ise benzer bir çalışmada 24 saat sonra toplamıştır. Benzer çalışmalar incelendiğinde Pp sonrası serum örneklerinin alınma zamanı ve inflamatuvar parametrelerin sonuçları arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Serum örneği alınımının doğru zamanlaması ile ilgili kesin bir veri elde edilmemiş olsa da, çalışmalardaki farklı zamanlamalar dikkate alındığında, Pp sonrasında farklı saatlerde 2 veya daha fazla serum örneği alınması veriler hakkında daha doğru bir yorum yapma ve karşılaştırma imkanı sağlayabilirdi. Ancak bir kısıtlılık olarak çalışmamızda kan örnekleri 1 saatlik Pp uygulamasının hemen sonrasında alınmış, ikinci ve daha ileriki sonuçları gösterebilecek serum örneği alınmamıştır. Deney planlanırken bu seçeneği dışlama sebebimiz olarak, ön çalışmalarda ratların Pp'un hemodinamik etkilerinden kötü yönde ciddi olarak etkilendiği ve 1 saatlik Pp süreci sonrasında yaşam sürelerinin uzun veya birbirine eşit olmayacağının öngörülmesi söylenebilir. Ayrıca, dört serum parametresi çalışılabilmesi için gerekli serum miktarının fazlalığı nedeniyle kanların intrakardiyak alınması gerekliliği doğmuş; hem intrakardiyak girişim, hem de total kan miktarının tamamına yakının alınması sebebiyle hayvanlar anestezi altında kan alınmasını takiben sakrifiye edilmiştir.

Ayrıca, özellikle sitokinler gibi kararlı olmayan proteinlerin ölçümü pek çok değişkenden etkilendiği için, inflamatuvar yanıt hakkında ancak genel bir yorum yapılabilmektedir. Laparoskopik cerrahinin sistemik inflamatuvar etkisini göstermiş olan pek çok klinik çalışmada, genellikle inflamatuvar parametrelerin sonuçları kendi aralarında tutarlı

bir korelasyon göstermemektedir ve ancak veriler toplu değerlendirildiğinde yorum yapılabilmiştir. Toplu veriler ile inflamasyon oluşumu gösterilse bile, benzer sitokinler için farklı sonuçlar elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Bellón ve arkadaşlarının klinik çalışmasında (80), laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda postoperatif IL-6 ve TNF- $\alpha$  sonuçları, preoperatif ölçümlere göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, IL-1 $\beta$  ve IL-10 için anlamlı fark saptanmamıştır. Leung ve arkadaşlarının (82) bir çalışmasında ise laparoskopik ve açık cerrahi sonrası iki grup için CRP, IL-1 $\beta$  ve IL-6 postoperatif dönemde anlamlı olarak yükselirken, TNF- $\alpha$ 'nın preoperatif sonuçlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Uygulanan cerrahi türü, cerrahi teknik, anestezi yönetimi, kan alınma zamanı gibi pek çok değişken çalışmalardan elde edilmiş farklı sonuçları açıklayabilir. Pp'un sistemik etkilerini araştıran hayvan deneyleri incelendiğinde ise yine karmaşık veriler elde edilmektedir. Xingwei ve arkadaşlarının (78) Pp oluşturulan ratlarda yaptığı bir çalışmada Pp'dan hemen sonra alınan serumlarda, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ure ve arkadaşlarının (85) domuzlarda yaptığı bir çalışmada ise laparotomi, CO<sub>2</sub> ve hava Pp gruplarında sistemik inflamasyon sadece laparotomi grubunda gösterilmiş, Pp grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sistemik inflamasyon ölçümü için kullanılan belirteçlerin çok çeşitli olması, belirteçlerin salınım sürecinin hayvanlarda yeteri kadar araştırılmamış olması ve deneyler için farklı hayvanlar tercih edilmesi bu parametreler için kesin bir yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Özetle, yukarıdaki çalışmalarda gösterildiği gibi, serum inflamatuvar sitokin ölçümleri ile ilgili yorumların; sitokinlerin klinik çalışmalarda cerrahi süreç veya hasta ile ilişkili pek çok değişkenden etkilendiği, hayvan çalışmalarında ise hayvanlardaki salınım süreçleri ile ilgili yeterli veriye sahip olunmadığı için çok kesin olmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Cerrahi süreçlerin sebep olduğu lokal ve sistemik inflamasyonun postoperatif morbiditeyi arttırdığı günümüzde iyi bilinmektedir. Bu sebeple perioperatif dönemde yapılacak müdahaleler ile oluşacak inflamatuvar yanıtın en aza indirilmesi için çalışmalar sürmektedir. Literatürde antiinflamatuvar etkinliği gösterilen magnezyumun perioperatif uygulamaları da aynı amaçla araştırılmaktadır. Aryana ve arkadaşları (7), kardiyopulmoner bypass ile birlikte koroner bypass greft operasyonlarında i.v MgSO<sub>4</sub> infüzyonunun postoperatif inflamatuvar yanıtı kısmi olarak azalttığını bildirmişlerdir. Ülkemizde Mg<sup>+2</sup> eksikliği olmayan hastalara, diğer olası etkilerini/faydalarını araştırmak için Mg<sup>+2</sup> uygulaması faz 3 çalışma sınıfına dahil edilmektedir. Deneyimizi hem bu sebepten, hem de

Pp'un cerrahisiz saf etkilerini görebilmek için hayvan deneyi olarak planladık ve Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkilerini araştırdık.

Deneyimizi planlarken farklı Mg<sup>+2</sup> dozları uygulanan iki Mg<sup>+2</sup> grubu oluşturarak Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkisini doz bağımlı olarak gözlemlemeyi amaçladık. Mevcut literatürde Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkisi ile ilgili klinik ve deneysel çalışmalar Mg<sup>+2</sup>'un hangi dozlarda etki gösterdiğinin anlaşılması için yeterli değildir. Hayvanlarda Mg<sup>+2</sup>'un farklı etkilerini araştıran çalışmalarını incelediğimizde ise Mg<sup>+2</sup> dozlarının geniş bir aralıkta uygulandığını gözlemledik. Moshkelani ve arkadaşları ratlarda 125 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg i.p. Mg<sup>+2</sup> uygularken, Kavak ve arkadaşları 600 mg/kg i.p. Mg<sup>+2</sup> uygulamıştır (86,87). Biz de mevcut çalışmalarını dikkate alarak 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında i.p. Mg<sup>+2</sup> uyguladığımız iki grup oluşturduk.

MG250 grubu için periton dokularında histopatolojik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hücre ödemi skorları anlamlı olarak, konjesyon skoru ise anlamlı bir fark bulunmasa bile sonuçlar açısından PG grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Histopatolojik inceleme verileri ile Mg<sup>+2</sup> uygulamasının lokal inflamasyonu azaltıcı yönde etki gösterdiği söylenebilir. MG250 grubundan elde edilen histopatolojik sonuçlar, deneyimizi üzerine kurguladığımız Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etki gösterdiği hipotezini destekler niteliktedir.

Biyokimyasal belirteçler açısından ise, MPO ölçümleri MG250 grubunda PG grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, ancak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-10 için MG250 ve PG arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PG ve KG grupları karşılaştırıldığında da TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-10 sitokinlerinin sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadığı için bu belirteçlerin sonuçları değerlendirilerek yapılan MG250 ve PG karşılaştırmasından elde edilen veriler ile Mg<sup>+2</sup>'un antiinflamatuvar etkisi hakkında sağlıklı bir çıkarım yapılamamıştır. Kısaca, anlamlı fark gösteren MPO verileri, Mg<sup>+2</sup>'un sistemik antiinflamatuvar etkileri olabileceğine işaret etse bile, diğer parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde bu konu ile ilgili kesin bir çıkarım yapılmaması gerektiğini düşünürüz.

MG250 grubunda histopatolojik olarak gözlemlenen periton üzerindeki lokal antiinflamatuvar etkinin Mg<sup>+2</sup> uygulama yolu ile ilişkisi ise yeterince açık değildir. Mg<sup>+2</sup> bu etkisini i.p. uygulandığı için doğrudan doku üzerinde lokal olarak, ya da sistemik emilim aracılığıyla göstermiş olabilir. Ratlarda i.p. uygulamada, ilaçların sistemik dolaşıma geçmesi son derece hızlıdır, ancak belirgin antiinflamatuvar etkinliğin sistemik sonuçlarda değil,

periton dokularında izlendiği göz önünde bulundurulursa, i.p.  $Mg^{+2}$  uygulamasının lokal olarak periton üzerinde Pp'un etkilerine karşı bir koruma sağlamış olması da mümkündür.  $Mg^{+2}$ , bahsedilen lokal etkisini NO, lipoksinler ve prostaglandinler gibi lokal antiinflamatuvar mediyatörlerin salınımını arttırmak veya hücre içi anormal  $Ca^{+2}$  akışını ve NF-kB gibi sinyallerin salınımını azaltmak gibi hücresele yolaklar ile gösteriyor olabilir.

MG500 grubunda histopatolojik incelemeye göre inflamasyon parametrelerinin üçü için de PG ile MG500 grubu arasında bir fark saptanmamıştır. Sistemik inflamasyon parametreleri için bütün parametreler KG'ye göre, TNF- $\alpha$ , IL-10 ve MPO ise MG250 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sistemik belirteçlerin PG ile karşılaştırmasında hiçbir parametre için anlamlı fark bulunmamıştır. Bu grup için histopatolojik ve biyokimyasal veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde; yüksek dozlarda uygulanan  $Mg^{+2}$  uygulamasının lokal ve sistemik antiinflamatuvar etki yaratmadığı söylenebilir.

MG500 grubundan elde edilen veriler, kullanılan  $Mg^{+2}$  dozlarının inflamatuvar, histopatolojik ve biyokimyasal farklılıklar açısından önemini vurgulamıştır. Doz bağımlı etkinin anlaşılabilmesi için MG250 ve MG500 grubu karşılaştırıldığında  $Mg^{+2}$ 'un potansiyel antiinflamatuvar etkilerinin uygun dozda kullanıldığında görülebileceği,  $Mg^{+2}$  dozu yükseldikçe antiinflamatuvar etkinin artmadığı sonucu çıkarılmaktadır. Kullanılacak  $Mg^{+2}$  dozlarının lokal ve sistemik etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Pnömooperitonyum oluşturulan ratlarda i.p. MgSO<sub>4</sub> uygulamasının perioperatif inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini histopatolojik ve sistemik biyokimyasal belirteçler ile araştırdığımız çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz.

- Pp uygulaması, cerrahi uygulamalarından bağımsız olarak periton dokuları üzerinde histopatolojik olarak gözlemlenebilen lokal inflamatuvar hasara neden olmaktadır.
- Pp uygulamasının, sistemik inflamatuvar yanıt üzerindeki etkisi yeteri kadar anlaşılammıştır.
- MgSO<sub>4</sub> potansiyel antiinflamatuvar etkilerini belirli bir doz aralığında gösteriyor olabilir. Ratlarda 250 mg/kg dozunda i.p. uygulandığında lokal dokularda inflamatuvar hasarı azalttığı histopatolojik olarak gözlemlenmiş iken, 500mg/kg dozunda bu etki gözlenmemiştir.
- MgSO<sub>4</sub>'ın antiinflamatuvar etkisinin sistemik sonuçlarını anlayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler doğrultusunda perioperatif dönemde Mg<sup>+2</sup> uygulamasının inflamatuvar yanıtı azaltıcı yönde umut vadeden sonuçları olduğunu düşünmekteyiz. Doz bağımlı antiinflamatuvar etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı inflamasyon modelleri ile oluşturulmuş ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu amaç ile Mg<sup>+2</sup> kullanımının klinik süreçlere uyarlanması için günümüzde yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak çalışmamız ve benzer çalışmalar, cerrahi geçirecek hastalarda Mg<sup>+2</sup> eksikliğinin önceden tespit edilmesi ve önlenmesi açısından bir farkındalık oluşmasını sağlayabilir. Bu farkındalık sayesinde, perioperatif dönemde Mg<sup>+2</sup>'un hemodinamik, inflamatuvar ve klinik sonuçlar üzerindeki olumlu etkilerinden faydalanılarak morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2000;385(1):2–9.
2. Aspinen S, Kinnunen M, Harju J, Juvonen P, Selander T, Holopainen A, et al. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: A randomised multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(6):739–44.
3. Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. Vol. 49, *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* Informa Healthcare; 2014. p. 1027–34.
4. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):302–20.
5. Mazur A, Maier JAM, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(1):48–56.
6. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;Volume 11:25–34.
7. Aryana P, Rajaei S, Bagheri A, Karimi F, Dabbagh A. Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass. *Anesth Pain Med.* 2014;4(3).
8. Giannoudis P v, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. Vol. 37, *Int. J. Care Injured.* 2006.
9. Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. Vol. 49, *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* Informa Healthcare; 2014. p. 1027–34.
10. Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. *Chest.* 2000;118(2):503–8.
11. Wadlund DL. Laparoscopy: Risks, Benefits and Complications. *Nursing Clinics of North America.* 2006;41(2):219–29.

12. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, et al. Meta-analysis of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Surgical Research*. 2011;171(2):479–85.
13. Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. Vol. 255, *Annals of Surgery*. 2012. p. 446–56.
14. Oti C, Mahendran M, Sabir N. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Br J Hosp Med*. 2016;77(1):24–8.
15. Bouré L. General principles of laparoscopy. Vol. 21, *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*. W.B. Saunders; 2005. p. 227–49.
16. Poole G v., Thomae KR, Hauser CJ. Laparoscopy in trauma. *Surgical Clinics of North America*. 1996;76(3):547–56.
17. Lee WJ, Chan CP, Wang BY. Recent advances in laparoscopic surgery. Vol. 6, *Asian journal of endoscopic surgery*. 2013. p. 1–8.
18. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. Vol. 13, *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009. p. 1009–16.
19. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Vol. 16, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2002. p. 1121–43.
20. Coşkun Polat, Sezgin Yılmaz GBDD, Yüksel Arıkan, Osman Nuri Dilek, Özcan Gökçe. Laparoskopik Cerrahide Pnömooperitonun Sistemik Etkileri. *End, Lap ve Minimal İnvaziv Cerrahi* 2003; 10(1-2): 13-22. 2003;
21. Are C TMA. Current Knowledge Re-garding the Biology of Pneumoperitoneum-Based Surgery. *Problems in General Surgery* . 2001;18:52–63.
22. Umamo GR, Delehay G, Noviello C, Papparella A. The “Dark Side” of Pneumoperitoneum and Laparoscopy. *Minim Invasive Surg*. 2021;2021:5564745.
23. Brokelman WJA, Lensvelt M, Rinkes IHMB, Klinkenbijnl JHG, Reijnen MMPJ. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. Vol. 25, *Surgical Endoscopy*. Springer New York LLC; 2011. p. 1–9.
24. Neuhaus SJ, Watson DI. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes - A review. Vol. 18, *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2004. p. 1316–22.

25. Erine KA. Magnesium. Kupetsky DO, editor. CRC Press; 2019.
26. Siddiq \*, Khalil I. Magnesium the forgotten cation. *Int J Cardiol.* 1999;68(2):133–5.
27. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA.* 1990;263(22):3063–4.
28. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients.* 2021;13(4).
29. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal.* 2015;13(7).
30. Cazzola R, della Porta M, Manoni M, Iotti S, Pinotti L, Maier JA. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources. Vol. 6, *Heliyon.* Elsevier Ltd; 2020.
31. John E. Hall. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 14th ed. London, England: Elsevier; 2020. 391–392 p.
32. Dubé L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d’anesthésie.* 2003;50(7):732–46.
33. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, Wang W, et al. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 196, *Biological Trace Element Research.* Humana Press Inc.; 2020. p. 74–85.
34. F de Baaij JH, J Hoenderop JG, M Bindels RJ. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev.* 2015;95:1–46.
35. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu heart program). *American Journal of Cardiology.* 2003;92(6):665–9.
36. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* 1998;136(3):480–90.
37. Nair RR, Nair P. Alteration of myocardial mechanics in marginal magnesium deficiency. *Magnes Res.* 2002;15(3–4):287–306.
38. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, Aung LHH, Yin RX. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials.* 2012;13(1):41.

39. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(2):469–75.
40. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension.* 1996;27(5):1065–72.
41. Singh RB, Pella D, Neki NS, Chandel JP, Rastogi S, Mori H, et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomed Pharmacother.* 2004;58 Suppl 1:S111-5.
42. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart.* 2001;86(2):212–6.
43. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a Relaxing Factor of Airway Smooth Muscles. *Journal of Aerosol Medicine.* 2001;14(3):301–7.
44. Emelyanov A, Fedoseev G, Barnes PJ. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *European Respiratory Journal.* 1999;13(1):38–40.
45. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Assessment of Magnesium Status in Patients with Bronchial Asthma. Vol. 37, *J Asthma* Downloaded from informahealthcare. 2000.
46. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2008;102(7):999–1003.
47. Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MMF, DeBari VA, Khan MA. Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Ann Clin Lab Sci.* 2005;35(4):423–7.
48. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. Vol. 10, *Nutrients.* MDPI AG; 2018.
49. Do SH. Magnesium: A versatile drug for anesthesiologists. Vol. 65, *Korean Journal of Anesthesiology.* 2013. p. 4–8.
50. James MFM. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(3):327–37.

51. Parazzini F, di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynaecological practice: A literature review. Vol. 30, Magnesium Research. John Libbey Eurotext; 2017. p. 1–7.
52. Eizaga Rebollar R, García Palacios M v., Morales Guerrero J, Torres LM. Magnesium sulfate in pediatric anesthesia: the Super Adjuvant. Vol. 27, Paediatric Anaesthesia. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 480–9.
53. Herroeder S, Schönherr ME, de Hert SG, Hollmann MW, Warner DS. Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2011;114(4):971–93.
54. Marzban S, Haddadi S, Naghipour MR, Sayah Varg Z, Naderi Nabi B. The effect of intravenous magnesium sulfate on laryngospasm after elective adenotonsillectomy surgery in children. *Anesth Pain Med*. 2014;4(1):e15960.
55. Liu M, Dudley SC. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. Vol. 9, Antioxidants. MDPI; 2020. p. 1–31.
56. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010;33(2):304–10.
57. Ige AO, Ajayi OA, Adewoye EO. Anti-inflammatory and insulin secretory activity in experimental type-2 diabetic rats treated orally with magnesium. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;29(5):507–14.
58. Dibaba DT, Xun P, He K. Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: Meta-analysis and systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(4):510–6.
59. Idriss HT, Naismith JH. TNF and the TNF Receptor Superfamily: Structure-Function Relationship(s). Vol. 50, *Microsc. Res. Tech*. 2000.
60. Zelová H, Hošek J. TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: Interactions between old acquaintances. Vol. 62, *Inflammation Research*. 2013. p. 641–51.
61. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. Vol. 50, *Immunity*. Cell Press; 2019. p. 778–95.
62. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. Vol. 39, *Immunity*. 2013. p. 1003–18.
63. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162–72.

64. Standiford TC, Deng JC. IL-10. In: Interleukins vitamins and hormones, advances in research and applications. p. 373–7.
65. Saraiva M, Vieira P, O’Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(1).
66. Nussbaum C, Klink A, Adam M, Baldus S, Sperandio M. Myeloperoxidase: A leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease. Vol. 18, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013. p. 692–713.
67. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. Vol. 640, *Archives of Biochemistry and Biophysics*. Academic Press Inc.; 2018. p. 47–52.
68. Ndrepepa G. Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. Vol. 493, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2019. p. 36–51.
69. Yiannakopoulou E, Nikiteas N, Perrea D, Tsigris C. Pharmacological Modulation of Oxidative Stress Response in Minimally Invasive Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(3):200–4.
70. Sylla P, Kirman I, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. Vol. 85, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2005. p. 1–18.
71. Zhang Y, Zhou H, Chai Y, Cao C, Jin K, Hu Z. Laparoscopic versus open incisional and ventral hernia repair: A systematic review and meta-analysis. Vol. 38, *World Journal of Surgery*. Springer New York LLC; 2014. p. 2233–40.
72. Sim JH, Lee JS, Jang DM, Kim HJ, Lee SW, Cho HS, et al. Effects of perioperative inflammatory response in cervical cancer: Laparoscopic versus open surgery. *J Clin Med*. 2021;10(18).
73. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. Vol. 384, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1455–65.
74. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: Pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390(4):333–41.
75. Rossaint J, Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth Analg*. 2018;126(3):1058–67.

76. López-Baltanás R, Encarnación Rodríguez-Ortiz M, Canalejo A, Díaz-Tocados JM, Herencia C, Leiva-Cepas F, et al. Magnesium supplementation reduces inflammation in rats with induced chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(8).
77. Zhao Z, Tang Z, Zhang W, Liu J, Li B. Magnesium isoglycyrrhizinate protects against renal-ischemia-reperfusion injury in a rat model via anti-inflammation, anti-oxidation and anti-apoptosis. *Mol Med Rep.* 2017;16(3):3627–33.
78. Xingwei X, Xin G, Peng Z, Tao F, Bowen D, Xiaoming K, et al. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum in rats. *Vol. 37, Clin Invest Med •.* 2014.
79. Papparella A, Noviello C, Romano M, Parmeggiani P, Paciello O, Papparella S. Local and systemic impact of pneumoperitoneum on prepuberal rats. In: *Pediatric Surgery International.* 2007. p. 453–7.
80. Bellón J.M., Manzano L, Bemardos L, G N, Larrad A, Buj&aaacute;n J, et al. Cytokine Levels after Open and Laparoscopic Cholecystectomy. *European Surgical Research.* 1997;29(1):27–34.
81. Wu FPK, Sietses C, von Blomberg BME, van Leeuwen PAM, Meijer S, Cuesta MA. Systemic and Peritoneal Inflammatory Response After Laparoscopic or Conventional Colon Resection in Cancer Patients. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(2):147–55.
82. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000;231(4):506–11.
83. Cevrioglu AS, Yilmaz S, Koken T, Tokyol C, Yilmazer M, Fenkci IV. Comparison of the effects of low intra-abdominal pressure and ischaemic preconditioning on the generation of oxidative stress markers and inflammatory cytokines during laparoscopy in rats. *Human Reproduction.* 2004;19(9):2144–51.
84. Papparella A, Noviello C, Ranucci S, Paciello O, Papparella S, de Biase D, et al. Pneumoperitoneum Modifies Serum and Tissue CCL2-CCL5 Expression in Mice. *JLS: Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons.* 2020;24(2):e2020.00017.
85. Ure BM, Niewold TA, Bax NMA, Ham M, Zee DC, Essen GJ. Peritoneal, systemic, and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide vs air. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques.* 2002;16(5):836–42.

86. Moshkelani S, Asghari A, Abedi G, Jahandideh A, Mortazavi P. Effects of magnesium sulfate administration on testicular ischemia/reperfusion injury in rats. *Arch Razi Inst.* 2020;75(1):83–91.
87. Kavak EC, Bulmus FG, Bulmus O, Kavak SB, Kocaman N. Magnesium: Does it reduce ischemia/reperfusion injury in an adnexal torsion rat model? *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:409–15.

