

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ORTA VE CİDDİ SEKONDER PERİTONİTTE PLANLI ABDOMİNAL
ONARIMIN SONLANDIRILMA KARARINDA C-REAKTİF PROTEİN
(CRP), IL-6, LEPTİN, KORTİZOL VE CASPASE-3'ÜN ETKİSİ**

DR.Faruk PEHLİVANLI

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2009

TC.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ORTA VE CİDDİ SEKONDER PERİTONİTTE PLANLI ABDOMİNAL
ONARIMIN SONLANDIRILMA KARARINDA C-REAKTİF PROTEİN
(CRP), IL-6, LEPTİN, KORTİZOL VE CASPASE-3'ÜN ETKİSİ**

Dr.Faruk PEHLİVANLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. H. FATİH AĞALAR

KIRIKKALE

2009

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Genel Cerrahi Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/11/2009

Prof.Dr. H.Fatih Ağalar

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Çağatay E.DAPHAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

Doç.Dr. Oral SAYGUN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Disiplin anlayışı, klinik öngörüsü, bilimselliği ile uzmanlık eğitimim süresince benden hiçbir desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım çok değerli hocam, Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. H.Fatih AĞALAR'a sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından itibaren ilgi ve desteklerini esirgemeyen, her konuda bana destek olan, yönlendiren, bilgi ve tecrübelerini aktaran Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Canan AĞALAR'a;

Genel Cerrahi eğitimime başladığım günden itibaren büyük desteklerini gördüğüm, daima yanımda olan, her konuda yardımımıza koşan, bilgi, beceri ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bana bu mesleği öğreten değerli hocalarım Doç.Dr.Çağatay E.DAPHAN'a, Doç.Dr.Oral SAYGUN'a, Yrd.Doç.Dr.Kuzey AYDINURAZ'a;

İstatiksel ve biyokimyasal analizleri yapan desteğini ve sabrını hiçbir zaman esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Osman ÇAĞLAYAN'a ve tezin her aşamasında bizlerin yanında olan Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Prof.Dr.Ünase BÜYÜKKOÇAK'a;

Tezimin yazım aşamasında ve örnek toplanmasında yanımda hissettiğim ve bana her konuda yardımlarını esirgemeyen, başta Dr.Mustafa Emirdoğan, Dr.İ.Tayfun ŞAHİNER olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma;

Desteğini ve sevgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli eşim Dr.Şengül PEHLİVANLI, kızım Elif PEHLİVANLI ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Faruk Pehlivanlı

ÖZET

Pehlivanlı F, Orta ve ciddi sekonder peritonitte planlı abdominal onarımın sonlandırılma kararında C-reaktif protein (CRP),IL-6, Leptin, Kortizol ve Caspase-3 değerlerinin etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale,2009

Orta ve ciddi sekonder peritonitte planlı abdominal onarımın sonlandırılma kararında CRP, IL-6, Leptin, Kortizol ve Caspase-3 değerlerinin etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya orta ve ciddi sekonder peritonitli ve APACHE II skor \geq 10 olan toplam 15 hasta alındı. İndeks ameliyat dahil olmak üzere ilk dört planlı relaparotomi seansında serum CRP, IL-6, leptin ve kortizol düzeyleri ile periton sıvılarında caspase-3 aktivitesi ölçüldü.

Sekonder peritoniti olup mortalite gelişenlerde hasta yaşı ve 48. saat APACHE-II skoru, mortalite gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ($p=0,026$; $p=0.001$). Tüm hastalar için 0. saat (34.30, 3.77-479.30 (median, min-max)) ve 72. saat caspase-3 düzeyleri (13.47, 5.67-137.94) arası anlamlı fark bulundu ($z=3.107$, $p=0.02$). Dörtten az ve 4'ten fazla yıkama yapılan hastalar caspase-3 değerleri açısından karşılaştırıldığında; 4'ten az yıkama yapılanlarda caspase-3 değerleri arasında anlamlı bir azalma olduğu izlenmiştir ($p=0.007$). Dört ve 4'ten az yıkama yapılanlarda 0.saat caspase-3 değerleri (33.20, 7.13-479.30) ile 72.saat caspase-3 değerleri (14.15, 8.85-35.22) arasında anlamlı farklılık vardır. ($z=2.845$, $p=0.004$). Mortalite olan grubun caspase-3 değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, mortalite olmayan grupta caspase-3 48. ve 72.saat değerlerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($z=2.756$, $p=0.006$; $z=2.667$, $p=0.008$). CRP, IL-6, leptin, kortizol seviyelerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

CRP, IL-6, leptin, kortizol seviyesinin batın kapatılması kararında bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Peritoneal caspase-3 seviyelerindeki istatistiksel hızlı düşüş yıkama sayısını belirlemede yararlı olabilir. Bu nedenle 4 yıkamanın yeterli olduğu sonucuna ulaşılabilir. STAR yapılanlarda batın kapamada yıkama sayısının kaç olacağına ilişkin vekil parametre olarak caspase-3 seçilecekse, daha uzun sürelerdeki caspase aktivitesini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Açık karın, peritonit, caspase-3, IL-6, kortizol

ABSTRACT

The impact of C-Reactive Protein (CRP), IL-6, Leptin, Cortisol and Caspase-3 on the decision of terminating planned abdominal repair in moderate and severe secondary peritonitis. Kırıkkale University Medical Faculty, Department of General Surgery. Specialization Thesis, Kırıkkale, 2009

The aim of this clinical prospective study was to investigate the impact of C-reactive protein(CRP), IL-6, leptin, cortisol and caspase-3 on the decision of terminating planned abdominal repair in moderate and severe secondary peritonitis.

Fifteen patients with moderate and severe peritonitis, and APACHE II score 10 were enrolled into the study. Serum CRP, IL-6, leptine and cortisol levels and peritoneal caspase-3 activities were measured in the samples taken during the first four planned relaparatomies including index laparatomy

For the patients that died, APACHE II scores at 48 hours and age were significantly higher ($p=0,026$; $p=0.001$). For all patients, the caspase-3 activity at 0 hour (34.30, 3.77-479.30)(median, min-max) was significantly higher than the caspase-3 activity at 72 hours (13.47, 5.67-137.94). ($z=3.107$, $p=0.02$). Significant decrease was observed in caspase-3 activities of patients in whom peritoneal lavage was performed 4 or less times, when compared with caspase-3 activities of patients that underwent more than 4 peritoneal lavages. ($p=0.007$). For patients that underwent 4 or less peritoneal lavage, there was a significant difference for caspase-3 levels between 0 hour (33.20,7.13-479.30) and 72 th hours (14.15, 8.85-35.22) ($z=2.845$, $p=0.004$). While there was no significant difference in caspase-3 levels for the mortality group, caspase-3 levels at 48 and 72 th hours were significantly lower in the group without mortality. ($z=2.756$, $p=0.006$; $z= 2.667$, $p=0.008$). Changes in CRP, IL-6, leptin and cortisol levels were not statistically significant.

It was seen than there was no impact of CRP, IL-6, leptin, cortisol levels in making desicion of abdominal closure. Decrease in peritoneal caspase-3 activity may be useful in determining the number of peritoneal lavages. Accordingly, in patients with secondary moderate and severe peritonitis, four peritoneal lavages including the index operation are found to be sufficient in this study. If caspase-3 activity is to be chosen as a major criteria for abdominal closure in STAR patients, studies concerning caspase-3 levels of longer duration with more patients are needed.

Keywords: Open abdomen, caspase-3, peritonitis, IL-6, cortisol

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar ve RESİMLER	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Periton Anatomisi, Patofizyolojisi	3
2.2.Peritonitler ve intraabdominal infeksiyonlar	7
2.3.Peritonit ve intraabdominal infeksiyonların tedavisi	15
2.4.CRP	22
2.5. IL-6	23
2.6. KORTİZOL	25
2.7. LEPTİN	26
2.8.APOPİTOZİS ve CASPASE-3	29
3.GEREÇ-YÖNTEM	32
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7.KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

IL	İNTERLÖKİN
TNF	TUMOR NECROTIZING FACTOR
GİS	GASTROİNTEŞİNAL SİSTEM
USG	ULTRASONOGRAFİ
BT	BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
PİD	PELVİK İNFLAMATUVAR HASTALIK
APACHE-II	ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION
MPI	MANNHEİM PERİTONİT İNDEKSİ
GCS	GLASGOW KOMA SKORU
SPL	SÜREKLİ PERİTONEAL LAVAJ
PR	PLANLI RELAPARATOMİ
STAR	STAGED ABDOMINAL REPAIR
CRP	C-REAKTİF PROTEİN
ACTH	ADRENOKORTİKOTROPİK HORMON
CRH	KORTİKOTROPİN SALGILATICI HORMON
DHEAS	DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT
VKİ	VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
DISC	DEATH-INDUCING SIGNALING COMPLEX
APAF 1	KASPAZ AKTİVASYON PROTEİNİ
DRC	ÖLÜM RESEPTÖR KOMPLEKS
CAPD	SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ
LPS	LİPOLİSAKKARİT
PİD	PELVİK İNFLAMATUVAR HASTALIK
IFN-γ	İNTERFERON GAMMA
TRADD	TNF RESEPTÖR BAĞIMLI ÖLÜM ZİNCİRİ

TABLolar ve RESİMLER

Tablo		Sayfa
Tablo 2.2.1.	İntraabdominal İnfeksiyonların Sınıflandırılması	8
Tablo 2.2.2.	İntraabdominal infeksiyonlarda yayılımı ve şiddeti etkileyen faktörler	10
Tablo 2.2.3.	İntraabdominal infeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılan bakteriler	11
Tablo 2.2.4.	Mannheim peritonit indeksi	12
Tablo 2.2.5.	APACHE II Skorlama Sistemi	13
Tablo 2.3.1.	İntraabdominal infeksiyonlarda cerrahi tedavide dört temel nokta	17
Tablo 2.3.2.	Aşamalı abdominal onarım endikasyonları	21
Tablo 4.1.	Çalışmaya alınan hastaların tanıları ve mortaliteleri	37
Tablo 4.2.	Hastaların genel özellikleri	38
Tablo 4.3.	Hastaların sonuçları	39
Resim		Sayfa
Resim 1.	Sekonder peritonit nedeniyle ostomi ile kaynak kontrolü ve STAR uygulaması	20

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sekonder peritonit en sık karşılaşılan peritonit grubu olup, sıklıkla mekanik bir travma veya enflamasyon sonucunda mikroorganizmaların peritoneal boşluğa geçmesiyle oluşmaktadır. Günümüzde peritonit cerrahisinde, yoğun bakım tekniklerinde ve antibiyotik tedavisindeki ilerlemelere karşın, mortalite hala çok yüksektir. Bu nedenle peritonitlerin tedavisinde tedavinin en önemli basamağını cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Kaynağın etkin şekilde kontrolü, karın içindeki bakteri, toksik ve nekrotik dokuların temizlenmesi tedavinin yönlendirilmesi ve başarısını da etkilemektedir (1,2).

Günümüzde ağır veya şiddetli peritonitlerin kontrol altına alınması için geleneksel olarak "gerektiğinde laparotomi uygulanması" yanında "Staged Abdominal Repair (STAR)"da önerilmektedir. Staged Abdominal Repair (STAR) ya da planlı abdominal onarım, karın duvarının aşamalı olarak kapatıldığı ve karının kapatılmasına kadar geçen sürede debris ve fibrinlerden temizlendiği yöntemdir (3). Özellikle mezenterik iskemi nedeniyle ameliyat yapılan hastalara uygulanan"second look" yönteminin modifiye edilen bir formu olarak kabul edilebilir. Tek ameliyat ile üstesinden gelinemeyecek karın içi bir sorun varlığında STAR tekniği kullanılır. STAR tercih edilmesini sebebi ise; yapılan cerrahi yöntemin etkinliğinin ve kontrolünün yapılabilmesi, ek işlemlere olanak sağlaması ve barsakların daha iyi korunuyor olmasıdır (4,5)

C-reaktif protein(CRP) bir akut faz proteini, IL-6 ise inflamatuvar yanıtın belirleyicisi olan bir sitokindir (6,7). Leptin ise yağ dokusu kaynaklı olup gıda alımını düzenler ayrıca metabolik ve endokrin fonksiyonları vardır (8). Bu nedenle inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kullanılmaktadır (9). Kortizol ise vücutta travma ve enfeksiyona karşı salgılanan ana stres hormonudur. Kortizol yara iyileşmesinin inflamasyon fazını baskılamaktadır (10). Apoptosis çok hücreli canlılarda hücrelerin gereksinim kalmadığında, yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde kontrollü şekilde ortadan kaldırılabilmeleri için programlı hücre ölümüdür. Kaspaz enzim grubu da vücuttaki planlı hücre ölümünden sorumlu olan

enzimlerin bir kısmını oluşturmaktadır. Bu enzim grubunda yer alan Caspase-3 enzimi memeli hücrelerinde apoptotik aktivitenin anahtar enzimidir (11).

Bu çalışmanın amacı; Orta ve ciddi sekonder peritonitte planlı abdominal onarımın sonlandırılma kararında CRP, IL-6, Leptin, Kortizol ve Caspase-3 değerlerinin etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Periton Anatomisi, Patofizyolojisi

Periton mezotel hücre ve onun altındaki damarsal yapılardan oldukça zengin, gevşek bağ dokusundan oluşan, tek tabakalı karın içi organları saran yarı şeffaf seröz bir zarıdır. İki kısımdan oluşmaktadır. Parietal periton ve viseral periton olarak adlandırılır (12). Parietal periton abdominal boşluğu sararken, viseral periton ise tüm karın içi organların yüzeylerini kaplamaktadır (13).

Periton boşluğu, yukarıda diyaframa, aşağıda pelvise kadar uzanır. Periton boşluğu ön tarafta ön abdominal kasların arka yüzüyle sınırlanmıştır. Periton arkada aorta, vena kava, üreterler ve böbrekleri de içine alan retroperitoneal organları yüzeyel olarak örter (12). Peritoneal boşluk kadınlarda fallop tüplerinin açıklığı dışında tamamen kapalı olup küçük ve büyük omentum boşlukları olarak ikiye ayrılır (12,14).

Peritonun iki büyük kıvrımı vardır: İlki mezenter olarak adlandırılır ve arka parietal peritondan ince barsaklara uzanır. Mide ve transvers kolona tutunan viseral peritonun kendi üstüne kıvrılması sonucu peritonun ikinci kıvrımı ise omentum majus olarak adlandırılır (13). Omentum majus bir örtü gibi barsakları örtmenin yanı sıra yüksek miktarda yağ depolar ve lenfatik gangliyonlar içerir (13). Omentum majus karın içi infeksiyonları sınırlamaya ve infeksiyonların parietal peritona geçmesini engellemeye çalışarak savunmada bir bariyer görevi yapmaktadır (12,14,15).

Peritoneal kavitenin çeşitli retroperitoneal bağlarla bölümlere ayrılmasıyla resesuslar oluşmuştur. Sıvı veya eksuda bu resesuslarda göllenebilir. Periton boşluğu inframezokolik ve suprimezokolik boşluk olarak ikiye ayrılmıştır (16). İnframezokolik boşluk; transvers mezokolon altındaki alandır. Çıkan ve inen kolon, mezenter kökü ve pelvik mezo sigmoid tarafından çeşitli alt bölümlere ayrılmıştır (13,16,17).

Suprimezokolik alandaki sıvılar; supin pozisyonundaki bireyde yukarıda sağ subfrenik alana doğru drene olur (13,17).

Subhepatik boşluğun üst abdomendeki posterior-süperior uzanımı Morrison poşu olarak bilinir. Uzanan bir bireyde karın içi sıvılar bu bölgede birikir. Morrison poşu, foramen Winslow ve küçük omental boşluk arasında bağlantı sağlar (13).

Peritoneal boşluk içerisinde normal şartlarda yaklaşık 50-100 ml'lik periton sıvısı içermektedir. Bu sıvı makrofaj, nötrofil, lenfosit ve mezotel hücrelerden çok zengindir (18). Peritoneal sıvı biyokimyasal açıdan incelenecek olur ise, özgül ağırlığı yaklaşık olarak 1.016 gr/l civarında olup, protein içeriği çoğu albümin olmak üzere 3 gr/dl civarındadır ve bu değer plazma protein içeriğinden biraz daha az olmaktadır (19,20).

Peritoneal sıvı büyük oranda oranında genel dolaşıma torasik bölgede yer alan lenfatik akım aracılığı ile katılmaktadır (21).

İnspirasyon esnasında intratorasik basınç azaldığından dolayı, batın içerisindeki peritoneal sıvının diafragmaya doğru hareketi için bir basınç farkı oluşmaktadır. İntraperitoneal sıvı, diafragmatik yüzden bu mekanizma sayesinde rahatlıkla torasik lenfatiklere doğru geçiş yapabilmektedir (19).

Lenfatik damarlar içerisinde geri akımı engelleyen kapak sistemi vardır, peritona doğru ters yönde gerçekleşecek akım bu kapakçıklar sayesinde engellenmektedir (13,19). Ekspirasyon esnasında diafragmanın pasif olarak esnemesi, lakünelara hızlı bir sıvı akışına yol açarken, inspirasyon esnasında diafragmatik kasılma neticesinde sisteme drenaj ve dolayısı ile lenfatik akım hacmi azalmaktadır. Sepsis ve mekanik ventilatöre bağlanma yukarıda bahsedilen akımın genel özelliklerini bozmaktadır (20,21).

Periton zarının sıvı değişimi aktif olarak yaklaşık 1 m²'lik yüzey alanında gerçekleşmektedir. Peritonun bu aktif kısmından emilemeyen partiküllü yapıların emilimi, peritonun mezotelyal hücreleri arasındaki stomata ismi verilen yarıklar aracılığı ile mezotelyal bazal membran altındaki laküna olarak adlandırılan lenfatik toplardamarlar aracılığı ile olmaktadır (22,23).

Bu yarıkların genişliği yaklaşık olarak 8-12 μ civarındadır. 10 μ büyüklüğündeki yapıların emilimi diafragmatik yüzeyden rahatlıkla gerçekleşmektedir. Genel olarak bakterilerin büyüklükleri 0.5-2 μ civarında olduğundan, karın içerisindeki bakterilerin periton yardımı ile temizlenmesi rahatlıkla gerçekleşmektedir (20,21).

Periton yüzeyinde meydana gelen herhangi bir yaralanma sürecinde lokal peritoneal irritasyon ve bu alandaki mezotelyal hücrelerde kayıp meydana gelmektedir (22).

Periton iyileşme periyodu dört basamak halinde özetlenebilir (2). Birinci basamakta peritoneal zedelenme olur (24). İkinci basamakta ise damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine seroanjinoz, proteinden zengin bir eksuda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Üçüncü basamakta normal iyileşme sürecinde bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Plazminojen aktivatörü, inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür (22). Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur (2). Son basamakta ise peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelyal hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelyal hücre ile örtülmüş olur. İyileşme süreci tüm defekt boyunca multifokal olarak oluşur (2,22,24).

Adezyon oluşumu normal peritoneal iyileşme sürecinin bir varyantıdır. İntakt peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu infeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (25).

Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu, özellikle yetersiz fibrinolitik aktiviteyle giden, normal iyileşme sürecinin bir varyantıdır (25). Tromboplastin kaynaklı fibrin üretimi ve plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesi fazla olduğunda komplet fibrinolizis oluşamaz. Her iki madde de özellikle önemli travma ve inflamasyonun varlığında artmıştır (26,27). Doku iskemisi, devaskularizasyon, nekrozis, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve sütüre edilmesi, cerrahi işlemin bizzat kendisi fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörler olarak sayılabilirler (28).

Peritoneal membranın kimyasal ajanlar veya bakterilerle uyarılması sonucu peritoneal savunma mekanizmaları harekete geçer (29). Bu lokal savunma mekanizmaları üç temel unsur üzerine kurulmuştur:

1. Bakterilerin periton boşluğundan translenfatik absorpsiyon ile uzaklaştırılması.
2. Kompleman, makrofaj ve nötrofil fagositozu yolu ve bakteri lizisi ile bakterinin periton boşluğunda öldürülmesi.
3. Sistemik dolaşıma geçişin fibrin tuzağı ve omentum ile engellenmesi.

Bakterilerin peritoneal kaviteye geldiği ilk anda, diafragmatik yüzeyde bulunan lenfatik kanallar yoluyla hızlı bir eliminasyona uğramaktadır (21). Kişinin bağışıklık sistemi kuvvetli ise bakteri herhangi bir sistemik reaksiyona sebep olmadan uzaklaştırılabilirken, bağışıklık sistemindeki zayıflık neticesinde olay lokal peritoneal irritasyondan sistemik inflamasyona kadar ilerleyebilir (21).

Kompleman, makrofaj ve nötrofil fagositozu yolu ve bakteri lizisi ile bakterinin periton boşluğunda öldürülmesi peritonun lokal savunmasında ikinci basamaktır (29).

Makrofaj sekresyon ürünleri, mikroplar ve onların ürünleri mezotelyal hücreleri hem aktive eder hem de zedelenmesine sebebiyet vermektedir. Bu ürünlere yanıt olarak mezotelyal hücreler, çeşitli inflamatuvar moleküller salgılamaktadır. Bu moleküller peritoneal kaviteye diğer hücreleri de çekerek onların aktivasyonunu sağlamaktadır (19). Mezotelyal hücreler IL-8 salgılamaktadır. IL-8 bir nötrofil aktivatörü ve kemoatraktanıdır (30). Makrofajların salgıladığı sitokinler sayesinde aktive olan kompleman sistemi, nötrofil ve monositlerinde uyarılmasını sağlamaktadır (31).

Peritonun lokal savunma mekanizmalarından sonuncusu ise sistemik dolaşıma geçişin fibrin tuzağı ve omentum ile engellenmesidir (19). Vazoaktif mediatörlerin yaptığı vazodilatasyon neticesinde venöz yapılarda geçirgenlik artışı meydana gelmektedir. Bu geçiş artışından dolayı fibrinojen içeren ve proteinden zengin içerik peritoneal boşluğa sızar. Hasarlı hücrelerden tromboplastin salgılanır (19,32). Tromboplastin protrombini trombine çevirerek, fibrinojenin fibrin haline dönüşümünü sağlamaktadır. Oluşan fibrin formasyonu bakterileri yakalamaktadır. Fibrin tuzakları sayesinde yakalanan mikroorganizmalar lokalize halde tutularak, sistemik dolaşımdan uzak tutulurken sistemik infeksiyon engellenir fakat lokalize apse oluşumuna yol açar. Normal şartlarda oluşan fibrin peritonda yer alan fibrinolitik aktivite ile ortadan kaldırılmaktadır (32). Fakat peritonit gibi hadiselerde

normal fibrinolitik aktivite düzgün çalışmadığından adezyon ve sistemik enfeksiyona yol açabilir (33). Fibrinler fagositlere karşı geçirgen olmadığından dolayı çok sayıda fagosit fibrinleri çevreler. Fagosit yapan hücrelerin ölmeleri ile birlikte içerdikleri çok sayıdaki litik enzimler ile birlikte serbest kalan mikroorganizmalar çevre dokularda hasar ve apse oluşumuna sebep olmaktadır. Tüm bu enflamasyon sürecinde omentum, enflamasyon olan bölgeyi çevreleyerek sınırlamak amacı ile bu bölgeye doğru hareket eder (15). Omentumun enflamasyon olan bölgeye hareket etmesi enflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin bu bölgeye kolay ulaşımını sağlamaktadır. Omentumun bu davranışı aynı zamanda apse oluşumunu da hızlandırmaktadır. Omentumda bulunan milky spot olarak tanımlanan bölgeler vardır. Bu bölgeler konakçının savunmasına katkıda bulunurlar. Bu bölgede T ve B hücreleri ve diğer immün hücreler bulunmaktadır ve savunmaya katkıda bulunurlar (34). Ayrıca intraabdominal enfeksiyon olduğu zaman omentektomi yapıldığında makrofaj miktarının azaldığı saptanmıştır. Omentektominin makrofaj aktivitesini ve kemotaktik aktiviteyi bozduğu bilinir (18).

Periton yüzeyinde meydana gelen hasarlanma da, ayrıca hasar bölgesine hücre toplanması çeşitli kemokin ve kemokin olmayan kemoatraktanların da etkisi vardır (2,29,30,35,36).

Peritondaki lökositlerin göçü, parankime geçiş ve ardından bu hücrelerin aktivasyonu çeşitli adezyon molekülleri sayesinde gerçekleşmektedir. Bu adezyon molekülleri genel olarak, immünoglobulinler, integrin ve selektin ailelerinden oluşmaktadır (37,38).

2.2.Peritonitler ve intraabdominal enfeksiyonlar

Peritonun tamamı veya bir kısmında enflamasyon meydana gelmesi peritonit olarak adlandırılmaktadır. Peritonit, bakteri, virüs, mantar gibi enfeksiyöz nedenlerle olabileceği gibi, ilaçlar, yabancı cisimler, pudra ve granülomlar gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerle de gerçekleşebilir (1) (Tablo 2.2.1).

Tablo 2.2.1 İnteraabdominal İnfeksiyonların Sınıflandırılması (1)

- 1. Primer peritonit**
 - Çocuklarda spontan peritonit
 - Yetişkinlerde spontan peritonit
 - CAPD'li hastalarda peritonit
 - Tüberküloz ve diğer granülomatoz peritonit
 - Diğer formlar
 - 2. Sekonder peritonit**
 - a) Akut perfore peritonit (Akut süpüratif peritonit)**
 - Gastrointestinal sistem perforasyonu
 - İntestinal iskemi
 - Pelvik peritonit
 - Diğer formlar
 - b) Postoperatif peritonit**
 - Anastomotik akıntı
 - Basit sütürden akıntı
 - Kör loop akıntısı
 - Diğer iatrojenik akıntılar
 - c) Posttravmatik peritonit**
 - Künt abdominal travma sonrası peritonit
 - Penetran abdominal travma sonrası peritonit
 - Diğer formlar
 - 3. Tersiyer peritonit**
 - Patojeni bilinmeyen peritonit
 - Mantar peritoniti
 - Düşük patojeniteli bakterilerle peritonit
 - 4. Diğer Formlar**
 - Aseptik-steril peritonit
 - Granülomatoz peritonit
 - İlaç bağlantılı peritonit
 - Periyodik peritonit
 - Hiperlipidemik peritonit
 - Porfirik peritonit
 - Yabancı cisim peritoniti
 - Talk peritoniti
 - Kurşun Peritoniti
 - 5. İnteraabdominal abseler**
 - Primer peritonit ile bağlantılı
 - Sekonder peritonit ile bağlantılı
-

Intraabdominal infeksiyon, peritonit sonucu oluşan herhangi bir sistemik organ bozukluğu olmadan gelişen lokal inflamatuvar reaksiyonlar olarak tanımlanabilir. Uzak organ yetmezliğine sebep olan sistemik inflamatuvar cevabı ortaya çıkaran Sepsis durumunda ise intraabdominal sepsis tanımı kullanılmaktadır (39).

Primer Peritonit

Sıklıkla periton dışı kaynaktan köken alan, hematojen yayılım neticesinde oluşan periton inflamasyonudur. Çocuklarda ve özellikle sirozlu yetişkinler ve periton diyalizi yapılan hastalarda sık görülmektedir (1,2,40).

Sekonder Peritonit

En sık karşılaşılan peritonit grubudur. Sıklıkla mekanik bir travma veya enflamasyon sonucunda mikroorganizmaların peritoneal boşluğa geçmesiyle oluşmaktadır. Perforasyona bağlı peritonit buna örnektir (1).

Tersiyer Peritonitler

Primer veya sekonder peritonit olan hastaların uygun tedavi edilmemesi neticesinde gelişen peritonitlerdir. Konakçı savunmasının bozulduğu mantar peritoniti ve düşük patojeniteli mikroorganizmaların oluşturduğu peritonitlerde bu grupta yer almaktadır (23).

Diğer peritonitler

Peritoneal kaviteye pudra, yabancı cisim gibi çeşitli maddelerin irritasyonu sonucu oluşan aseptik peritonitlerdir (2).

Klinik olarak peritonun infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan nedenlerle meydana gelen enflamasyonunu ayırt etmek oldukça güçtür. İlk başta non-infeksiyöz bir peritonit şeklinde başlayan pankreatite bağlı peritonit, zamanla hasarlanma bölgesine bakteriyel translokasyon olmasından dolayı infeksiyöz peritonit halini almaktadır (40).

Şiddetli peritonit durumlarında aynen travmada olduğu gibi, metabolik ve endokrin yanıt mekanizmaları devreye girmektedir. Aşırı katekolamin deşarjından sonra, adrenokortikoid hormonlarda, aldesteron ve antidiüretik hormon salınımında artış meydana gelir (41).

İntraabdominal infeksiyonlarda, infeksiyonun yayılımı ve şiddeti için birçok faktör etki etmektedir (Tablo 2.2.2).

Tablo 2.2.2. İntraabdominal infeksiyonlarda yayılımı ve şiddeti etkileyen faktörler (2)

-
- Kontaminasyon yapan barsak florası
 - Gastrointestinal sistem de meydana gelen perforasyon seviyesi
 - Bakterilerin virülans faktörleri
 - Peritona mikrobiyal yayılım ve mikrobiyal sinerji
 - Adjuvan maddeler (Kan, Fibrin, Sıvı, Safra, İdrar, Pankreatik sıvı, Platelet)
 - Yabancı maddeler (Dren, sütür, spanç, klips, prostetik implant, baryum, nekrotik doku, fekal materyal, pudra)
-

Kolondaki bakteri içeriğinin çoğunluğu anaerobik bakteriler tarafından oluşturulmuştur (41,42). Klinik olarak bulgu veren intraabdominal infeksiyonlarda en sık *Bacteriodes Fragilis*, *E.Coli*, Enterobakter, *Klebsiella*, *Pseudomonas* türleri görülmektedir (2).

İntraabdominal infeksiyonların yayılım ve şiddetini belirleyen bir diğer önemli faktör ise perforasyonun meydana geldiği yerdir. Normalde yüksek bir asidik pH'ya sahip olan mide de mm^3 'de 10^3 'ten daha az bakteri içeriği bulunmaktadır (42). Proksimal ince barsaklar da ortalama bakteriyel içerik mm^3 'te 10^4 - 10^5 iken terminal ileumda bakteriyel içerik mm^3 'te 10^9 seviyesine çıkar ve kolonda mm^3 'te 10^{10} - 10^{12} civarındadır (42). Buradan da anlaşılacağı üzere gastrointestinal sistemde yukarıdan aşağıya doğru gidildikçe bakteriyel içerik miktarının artmasının yanı sıra bakteri türü de değişmektedir. Üst gastrointestinal sistemde gram (-) fakültatif aerob bakteriler baskın iken, kolon seviyesinde daha çok anaerobik bakteriler floraya hakimdir (2,42) (Tablo 2.2.3).

Tablo2.2.3. İntraabdominal infeksiyonlarda sıklıkla karşılaşılan bakteriler (2,43,44).

<u>Fakültatif Gram(-) Basil</u>	<u>Zorunlu Anaerob</u>	<u>Fakültatif Gram (+) Kok</u>
E.Coli	Bacteriodes Fragilis	Enterokoklar
Klebsiella türleri	Bacteriodes türleri	Stafilokoklar
Enterobakterler	Fuzobakteriumlar	Streptokoklar
Morgenella Morgani	Clostridiumlar	Peptostreptokoklar
Diğer enterik gram(-) basiller		
Pseudomonas Aeroginosa		

İntraabdominal İnfeksiyonların Tanısı, Klinik Belirti Ve Bulguları

İntraabdominal infeksiyonlarda tanı çoğu zaman klinik değerlendirmeye konulabilir. İntraabdominal infeksiyondan şüphelenilen hastanın ilk bakışında detaylı bir anamnez almak çoğu zaman bize yol gösterici olabilir. Ateş, bulantı-kusma, karın ağrısı detaylı sorgulanmalıdır. İlk bulgu olarak bulantı ve kusma olur (2,45). Hemen hemen tüm hastalarda değişik tip ve biçimde karın ağrısı mevcuttur. Varsa hastanın daha önce geçirdiği operasyon ve hastalıklar sorgulanmalı, mevcut bir hastalığı veya kronik bir hastalığı varsa ve aldığı tedavileri iyi sorgulanmalıdır. Detaylı bir sorgulamadan sonra fizik muayene yapılmalıdır (2,45).

Laboratuar değerlendirmesinden sonra hastanın radyolojik incelemesine geçilmelidir. İlk olarak direkt radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Direkt radyolojik görüntülemeden sonra ultasonografik (USG) inceleme yapılmalıdır. USG' ile karaciğer, safra kesesi, dalak, pankreas, apendiks, böbrek, pelvik organlara ait patolojiler ortaya konabilir. Özellikle retroperitoneal dokuların daha iyi değerlendirilebildiği bilgisayarlı tomografi de (BT) yardım edebilir (45).

Sistemler açısından, intraabdominal infeksiyonların kaynağını araştırarak olursak en sık gastrointestinal sistem (GİS) patolojileri karşımıza çıkmaktadır (44). Sekonder peritonitlerin en sık nedeni GİS perforasyonlarıdır. Ayrıca yapılan anastomozların sızdırması, inflamatuvar barsak hastalıklarından kaynaklanan perforasyonlar, tifoya bağlı ince barsak perforasyonu da peritonite neden olabilir (1). Perinefrik abse, piyelonefrit, radyoterapi sonrası ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar sonrası genitoüriner sistem patolojilerine bağlı gelişen nadir peritonitlere örnek

verilebilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), tubaovaryen abseler de klinikte peritonit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

İntraabdominal enfeksiyona bağlı gelişen peritonitlerde hastaların tanısı konulduktan sonra hastalığın prognozunu belirleyen çeşitli fizyolojik değerlendirme sistemleri klinisyene yardımcı olmaktadır. Bu değerlendirme sistemlerinden en sık *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scoring System* (APACHE II) skorlama sistemi ve *Mannheim peritonit indeksi* (MPI) kullanılmaktadır (46-49) (Tablo 2.2.4 ve 2.2.5).

Tablo 2.2.4. Mannheim peritonit indeksi (MPI) (48).

Risk Faktörü	Puan
Yaş \geq 50	5
Kadın cinsiyet	5
Organ Yetmezliği	7
Malignite varlığı	4
Preoperatif peritonit varlığı	4
Yayılımın diffuz olması	6
Eksüdanın berrak olması	0
Eksüdanın pürülan olması	6
Eksüdanın dışkılı olması	12

Tablo 2-2.5. APACHE II Skorlama Sistemi (46)

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK.ANORMAL.DEĞER.....DÜŞÜK ANORMAL DEĞER								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1 Vücut Isısı rektal (C°)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
2 Ortalama Arteriyel Kan Basıncı=(2Xdıyastolik+sistolik /3)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
3 Kalp Atım Hızı (Ventiküler Yanıt)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
4 Solunum Sayısı (ventilyasyonda veya ventilyasyon dışında)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
5 Oksijenlenme A-aDO ₂ veya PaO ₂ (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200				
a)FiO ₂ >0.5									
b)FiO ₂ <0.5					>70	61-70		55-60	<55
6 Arteriyel pH eğer ABG kayıtları yoksa serum HCO ₃ değerinden daha düşük bir değer	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
7 Serum Sodyum	≥180	160-179	155-159	150-154	130-139		120-129	111-119	≤110
8 Serum Potasyum	≥7	6-6.9		5.6-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
9 Serum Kreatinin (mg/dl) Akut Böbrek Yetmezliğin de değerler iki katı olarak hesaplanır	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
10 Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
11 Beyaz Küre Sayısı	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
12 Glasgow Koma Scale (Score=15- gerçek GCS)	15-GCS								
A Total Akut Fizyolojik Skor	12 değişken değer in toplamı=								
Serum HCO ₃ (Venöz-mMol/L) Genellikle tercih edilmez ancak ABG yoksa kullanılır	<52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

Knaus ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1985 yılında geliştirilen APACHE skoru, bütün dünyada yoğun bakım ünitelerinde en çok kullanılan hayatta kalma tahmin modeli olmuştur. Orijinal prototipin revize edilmiş ve basitleştirilmiş bir versiyonu olan APACHE II skoru hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanmaktadır (46). Kayıt edilen parametreler hastanın yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir. Bu skor hastalık spesifik mortalite ihtimalini (APACHE II tahmin edilen ölüm riski) hesaplamak için 34 kabul tanısı sınıfından birine uygulanır. Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile çok iyi bir korelasyon göstermektedir (46). Her ne kadar bu sistem cerrahi infeksiyon için önerilmemişse de yoğun bakım hastalarında prognozu oldukça iyi bir şekilde belirlemektedir (49).

Sekonder Peritonitler

En sık karşılaşılan peritonit grubudur. Sıklıkla mekanik bir travma veya enflamasyon sonucunda mikroorganizmaların peritoneal boşluğa geçmesiyle oluşmaktadır. Ayrıca kimyasal maddeler veya safra gibi deterjan etkisi olan maddelerde sekonder peritonit gelişmesinde etkindir (2,40,50).

Sekonder peritonitin en sık karşılaşılan nedenleri perforare apandisit, peptik ülser perforasyonu, divertikülit perforasyonu, barsak iskemisi, pankreas nekrozu veya travmaya bağlı olan perforasyonlardır. Kadınlarda sekonder peritonit nedenleri arasında genelde pelviste inflame fallop tüpleri ve over kist rüptürü sebep olmaktadır (2). Klinikte en sık karşılaştığımız peritonitli hastalar şöyledir:

- Akut süperatif peritonit: Gastrointestinal sistemde bulunan organların veya pelvik, ürogenital organların perforasyonu ve intestinal iskemi sonucunda gelişmektedir (2).

Apandisit sonrası, pankreatit sonrası, iltihabi barsak hastalıkları, ince ve kalın barsak perforasyonları, iltihabi barsak hastalıkları, infeksiyöz hastalıklar (tifo vb) , inkarsere herni, volvulus'da da sekonder peritonit görülebilir. Genitoüriner sistemden kaynaklanan bazı durumlar da peritonite neden olmaktadır (2).

- Postoperatif peritonit: Operasyonda yapılan anastomozların sızdırması, sütürler arasından olan akıntı neticesinde veya diğer intraoperatif iatrojenik nedenlerden kaynaklanan sekonder peritonit türüdür (2).
- Posttravmatik peritonit: Penetran veya künt karın travmaları sonucunda gelişen sekonder peritonitlerdir.

Sekonder peritonitlere neden olan sorumlu mikroorganizmaların türü ve yoğunluğu, hastalığın olduğu organa göre değişmektedir. Böyle bir ortamda meydana gelen peritonit, aerob ve anaerob bakterilerin oluşturduğu ve gram-negatif bakterilerin oluşturduğu polimikrobiyal bir infeksiyon olarak karşımıza çıkar (51).

2.3. Peritonit ve intraabdominal infeksiyonların tedavisi

Peritonit varlığında vücutta aşırı derecede sıvı ve elektrolit kaybı olmaktadır. Bu nedenle öncelikli olarak sıvı ve elektrolit dengesinin yerine konması, hemodinaminin takibi ve idrar çıkımının kontrol edilmesi gerekmektedir. Peritonitli hastalarda sistemik inflamatuvar cevap nedeniyle diğer organlarda etkilenmektedir. Solunum, kardiyovasküler, serebral, böbrek fonksiyonları kontrol edilmesi ve gerekirse destek tedavisi yapılmalıdır (2).

Destek ve sıvı tedavisi:

Destek ve sıvı tedavisindeki ilk amaç hemodinamik, solunum ve böbrek fonksiyonlarını sağlamak olmalıdır. Bu nedenle hastanın kan basıncı, nabız, saatlik idrar çıkışı ve santral venöz basıncı takip edilmelidir (52). Kritik hastalardaki resüsitasyondaki ana hedefimiz santral venöz basıncın 8-12 mmHg arasında olması (mekanik ventilatörde ise 12-15 mmHg olması, ortalama arteriyel basınç 65 mmHg'dan yüksek olması, idrar çıkımının 0.5 mL/kg/saat'ten fazla olması ve mikst venöz oksijen saturasyonunun %70'den fazla olması hedefimiz olmalıdır (52).

Hastalara uygulanacak sıvı resüsitasyonu için ilk seçilecek olan, dengeli tuz solüsyonlarıdır. Özellikle ringer laktat, asidotik olmaması nedeniyle ilk tercih edilecek sıvıdır. Plazma genişleticiler ve albümin onkotik basıncı artırarak interstisyel sahadan intravasküler alana sıvı geçişini sağlarlar da dengeli tuz solüsyonlarına üstünlüğü gösterilememiştir. Septik hastalardaki ideal hemoglobin

düzei kesin olarak belirli değildir. Fakat önerilen Hg değeri 7 g/dL'nin altında olmamasıdır (53,54).

Hastalarda ilk olarak enteral yol tercih sebebi olsa da intestinal durumu uygun olmayan hastaların enerji ihtiyaçları hesaplanıp parantral yoldan ihtiyaçları karşılanmalıdır. Hastanın kan şekeri seviyeleri yakın takip edilmeli, 150'nin altına düşürülmemelidir. Hastanın derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır. Stres ülser profilaksisi için H₂-reseptör blökorleri kullanılmalıdır (52).

Antibiyotik tedavisi:

Sekonder peritonitli hastaların antibiyotik tedavisinin başarısı, büyük oranda antibiyotiğin infeksiyonun erken döneminde başlanmasıyla doğru orantılı olmaktadır. Bu mekanizmada etken olan faktör; ampirik olarak verilen antibiyotik tedavisinin periton sıvısında bulunan canlı bakteri konsantrasyonunda ciddi bir azalma sağlamasıdır. Böylece inflamasyonun ilerlemesi etkin şekilde azalmaktadır (55-57).

Sekonder peritonitin tedavisi için başlanacak antibiyotiğin gram-negatif ve anaerob mikroorganizmaları da kaplayacak etkinliğe sahip olmalıdır. Toplum kökenli peritonitler diye tanımladığımız önemli bir bağışıklık yetmezliği bulunmayan toplum bireylerinde günlük yaşamda ortaya çıkan infeksiyon tablosunda; ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler ya da kinolonların tek başlarına kullanılması veya anaerob etkinliği bulunan metranidazol eklenmesi ya da tek başlarına kullanılmaları etkili bir koruma sağlar (52). Şiddetli peritonitlerde veya hastane kökenli peritonit dediğimiz postoperatif (nazokomiyal) infeksiyonlara, daha dirençli flora neden olmaktadır. Pseudomonas aeruginosa, enterobacter türleri, methicillin–resistant stapylococcus aereus, proteus, enterokok ve candida türleri hastane kökenli infeksiyona neden olmaktadır. Bu tür intraabdominal infeksiyonlarda ampirik tedavide ise; karbapenemler, piperasilin/tazobaktam yada aminoglikozid/metranidazol kombinasyonu tercih edilmektedir (52).

Önerilen antibiyotik kullanımına devam etme; klinik bulguların gerilemesi, gastrointestinal sistem hareketlerinin geri dönmesi, kan beyaz küresinin normalleşmesi oluncaya kadar önerilmektedir. Ancak tedavinin süresi, infeksiyonun şiddeti, kaynak kontrol zamanlamasına, hastanın tedaviye cevabına göre değişir. Yeterli kaynak kontrolü yapılabildiği komplike olmamış peritonitlerde antibiyotiğe

devam süresi 5-7 gündür (58). Kaynak kontrolünün sağlanmasında açık karın kullanılan olgularda antibiyotiğin süresi 10 güne kadar çıkabilir (59).

Gastrointestinal perforasyonların ve uzun dönem hastanede kalan hastaların %20'sinde *Candida albicans* veya diğer mantar türleri izole edilmektedir. Tersiyer peritonit örneği olan bu tür durumlarda; herhangi bir nedenle bağışıklık sistemini baskılanmış tedavi alan hastalarda veya postoperatif tekrarlayan peritonitli hastalarda antifungal tedavi eklenmelidir (60). Flukanazol bir seçenek olabilir, fakat flukonazola dirençli olan olgularda amfoterisin-B, kaspofungin veya vorikonazol kullanılabilir (55).

Sekonder Peritonitte Cerrahi Tedavi

Sekonder peritonitlerin tedavisinde tedavinin en önemli basamağını cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Kaynağın etkin şekilde kontrolü, karın içindeki bakteri, toksik ve nekrotik dokuların temizlenmesi tedavinin yönlendirilmesi ve başarısını da etkilemektedir (1).

Tablo 2.3.1. İntraabdominal infeksiyonlarda cerrahi tedavide dört temel nokta (1)

- 1.İnfeksiyon kaynağı kontrolü
 - 2.Abdominal kavitenin temizlenmesi(peritoneal "toilet")
 - 3.Abdominal kompartman sendromunun önlenmesi ve tedavisi
 - 4.Dirençli ve tekrarlayan infeksiyonların engellenmesi.
-

1.İnfeksiyon kaynağı kontrolü:

İnfeksiyon kaynağı, lümen yapısı bozulmuş gastrointestinal traktus veya inflame bir organdır. Onarımda basit sütür, rezeksiyon-anostomoz veya ostomilerle kaynak kontrolü sağlanır. Bu tedavilerden hangisinin uygulanacağı ise; karın içindeki kontaminasyon derecesi ve şiddeti, ilgili organın bakteri içeriği vb. gibi faktörlere bağlıdır (1).

2. Abdominal kavitenin temizlenmesi(peritoneal “toilet”):

Karın boşluğu içinde biriken nekrotik yapılar, infekte periton sıvısı ve fibrin patojen mikroorganizmalar için uygun bir besiyeri sağlamaktadır. Bu yapılar karın boşluğunda bulunduğu sürece yapılan tedaviler sonuç vermemektedir. Bundan dolayı karın boşluğunda bakteri, toksin ve diğer nekrotik materyal, adjuvanlar temizlenmeli, yabancı cisimler çıkarılmalı ve periton boşluğu içindeki konsantrasyonları azaltılıp, periton boşluğu yıkanmalıdır (61).

3. Abdominal kompartman sendromunun önlenmesi ve tedavisi:

Abdominal basınç artışının sebep olduğu ve çoklu organ yetmezliği sonucu karın distansiyonu, idrar çıkımının azalması, kardiyak outputun azalması, artmış sistemik rezistans gibi olaylar zinciri abdominal kompartman sendromuna neden olur (62).

Normal intraabdominal basınç 5-7 mm-Hg'dır. İntraabdominal hipertansiyon terimi karın içi basıncın 12mm-Hg'dan yüksek olması, abdominal kompartman sendromunda ise karın içi basınç 20 mm-Hg'den yüksek olduğunda bahsedilir (62-66).

Abdominal kompartman sendromunda renal, kardiyovasküler, hepatik ve serebral vb fonksiyonları bozmaktadır. İntraabdominal infeksiyonlarda hastalarda görülen girişim ve barsaklardaki ileustan dolayı parietal ve viseral peritonda gelişen ödem karın içi basıncının artmasına sebep olmaktadır. Ameliyat esnasında karın duvarının aşırı gergin olarak kapatıldığı olgularda perfüzyon bozukluğu olmaktadır (62,63).

4. Dirençli ve tekrarlayan infeksiyonların engellenmesi:

Yapılan girişimden sonra peritonit tedavi edilirken kaynak kontrolü, tedavinin etkili olduğunu görmek veya ek önlemler yapmak amacıyla kontrol edilmelidir. Bu işlemleri yaparken görüntüleme yöntemlerinden faydalandığı gibi, re-eksplorasyon metotlarından herhangi birisi de kullanılabilir (67).

Sekonder peritonitlerde cerrahi olarak temel şartların sağlanması amacıyla değişik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin kendilerine ait üstünlükleri, yetersizlikleri veya komplikasyonları olabilmektedir. Sekonder peritonitte infeksiyon ve kontaminasyonun azaltılması için yapılan cerrahi tedavide peritoneal debridman, sürekli peritoneal lavaj (SPL), planlı relaparotomi (PR), açık

karın (laparostomi) veya geçici abdominal kapama ya da bu yöntemler birlikte kullanılmaktadır (3,68).

Sekonder peritonitte ilk aşama olarak, karın içi infeksiyon kaynağının kontrol edilmesi gelmektedir. Şiddetli peritonit esnasında geliştirilen başka bir yöntem ise kapatılan karında sürekli olarak yıkama yapılmasıdır. Bu işlemde ameliyat esnasında karın primer olarak kapatılır ve karına konan drenlerle 30-40 litreye varan yıkamalar yapılır. Fakat zaman içerisinde olan yapışıklıklar, drenlerin fibrin veya debrislerle tıkanması, sıvı elektrolit dengesizliği gibi olaylara sebep olması sakıncaları vardır (69).

Peritonitin tedavisinde cerrah ameliyatı yaparken hastada daha sonra klinik durum ve ihtiyaca göre tekrar relaparotomi kararı verirse bu duruma "gerektiğinde relaparotomi" denir. Özellikle hastaların klinik takibinde apse gelişimi, peritonitin tekrarlaması veya devam etmesi nedeniyle gerektiğinde relaparotomiye ihtiyaç duyulmaktadır. Gerektiğinde relaparotomi yapılmasının önemli bir avantajı gereksiz anestezi ve ameliyat travmasını engellemesidir. Dezavantajı ise ihtiyaç duyulduğunda relaparotomiye genellikle geç kalınması ve tanı konmasında zorluktur (70).

Laparostomi olarak da bilinen diğer yöntemde, gerekli tedavi yapıp karın açık bırakılır. Abdominal kompartman sendromu gelişmesi düşük olup, karının infeksiyon durumu da kontrol edilip gözlenebilir. Steinberg 1979 yılında bu yöntemi tanımlamış ve peritonit tedavisinde etkili olduğunu görmüştür (71). Karın içi basınç artmayacağı için hastanın solunumu bozulmayacak ve organ yetmezlikleri olmayacaktır. Birçok avantajına rağmen, sürekli açık olan peritonda sıvı ve elektrolit kaybı, dış etkenlere maruz kalacak barsakların zedelenmesi ve fistül oluşma riski, bu yöntemin etkinliğini kısıtlar. Uzun süre açık bırakılan karın duvarının kontraksiyona uğraması ve bu sebeple karın duvarının kapatılmasının zorlaşması, ek bir cerrahi işlemin yapılması bu yöntemi tartışılır hale getirmiştir (72).

Günümüzde ağır veya şiddetli peritonitlerin kontrol altına alınması için kullanılan yöntemlerden biri; karın duvarının aşamalı olarak kapatıldığı ve karının kapatılmasına kadar geçen sürede debris ve fibrinlerden temizlendiği "**Staged Abdominal Repair (STAR)**" yöntemidir. 1975 yılında Paris üniversitesinden genç cerrah Pujol intraabdominal infeksiyonların cerrahi tedavisinde püvy ve debrislerin

uzaklaştırılması için karnı açık bırakarak bu yöndeki çalışmaların yeni anlayış kazanarak artmasını sağlamıştır (3). Bu yöntem, özellikle mezenterik iskemi nedeniyle ameliyat yapılan hastalara uygulanan "second look" yönteminin modifiye edilen bir formu olarak kabul edilebilir. STAR'ın farkı, yapılan cerrahi yöntemin etkinliğinin ve kontrolünün yapılabilmesi, ek işlemlere olanak sağlaması ve barsakların daha iyi korunuyor olmasıdır (Resim 1). Tek ameliyat ile üstesinden gelinemeyecek karın içi bir sorun varlığında STAR tekniği kullanılır. Bu yöntemde en iyi sonucun ilk sekiz gün içinde alındığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (59,73).



Resim 1: Sekonder peritonit nedeniyle ostomi ile kaynak kontrolü ve STAR uygulaması

Karın duvarının geçici olarak kapatılması için birçok materyal vardır (çamaşır klemp, naylon, poliglaktin 910, poliglaktik asit vb.). Bunlar fermuarlı veya fermuarsız çeşitli sentetik materyalden steril serum fizyolojik torbalarına kadar

olabilir. Steril solüsyon torbaları (Bogota) ilk kez Oswaldo Borraez tarafından kullanılmıştır. STAR yönteminde hastanın intraabdominal infeksiyonu kontrol altına alınmaya başladığı zaman aşamalı olarak karın duvarı kapatılır (74).

Tablo 2.3.2. Aşamalı abdominal onarım endikasyonları (1)

1-Hastanın genel durum bozukluğu (definitif onarıma izin vermeyecek kadar kötü olması)
2-Aşırı peritoneal ödem
3-Aşırı karın duvarı kaybı
4-Barsak iskemisi
5-İnfeksiyon kaynağının kontrol edilememesi
6-Debridman ve nekrozektominin yeterli yapılamaması
7-Kontrol edilemeyen kanama (“Packing” yapılmış olması)

Sekonder peritonitte yapılan çalışmalarda açık abdomen veya STAR’ın diğer klasik yöntemlere üstünlüğü konusunda kesin bilgiler olmamakla birlikte yaş, bilirubin, laktat, düşük albümin düzeyi, yüksek APACHE-II skoru, eşlik eden hastalık varlığı, üst gastrointestinal sistem kaynaklı peritonit gibi bağımsız risk faktörlerinin mortalite üzerine etkileri vardır (75).

Ayrıca APACHE-II skorlarına bakılarak yapılan çalışmalarda, STAR yönteminin kullanılmasıyla mortalitenin ve komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (3). Ancak daha yeni bir mukayeseli araştırmada planlı abdominal onarımın hastanede kalış süresini uzattığı ve morbiditede artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır (67).

Bunun yanında diğer skora sistemlerinin de, özellikle Mannheim peritonit indeksinin de etkin bir skora sistemi olduğunu belirten çalışmalar vardır (76).

Günümüzde bazı peritonit çeşitlerinin tedavisinde ve tanı konulmasında laporoskopik yöntemlerden de faydalanılmaktadır. Minimal invazif bir yöntem

olması ve genel olarak konak immünesinde baskılanmaya daha az neden olduğu için, laporoskopik cerrahi daha çok akut apandisit, akut kolesistit gibi hastalıkların tedavisi gibi toplum kökenli peritonitlerde sıklıkla yapılmaktadır. Ayrıca laporoskopik cerrahi perfore divertikül perforasyonlarında ve ülser perforasyonlarında kaynak kontrolü sağlanmasında önemli rolü olduğunu belirten çalışmalar da vardır (77-79).

2.4. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Akut faz yanıtının başlamasında en önemli rolü sitokinler yapmaktadır. Bu sitokinlerin en önemlileri; interlökin-1(IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF - α)'dır. Bu sitokinlerin etkisiyle karaciğer hücrelerinde akut faz proteinlerinin sentezi artmaktadır (6,80).

Yukarıda bahsedilen akut faz reaktanlarından ilk bulunanlardan ve en önemlilerinden biri C- Reaktif proteindir (CRP). Tillet ve Francis tarafından 1930' da akut pnömokokal pnömoni geçiren hastalarda plazmada CRP'nin bulunması ve bulunan ilk akut faz reaktanı olması itibariyle bu konuda çığır açmıştır (6,81,82).

CRP; molekül ağırlığı 118.000 dalton olan, beş alt ünitelerden oluşan ve karaciğerde sentezlenen bir proteindir (81). CRP, mikroorganizmalarda (bakter, mantar, parazit v.b) bulunan fosfakolin, galaktoz parçaları polisakkaritler, peptidopolisakkaritlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektedir. Fagositozu artırarak immüneyi düzeltir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (83,84).

Enflamatuvar olaylarda CRP'nin düzeyi diğer akut faz reaktanları gibi artış göstermektedir. Enflamasyonun şiddet ve derecesine göre değişmekle birlikte, enflamasyon başlamasından yaklaşık 6-8 saat sonra CRP düzeyi artmaya başlamaktadır. 48 saat içerisinde pik yaparak normal değerinin 100-1000 katına ulaşabilir. Enflamasyon ve hücre hasarı devam ettiği sürece yüksek düzeyde kalır, enflamasyon bittikten 3-7 gün içinde normal düzeyine inmektedir (81).

Serum CRP değeri, laboratuvarlarda çabuk ve güvenilir bir şekilde kolaylıkla ölçülebilmektedir. Bu sebeple değişim hızı yavaş ve daha az olan diğer akut faz

proteinlerine göre CRP'nin hastalıkların aktivitesinin gösterilmesinde üstünlüğü söz konusudur (81,85,86).

CRP; bakteriyel infeksiyonlarda önemli derecede artış gösterir, viral infeksiyonlarda normal veya minimal artış göstermektedir. CRP, cerrahi durumlar ve daha sonra meydana gelen ameliyat sonrası komplikasyonları belirlemek içinde klinikte kullanılmaktadır (87). Örneğin ameliyat öncesi CRP yüksekliği akut apandisit teşhisini desteklemek amacıyla kullanılmıştır. Buna bağlı olarak da akut apandisitte CRP'nin sensitivitesi % 40-87 arasında ve spesifitesi de %53-89 arasında değişmektedir (88,89).

2.5. IL-6

Sitokinler, fizyolojik dengenin devamını sağlamada görevli olan hormon benzeri yapılardır. Proteinler, aminoasitler, karbonhidratlar ve minerallerin ara metabolizmalarında görev almaktadır. Sitokinlerin çoğunun büyüme faktörü etkisi olup proinflamatuvar etkisi vardır (90).

IL-6 inflamatuvar yanıtın belirleyicisi olan bir sitokindir. Monosit, makrofaj, fibroblast, endotel hücreleri, keratinositler, mast hücreleri, T hücreleri ve çeşitli tümör hücreleri IL-6 sentezleme yeteneğine sahiptir. İmmuglobulin salgılayan B hücrelerinin farklılaşması için IL-6 ve IL-4 uyarımı gereklidir. Sepsis, otoimmün hastalıklar, lenfoma, AIDS, alkolik karaciğer hastalığı, organ ve greft rejeksiyonlar ile çeşitli infeksiyon hastalıklarında serum IL-6 seviyeleri yükselebilmektedir (7,91).

IL-6 moleküler dizilimi tam bilinmemekle birlikte 4 alfa heliks uzun zincir ailesine sahip olan sitokindir. Moleküler ağırlığı 20-29 kDa arasında değişmektedir ve pleotropik özellik göstermektedir. IL-6 birçok hücre tarafından salınmakla birlikte; B ve T lenfositler, monositler, makrofajlar, epitelyum hücreler, endotel hücreler, fibroblastlar ve diğer birçok hücre tarafından da salgılanır (92).

IL-6 pleotropik ve çok fonksiyonu olan bir sitokindir. IL-1 ve TNF- α gibi savunma sisteminde ve immünoinflamatuvar cevabın düzenlenmesinde görev almaktadır (93). Hepatositlerde proinflamatuvar etkisini akut faz cevabını artırarak gösterir. Bu etkiyi ise fibrinojen, CRP, haptoglobulin ve proteaz inhibitörleri gibi akut

faz proteinlerinin yapımını artırarak gerçekleştirmektedir. T lenfositlerde yapılan IL-10 üretimi, IL-6 tarafından artırılmaktadır. IL-10 ise IL-6'nın sentezini ve sekresyonunu baskılamaktadır. IL-6 endotel hücrelerinde IL-1 ve TNF- α 'nın sekresyonunu artırmakla birlikte, IL-1 ve TNF- α 'da IL-6 salınımını artırmaktadır (94).

Yapılan çalışmalar IL-6'nın karaciğer hücrelerini uyaran bir faktör olduğu ve akut faz protein üretimini artırdığını göstermiştir. B lenfosit üretimi artırılması, hemapoetik ve megakaryositik öncüllerinin çoğaltılması, T lenfosit çoğalması ve hücre için sitotoksik T hücrelerine dönüşmesinde etkilidir (95).

IL-6, sepsis gibi infeksiyonlar ve bakteriyel lipopolisakkaritlerle artış gösterir ve ateş oluşumunu artırır (96).

Sıklıkla makrofajlardan salınan IL-6 ve TNF- α inflamatuvar reaksiyonların yönetiminde önemli proinflamatuvar sitokinlerdir (97). Bu inflamatuvar reaksiyon IL-10 ile inhibe edilmektedir (98,99). Daha önceki yapılan çalışmalarda sistemik IL-6 ve TNF- α seviyelerinin artışıyla postoperatif komplikasyonların ilişkili olduğu görülmüştür (100,101). Postoperatif olarak peritondaki sistemik cevap, tekrarlanan lavajdan sonra sistemik venöz cevaptan daha yüksek görülmüştür (102). İşte bundan dolayı sekonder peritonit ile sitokin cevabı arasında yakın ilişki vardır (103, 104). Elektif cerrahiyi izleyen dönemde plazma IL-6 ve TNF- α düzeyi cerrahi travmanın şiddeti ve ölçüsüne bağlı olarak, işlemin süresiyle ve kan kaybının miktarıyla ilişkilidir (105,106). Ayrıca postoperatif mortalite ve morbilite ile yüksek IL-6 seviyeleri ilişkili bulunmuştur (107,108).

IL-6, hipofize etki ederek adrenokortikotropik hormonun uyarımını sağlayarak kortizol düzeyini artırır. Bu etkisini direkt olarak adrenal bezlere etki ederek de yapmaktadır (94).

2.6. KORTİZOL

Glukokortikoidler steroid yapıdadır ve glukokortikoid aktivitenin %95'inden kortizol (hidrokortisol) sorumludur. Kortizon, kortizolun metabolitidir ve hızla birbirlerine dönüşebilirler. Kortizol, kortizol bağlayan protein ya da transkortin adı verilen globülin ve az miktarda da albümine bağlanarak kanda taşınmaktadır. Kortizol karaciğerde yıkılır ve %25 kadarı safra ile feçesle ,%75'i de idrarla atılır (109). Normal insanda plazma kortizol düzeyi sabah 06-09 arasında pik yapar. Gün boyunca düşmeye başlar, gece yarısına doğru %50 azalır, saat 02'ye doğru hızla artmaya başlar (110).

Kortizolun metabolik etkileri:

Kortizolun önemli etkilerinden biri de inflamasyon üzerine olan immünomodülatör etkilidir. Kortizol inflamasyonun erken dönemini inhibe etmektedir. Eğer inflamasyon başlamışsa da çabuk sonuçlanmasını ve iyileşmesini sağlar. Bu süreci lizozomal membranları stabilize ederek, kapiller permeabilityi azaltarak, fagositik aktiviteyi azaltarak ve T-lenfositleri baskılayarak yapmaktadır (111).

Sepsis ve travma esnasında ise kortizol sentezi artmış ve hastalığın derecesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (112). Ağır sepsiste santral sinir sisteminde de fonksiyon bozukluğu olmaktadır (113). Hipotalamo-hipofizo –adrenal aks, homeostazın sağlanması ve belirli bir uyumun sağlanması için adrenal bezden kortizol salgılanması büyük öneme sahiptir. Hastalarda ilk yanıt kortizol ve ACTH'nın beraber yükselmesidir. Bu durum ile birlikte sirkadyen ritim bozulur, kortikotropinin pulsatilitesi kaybolur ve hipofizin geri besleme duyarlılığı bozulur (114).

ACTH seviyesi başlangıçta yükselebilir, üç-beş gün sonra artmış kortizol yapımına rağmen ACTH seviyeleri düşer. Başlangıçtaki artış CRH ve vazopressin nedeni ile olmaktadır. Özellikle enflamasyonun erken evresinde IL-1, IL-6 gibi sitokinler CRH yoluyla ACTH salınımını artırmaktadır. Ayrıca direkt etki ile adrenal bezden glukokortikoid salınımını artırmaktadır. TNF- α , IL-2'nde benzer etkileri vardır (115). Sepsis varlığında ACTH dışında başka bir uyarının var olduğunu akla

getirmektedir. Kesin olmamakla birlikte bu duruma çeşitli hormonlar (nöropeptid Y, P maddesi, Vazopressin, atrial natriüretik hormon) ve sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) neden olduğu düşünülmektedir. Renin yüksek, aldosteron düşük ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düşüktür. Kortikotropin bağlayan globülin yükselmeye başlar (116).

Kritik hastalarda adrenal yetersizliğin çok daha fazla olduğu görülmektedir. Eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı, kanama, glukokortikoid kullanımı gibi durumlar bu durumun daha sık görülmesine neden olabilir (117).

Kortizol hormonu vücuda gelen herhangi bir zararlı etken karşısında (sahip olduğu çok yönlü etkilerle) vücudun kendi kendini savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Kortizol vücutta travma ve enfeksiyona karşı salgılanan ana stres hormonudur. (118). Fakat vücutta yüksek miktarda kortizol bulunduğunda, bu etki tamamen tersine döner ve organizma kendi savunma önlemlerini geri çeker. Yüksek dozdaki kortizolün savunmayı yok edici bu özelliğinden, bazı hastalıkların tedavisinden yararlanılmaktadır. Kortizol hormonu zararlı bir uyan karşısında karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarına, sinir sistemine, lenfoid dokulara ve böbreklere etki ederek insan organizmasında bir savunma alarmına yol açar (119).

2.7. LEPTİN

Leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen, Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (120). Molekül ağırlığı 16 kilo daltondur. 7. kromozomun uzun kolunda (7q31) obez (ob/ob) geninde kodlanmıştır. İlk olarak ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (121). İnsan vücudunda yağ dokusunda sentezlenmektedir. Leptin, kanda proteine bağlı ve serbest form olmak üzere iki formda bulunmaktadır ve aktivitesinden serbest formu sorumlu tutulmaktadır. Leptin ile vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ kitlesi arasında yakın bir ilişki vardır. Puberteyle beraber kızlarda leptin seviyesi artarken, erkeklerde seviyesi azalmaktadır. Erkeklerdeki bu düşüklüğün sebebi androjenin baskılayıcı etkisine dayandırılabilir (122). Leptin seviyesi erkeklere oranla kadınlarda daha

yüksektir. Bunun nedeni kadınlarda yağ dokusunun fazla olması ve cilt altı/viseral yağ oranının daha fazla olmasıyla açıklanabilmektedir (123).

Leptin Sekresyonunun Regülasyonu

Birçok etken leptinin düzeyinin belirlenmesinde rol almaktadır. Fakat leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ' dır. İnsülin, glukokortikoidler, glikoz, obezite, gıda alımı, endotoksinler, sitokinler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, açlık, kilo kaybı, tip 1 Diabetes Mellitus, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (8).

Leptinin Fonksiyonları

Leptin, beyinin hipotalamus bölgesine negatif “feedback” yolla etki ederek iştahı azaltmak ve gıda alımını baskılamak ayrıca enerji metabolizmasını düzenleyerek başlıca rolü olan obezite gelişimini engellemektedir. İmmünite yanında, ayrıca cinsel gelişme, üreme, hematopoez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (8).

Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin reseptörleri iki gruba ayrılmıştır. Bunlar; OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) reseptörleridir. OB-Rb reseptörleri vücutta en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunurlar fakat diğer dokularda da saptanmışlardır. OB-Ra reseptörleri ise vücutta böbrek, akciğer, beyin kapillerleri gibi dokularda bulunurlar (8).

İnfeksiyon ve İnflamasyonda Leptinin Rolü

Leptin lökosit sentezini artırmakla birlikte eritropoetin eritrositler üzerindeki uyarıcı etkisini artırdığı gösterilmiştir (124). Bu nedenle, leptin eksikliği hematopoezi de etkileyerek hematopoezde aksamalara neden olur. Bakteriyel antijenlere benzer şekilde, leptin makrofajları aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır (125). Leptin neovaskularizasyonu ve yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır. Ayrıca, leptin eksikliği enfeksiyona ve

inflamasyona yatkınlığı artırmakta ve bu artış sitokin yapımında bozuklukla ilgili bulunmaktadır (8).

Leptinin gerek doğal gerekse edinsel immünyetede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması nedeniyle, konağın inflamasyona verdiği yanıtta leptinin önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bakteri/virüs ürünleri de proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF- α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve infeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (8,126).

Leptin plazma düzeyi yağ dokusu hacmi ile paralellik göstermekle birlikte ve kalori kısıtlamasıyla leptin akut olarak azalırken, yeniden beslenme ile artmaktadır. Obez çocuklar ve erişkinlerde leptin, CRP, IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyon göstergelerinin artması aslında obezitenin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (127). Endotoksin enjeksiyonu ile sitokinlerde ve deneysel peritonit modelinde plazmada leptin konsantrasyonunun arttığı ve bu etkilerde IL-1 ile TNF- α 'nın aracılık ettiği, dolayısıyla inflamasyonun akut faz yanıtında leptinin tetikleyici olduğu bildirilmiştir. Akut sepsisteki hastalarda plazma leptin konsantrasyonunda önemli artış olduğu ve leptinin sirkadiyen ritminin ortadan kalktığı gösterilmiştir (126).

Leptin plazma düzeylerinin irritabl barsak hastalığında IL-1 ve TNF- α enjekte edilmesi ile arttığı gösterilmiştir. Plazma leptin konsantrasyonu ile inflamasyonun derecesi ve anoreksi arasında da paralellik olduğu saptanmıştır (128, 129).

2.8.APOPTOZİS

Apoptosis veya programlı hücre ölümü, çok hücreli canlılarda normal gelişimin bir parçası olarak, protein sentezine ve enerjiye gereksinim gösteren fizyolojik bir mekanizma olarak tanımlanabilir. Çok hücreli canlılarda hücrelerin gereksinim kalmadığında, yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde kontrollü şekilde ortadan kaldırılabilmeleri, apoptoziste görülmektedir. Apoptoziste hücreler kendi ölümleri için rol alırlar, başka bir deyişle hücrel intihar gelişir. Apoptosis ilk kez 1964 yılında "proglanmış hücre ölümü" olarak tanımlanmıştır. Yunanca "ağaçtan düşen yaprak ve çiçekten ayrılan petal" anlamına gelmektedir ve 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (11).

Işık mikroskopunda apoptozisin en belirgin bulgusu kromatin yoğunlaşmasıdır. Apoptotik süreç sonucu oluşan cisimcikler fagositler tarafından fagosite edilirler. Plazma membran bütünlüğü bozulmadığı için ayrıca hücre içeriği ortama yayılmadığı için nekroz olayında olduğu gibi inflamasyon oluşmaz (130, 131).

Apoptosis kontrollü hücre ölümü olduğundan dolayı, bu mekanizmada oluşan bir hata veya eksiklik çoğu hastalığın sebebi olabilir. Apoptosis süpresyonu bazı lenfoproliferatif hastalıklar ve lenfoma türlerinde görülebilirken, artmış apoptozis ise otoimmün hastalıklar, viral hepatit ve greft reaksiyonunda görülmektedir (132).

KASPAZLAR VE KASPAZ-3

Apoptozisin hücre içi uygulayıcısı olan kaspazlar sistein proteazlarıdır. Aktif bölgelerinde sistein taşırlar ve aspartik asitten sonraki peptid bağını kırarlar. Hücrede inaktif (zimojen) olarak bulunurlar ve proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. Böylece bir kaskad şeklinde işlerler. Bugün için memelilere ait 14 tane kaspazın 12 tanesi insanda tespit edilebilmiştir. Kaspazların tümü direkt olarak apoptoza katılmasalar da, hepsinin biyolojik olarak önemi vardır. Örnek olarak; kaspaz 1,4,5 proinflamatuvar sitokinlerin yapımını düzenler (133).

Kaspazların aktivasyonunda iki ana yol kaspazların aktivasyonunda rol oynamaktadır. Her ikisi de indüklenmiş proksimite mekanizmasını kullanır. Bu

yollardan bir tanesi tümör nekroz faktör ailesi reseptörlerini kullanır. Bu reseptörler: TNF R1 / CD120a, Fas / APO1 / CD95, DR3 / Apo2 / Weasle, DR4 Trail/R1, DR5 / TrailR2 ve DR6 olup, hücre yüzeyinde bulunan bu reseptörlere ligand bağlanması sonucunda birçok hücre içi proteini harekete geçirir. Bu proteinler reseptörün sitozolik kısmındadır, içeriğinde pro-kaspazlar ve *Death-Inducing Signaling Complex* (DISC) vardır. Bunlar vasıtasıyla kaspaz aktivasyonuna ve apoptoza yol açarlar (133).

Kaspazların aktivasyonunda ikinci ana yol mitokondriyi içermektedir. Mitokondriden Sitokrom-C sitozol içerisine bırakılır ve kaspaz aktivasyon proteinine (Apaf 1) bağlanır. Daha sonra apoptozom olarak adlandırılan multiprotein yapısındaki kaspaz aktive eden kompleksin toplanmasına neden olur (133,134,135).

Ölüm reseptör (DISC) yolu ve mitokondrial yol kaspaz aktivasyonunda bazen “ekstrinsek” ve “intrinsek” yollar olarak da adlandırılırlar. Kaspaz-8 hem ekstrinsek hem intrinsek yolda görev alır (136,137). Kaspazlar apoptoza sebep olmaktadır, CED-3 yoluyla keşfedilmişlerdir. CED-3 nematodod olan *C. elegans*ın hücre ölümü için gerek duyduğu genin ürünüdür, memelilerdeki karşılığı interleukin-1 beta converting enzim (ICE veya kaspaz 1) dir (138).

Her ne kadar kaspaz 1 hücre ölümü ile açık bir ilişkiye sahip olmasa da, ilk önce tanımlanan bu geniş ailenin bir üyesidir, bu proteazların üyeleri de inflamasyon ve apoptozda açık rol oynamaktadırlar.

Kaspazlar benzer aminoasit dizilimine sahiptirler. Tüm kaspazlar proenzimler şeklinde üretilirler (30-50 KD), bu durumda kaspazlar 3 kısımdan meydana gelir ki bunlar NH (Sub-2)- terminal kısım, geniş subunit (20 KD civarı) ve küçük subunittir (10 KD civarı). Proteolitik süreç içerisinde aktivasyona uğrayan kısımlar arasında yani geniş ve küçük subunitler arasında heterodimer oluşturacak şekilde birleşmeler açığa çıkar (133).

Kaspazların bir rolü de yaşayan hücreleri apoptozdan koruyan I (Sup CAD)/DFF45 gibi proteinleri inaktive etmektir (139,140).

Apoptoz süreci içinde kaspaz-8 apoptotik sinyali artırmaktadır, artan sinyal sonucunda da kaspaz-3 aktivasyonu proteolitik yolla veya indirek başka yollarla sağlanır (141,142).

U.V ışığı, kimyasal maddeler, DNA bozulmasına yol açan ajanlar ve çeşitli kemoterapötikler apoptozu başlatabilir (143). Kaspaz-8 ölüm reseptör kompleksi (DRC) bağlanması yoluyla ve sonra prokaspaz-3'ü keserek sistemi aktive ettiği için başlatıcı kaspaz olarak sınıflandırılır. Fakat kaspaz-8 aynı zamanda BID, Bcl-2/Bax ailesi üyelerini keserek de apoptotik aktivitede belirgin artış da getirebilmektedir. Tersine Apaf/Kaspaz-9 arasındaki çapraz ilişki ağları sonucu ve hücre yüzey ölüm reseptörlerinin normal işleyişleri kaspaz-3 ve kaspaz-6'nın aktivatör gibi etki ederek başlatıcı kaspazların, kaspaz-2, 8 ve 10'u aktive etmektedir (144).

Sepsis ve otoimmün karaciğer hastalıkları gibi immün ve sitokin bağımlı karaciğer hasarında da apoptozisde artış olmaktadır. Bu sitokinlerden en önemlileri TNF- α ve interferon gamma (IFN- γ)'dir. TNF reseptör bağımlı ölüm zinciri (TRADD), kaspaz aktivasyonuna yol açarak apoptozis için sinyal oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca TNF- α artışına bağlı hepatotoksisitenin alkolik karaciğer hastalığı ve viral hepatit patogenezinde rolü vardır (132).

3.GEREÇ-YÖNTEM

Bu prospektif klinik çalışma, Kırıkkale üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine ve acil servis polikliniğine başvuran ve sekonder peritonit tanısı alan 16 yaşından büyük APACHE II skoru 10 ve 10'dan büyük 15 olguda yapılmıştır. Olguların ayrıntılı öykü ve fizik muayeneleri yanında rutin biyokimyasal ve radyolojik tetkikleri yapılmıştır. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'unun 29.04.2009 tarihli ve 2009/062 numaralı onayını alıp, çalışmanın devamı için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projesinden destek alınmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Sekonder peritoniti olan APACHE II skoru ≥ 10 olanlar.
2. Planlı abdominal onarımı aydınlatma sonunda kabul edenler.
3. 16 yaşından büyük olanlar.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Tetkiklere ve tedaviye uyumsuzluk gösteren hastalar.
2. 24 saat içinde ölenler (Tedavi etkinliğinin anlaşılmasında yaratacağı güçlük nedeni ile)
3. Peritonit tanısı ile ameliyat edilen ve fakat ameliyat sonunda peritonit olmadığı anlaşılanlar.

Çalışmaya alınmama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Primer peritonitler.
2. Masif barsak rezeksiyonuna neden olan mezenter damar hastaları.
3. Akut pankreatitli olgular.
4. 15 yaş ve daha küçükler.
5. Onam göstermeyen hastalar.

Çalışma neticesinde elde edilen veriler bu işlem için hazırlanmış bir forma kaydedilip sonrasında bilgisayara geçirilerek istatistiksel değerlendirme yapıldı.

Öykü, fizik muayene rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkiklerle sekonder peritonit tanısı konan hastaların APACHE II skoru hesaplanmıştır. Bu hesaplamanın sonucuna göre skor ≥ 15 ise olgular orta ağır peritonit kabul edilip ve planlı abdominal onarım adayı olmuşlardır. Hem peritonit biyolojisi hem de tedavisi çok farklılıklar arz ettiği için, 16 yaşından küçükler ve pankreatit nedeniyle başvuranlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

Olgular gönüllü olarak çalışmaya katılmadan önce, çalışma konusunda bilgilendirildiler. Çalışmaya katılan hastalar bilgilendirildikten sonra, katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onay alınmıştır.

Hastalarda aşağıda belirtilen parametrelere bakıldı:

1. Demografik özellikler: Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişi, soy geçmişi, var olan sistemik hastalıkları kayıt edildi.
2. Hastalardan tam kan sayımı, total biyokimya, arteriyel kan gazı, CVP, APACHE II skoru hesaplanıp kayıt altına alındı. Çalışmaya katılan olgulardan periferden 5 ml. venöz kan örneği EDTA'lı tüpe alınıp elde edilen plazma -70° C saklanarak daha sonra CRP, IL-6, Kortizol, Leptin seviyelerinin ölçümü yapılmıştır. İntraoperatif peritondan alınan sıvı örnekleri de -70 derecede saklanıp daha sonra Caspase-3 düzeyleri ölçülmüştür.
3. Olguların ayrıntılı öykü ve fizik muayeneleri yanında rutin radyolojik tetkikleri yapıldı.
4. Sekonder peritonit tanı ve tedavisinde, rutin tetkik ve tedavi uygulamaları dışına çıkılmadı.
5. Tüm bu uygulamalar öncesinde hastaların bilgilendirilmiş onamı alınıp, hastalardan ek bir ücret talep edilmedi.

Planlı abdominal onarım standart genel anestezi altında yapıldı. Peritonit cerrahisinde kullanılan klasik standart orta hat insizyonu kullanıldı. Kaynak kontrolünde mümkün olan her durumda ostomiler yapıldı. Kolonik sorunlarda kaynak kontrolü için proksimal diversiyon ostomisi yapıldı. Jejunojejunostomi gibi rezeksiyon-anostomoz teknikleri, proksimal ince barsak sorunları için kullanıldı.

Anastomozlar herhangi bir klasik cerrahi kitabındaki gibi geleneksel yöntemlerle iki tabaka yapıldı. İç tabakada 3.0 vicryl(Ethicon®), dikişlerle sürekli, kilitli ve Connell dikiş tekniği kullanıldı. Dış tabakada tek tek 4.0 polipropilen (Ethicon®) Lambert dikişler kullanıldı.

Periton temizliği: Abdominal boşluk 4-5 lt. steril ılık fizyolojik serum ile yıkandı. Abdominal kesi steril fizyolojik serum torbası yardımı ile kapatıldı. Steril fizyolojik serum torbası insizyon kenarlarına no:0 polipropilen ile dikildi. Olgular 24 saatte bir planlı abdominal onarım ve yıkama için yeniden ameliyat edildi. Steril serum fizyolojik torbasının ortasından kesilip karna girildi, işlem bitince aynı yerden kapatma işlemi gerçekleştirildi. Mesaneye konan idrar sondası yoluyla intraabdominal basınç ölçüldü. Mesaneye bir foley kateter yerleştirilerek boşaltılıp, mesane içine 50-150 ml serum fizyolojik verildi ve foley ucundan kleplendi. Symphysis pubis seviyesi sıfır noktası olarak kabul edildi. Kateter su manometresi bağlanarak mesane içi basıncı ölçülüp daha sonra intraabdominal basınç izin verdiği ölçüde işlem sonunda her defasında biraz daha sıkı bir şekilde karın duvarı birbirine yaklaştırıldı. Planlı abdominal onarımda definitif kapatma, karnın temiz görünümüne ve uzman cerrahın kararına göre verildi. Definitif kapatmada primer kapatma kararı verildi ise, sürekli 0 polipropilen (Ethicon®) dikiş kullanıldı.

Hastaların tedavisi süresince, indeks ameliyatta dahil olmak üzere ilk dört planlı relaparotomi seansında serum CRP, IL6, Leptin ve Kortizol düzeyleri ile periton sıvılarında Caspase-3 aktivitesi ölçüldü. Tüm biyokimyasal ölçümler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya anabilim dalı tarafından yapıldı.

CRP ölçümleri (olympus au600, olympus optical co ltd, japonya) latex immüno türbidimetrik olarak yapıldı. Normal değer 0-5 mg/l olarak kabul edildi. IL-6 ölçümleri için *Biosource Immunoassay kit human IL-6* kiti kullanıldı. (Biosource International, Inc,93012 USA). IL-6 ölçümlerinde 720-12000 pg/ml değer aralığı normal sınırlar olarak değerlendirildi. Leptin ölçümleri için *Biosource Leptin Easia* kiti kullanıldı.(Biosource Europe S.A.Nivelles Belgium). Leptin için normal değer aralığı erkeklerde 2.4 ± 1.1 ng/ml, kadınlarda 6.6 ± 3.0 ng/ml olarak hesaplandı. Kortizol ölçümleri (roche e170 modular analytics, hitachi, japan) *electrochemiluminescence immunassay* yöntemiyle yapıldı. Kortizol ölçümlerinde

sabah alınan kanlarda 6.2-19.4 µg/dl, öğleden sonra alınan kanlarda ise 2.3-11.9 µg/dl değer aralığı normal olarak kabul edildi. Caspase ölçümü için *Human Caspase-3 Instant ELISA*(Bender Medsystems Vienna, Austria) Tüm hastalarda tam kan sayımı (beckman-coulter bc-hmx hemogram cihazıyla) flowsitometrik olarak çalışıldı, biyokimya tetkikleri (olympus au600 olympus optical co ltd, japonya) latex immüno türbidimetrik olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp fakültesi biyokimya anabilim dalı labratuvarında çalışıldı. Hastalardan alınan arteriyel kan gazları Easy-Stat (Medica, Bedford, Massachusetts, USA) kan gazı cihazında çalışıldı.

Mikrobiyolojik incelemeler: İlk gelişte ve sonra gerekirse üç günde bir periton, trakeal aspirat ve kandan standart yöntemler ile sürveyans yapıldı. Değerlendirmeler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Antibiyotik tedavisi:

1. İlk gelişte antibiyotik tedavisine ampirik olarak başlanıp, kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinde değişikliklere gidilmiştir. Ampirik antibiyotik tedavisinde Karbapenem grubu antibiyotiklerden Meropenem (3x1 gr İV) veya İmipenem (4x500 mg İV) kullanıldı. Antibiyotik tedavisine en az on gün devam edildi.
2. Bu dönem içerisinde standart uygulama içerisinde yer alan kültür antibiyogram testleri yapıp, kültürdeki üreme durumuna göre uygun antibiyotiğe geçilip, üreme yoksa on günlük tedavi sonrası antibiyotik tedavisi kesildi.

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi: Bu değerlendirme için APACHE II (*Acute Physiology and chronic Health Evaluation*) kullanıldı. APACHE II tedavinin başlamasından hemen önce ve ikinci gün bakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik yanında mortaliteye etki eden faktörler için univariate analizler, insidanslar için χ^2 , ile parametrik test varsayımına uyan verilerin grup ortalamalarının değerlendirilmesinde student's-t testi, non-parametrik test varsayımına uyan verilerin grup ortalamaları için ise, Mann Whitney U testi kullanıldı. Merkezi yayılım ölçütü olarak non parametrik testler için (min-max) parametrik olanlar için \pm SD kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Aynı parametrenin kendi içindeki değişimleri için Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı. İstatistiksel anlam sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 15 hasta alındı. Hastalardan 9'u erkek, 6'sı kadındı. Median yaşı 58(23-79) idi. Olguların 4 tanesinde anastomoz kaçağı, 3 tanesinde ince barsak perforasyonu, 3 tanesinde kolon perforasyonu, 1 tanesinde apandiks perforasyonu, 1 tanesinde Retroperitoneal Nekrotizan fasiitis, 1 tanesinde mide perforasyonu, 1 tanesinde ileus, 1 tanesinde ise myomektomi sonrası sütür yetmezliği mevcuttu.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların tanıları ve mortaliteleri

TANI	MORTALİTE		
	YOK	VAR	Toplam
İNCE BARSAK PERFORASYONU	2	1	3
KOLON PERFORASYONU	3	0	3
APANDİSİT PERFORASYONU	1	0	1
ANASTOMOZ KAÇAĞI	2	2	4
NEKROTİZAN FASİİT	1	0	1
MİDE PERFORASYONU	1	0	1
MYOMEKTOMİ SÜTÜR YETMEZLİĞİ	1	0	1
İLEUS	0	1	1

Çalışmaya alınan 15 hastadan alınan kültürlerde dört hastada kültürde üreme olmadı. 5 hastanın kültüründe E.coli, 3 hastada Pseudomonas, 3 hastada Koagülaz (-) stafilokok, 7 hastada Candida, 2 hastada da Acinetobacter üremesi oldu. Hastalara rutin olarak karbapenem başlandı. Kültürdeki üreyen mikro organizmalara göre ilave antibiyotik tedavisi verildi. Çalışmaya alınan hastalardan bir hasta, postoperatif 48. saatte exitus oldu. Bu nedenle bu hastanın 72.saat değerleri çalışılmadı.

Yedi hastada mekanik ventilasyon tedavisi gerekli oldu (3-45 gün). Hastaların genel özellikleri tablo 4.2 'de verilmiştir.

Tablo:4.2. Hastaların genel özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Mortalite	APACHE II(başvuru)	APACHE II (48.saat)	Mannheim peritonit indeksi	Yatış süresi/gün	Yoğun bakımda kalış/gün	Yıkama sayıları
1	55	E	Yok	16	11	31	26	16	5
2	23	K	Yok	11	7	25	12	1	4
3	79	K	Var	27	28	41	45	45	12
4	39	K	Yok	10	9	25	12	4	4
5	45	E	Yok	10	7	22	11	4	4
6	75	E	Yok	14	11	31	32	6	4
7	78	E	Var	26	22	27	20	20	4
8	72	K	Yok	16	15	28	33	5	4
9	70	E	Yok	14	11	32	36	7	4
10	72	K	Var	14	16	41	13	13	5
11	44	E	Yok	15	12	27	22	22	8
12	49	E	Yok	10	10	26	41	15	7
13	52	E	Yok	18	7	26	48	22	4
14	65	K	Yok	20	13	28	19	7	4
15	58	E	Var	15	16	28	3	3	3

Tablo 4.3. Hastaların sonuçları

Parametre	Genel (n=15) Median (min-max)	Mortalite olmayan (n=11) Median (min-max)	Mortalite olan (n=4) Median (min-max)	p
Yaş	58 (23-79)	52(23-75)	75 (58-79) *	0.026
APACHE II (başvuru)	15 (10-27)	14 (10-20)	20 (14-27)	0.13
APACHE II (48.saat)	11 (7-28)	11 (7-15)	19 (16-28) *	0.001
Mannheim peritonit indeksi	28 (22-41)	27 (22-32)	34 (27-41)	0.10
Yatış günü	22 (3-48)	26 (11-48)	16 (3-45) ^π	0.06
Yoğun bakım günü	7 (1-45)	7 (1-22)	16 (3-45) ^π	0.075
Yıkama sayısı	4 (3-12)	4 (4-8)	4 (3-12)	0.66
Kortizol (başvuruda)	849.80 (189.30-1897.00)	849.80 (189.30-1897.00)	987.30 (218.20-1342.00)	0.79
Kortizol (24.saat)	845.90 (188.80-1616.00)	845.90 (188.80-1616.00)	884.00 (725.60-1458.00)	0.89
Kortizol (48.saat)	741.60 (194.60-1582.00)	735.00 (194.60-1582.00)	855.50 (217.00-1400.00)	0.74
Kortizol (72.saat)	881.70 (196.50-1654.00)	858.90 (196.50-1654.00)	904.60 (196.50-945.70)	0.64
CRP (başvuruda)	190.85 (23.48-200.04)	190.85 (23.48-199.88)	187.78 (34.31- 200.04)	0.79
CRP (24.saat)	191.53 (23.04-201.11)	187.26 (23.04-201.11)	196.41 (191.53-198.97)	0.19
CRP (48.saat)	181.15 (3.44-200.52)	181.86 (23.44-200.52)	165.77 (34.85-185.82)	0.36
CRP (72.saat)	176.04 (23.69-197.40)	182.74 (23.69-197.40)	134.64 (23.93-169.94)	0.10
IL-6 (başvuruda)	179.10 (10.20-18500.00)	179.10 (22.30-18500.00)	303.20 (10.20-876.80)	0.51
IL-6 (24.saat)	223.50 (5.70-18500.00)	145.30 (5.70-948.10)	640.65 (48.70-18500.00)	0.19
IL-6 (48.saat)	164.00 (5.50-19000.00)	164.00 (5.50 -19000.00)	470.75 (51.40-1003.40)	0.51
IL-6 (72.saat)	95.10 (11.90-22000.00)	81.80 (11.90-22000.00)	585.00 (54.30-645.70)	0.39
Leptin (başvuruda)	3.12 (1.27-40.59)	2.99 (1.27-40.59)	4.63 (1.27-5.50)	0.39
Leptin (24.saat)	2.80 (1.08-60.42)	2.80 (1.08-60.42)	3.18 (1.84-4.54)	0.89
Leptin (48.saat)	3.76 (1.65-145.09)	3.76 (1.84-30.00)	2.99 (1.65-145.09)	0.64
Leptin (72.saat)	4.63 (1.84-156.86)	4.92 (1.84-156.86)	3.95 (2.80-10.55)	0.35
Caspase-3 (başvuru)	34.30 (3.77-479.30)	47.84 (3.77-479.30)	28.24 (8.07-110.53)	0.51
Caspase-3 (24.saat)	28.76 (6.68-469.66)	28.76 (6.68-272.89)	28.15 (22.96-469.66)	0.43
Caspase-3 (48.saat)	18.04 (4.73-306.18)	18.00 (4.73-77.19)	31.22 (7.98-306.18)	0.36
Caspase-3 (72.saat)	13.47 (5.67-137.94)	12.79 (5.67-137.94)	14.15 (9.84-38.64)	0.69
WBC (başvuruda)	16200 (2800-28200)	16300 (2800-28200)	7150 (5100-19100)	0.36
WBC (24.saat)	10000 (3500-22600)	10000 (3500-20600)	9950 (4100-22600)	0.89
WBC (48.saat)	10200 (4300-22300)	10200 (4300-17600)	11650 (6000-22300)	0.60
WBC (72.saat)	10000 (2200-21600)	10500 (4500-21600)	5800 (2200-16300)	0.27

Bu tablodaki istatistiksel karşılaştırmalar ölenler ve ölmeyenler arasında (ikili grup karşılaştırmaları) Mann Whitney U ile yapılmıştır.

*Mortalite gelişenlerde hasta yaşı ve 48. saat APACHE-II skoru mortalite gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksektir (p=0.026; p=0.001).

^π Hastanede yatış süresi (p=0.06) ve yoğun bakımda kalış süresi (p=0.075) yıkama sayısı ile bağlantılı olabilir.

Hasta yaşı ile Mannheim peritonit indeksi arasında pozitif korelasyon vardır (p=0.001). Yaş arttıkça peritonit indeksi artmaktadır.

Yoğun bakımda kalış süresi ile ilk başvuru APACHE-II skoru arasında pozitif korelasyon var (p=0.019). İlk başvuru APACHE II skoru daha yüksek olanlar yoğun bakımda daha fazla kalmaktadır.

Yoğun bakımda kalış süresi ile hastanede yatış süresi arasında da pozitif korelasyon bulundu (p=0.004).

Hastanede yatış süresi ile mekanik ventilatörde kalma süresi arasında anlam sınırına yakın pozitif korelasyon mevcuttu (p=0.06).

24. saat leptin düzeyi ile 24. ve 48. saat beyaz küre değerleri arasında negatif korelasyon var. 24. saat leptin düzeyi yüksek 24.saat ve 48.saat beyaz küre değerleri düşük bulunmuştur.

48. saat CRP düzeyi ile 0. saat ve 24.saat kortizol düzeyleri arasında pozitif korelasyon var (p=0.004; p=0.022).

Saatlere göre Caspase-3 değerleri incelendiğinde değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (p=0.020).

Tüm hastalar için 0. saat ((34.30, 3.77-479.30 (median, min-max)) ve 72. saat Caspase-3 düzeyleri ((13.47, 5.67-137.94)) arası anlamlı fark vardır (z=3.107, p=0.02).

Mortalite olmayan gruptaki Caspase-3 değerleri incelendiğinde 0. saat ile 48 ve 72. saat caspase-3 değerleri arasında anlamlı farklılık vardır (z=2.756, p=0.006; z=2.667, p=0.008). Ölmeyenlerde, 48. saat (18.00 (4.73-77.19 (median, min-max)) ve 72. saatteki Caspase 3 değerleri (12.79,(5.67-137.94)), 0. saat caspase 3 değerlerine (47.84 (3.77-479.30)) göre düşmüş bulunmuştur.

Mortalite olan grupta ise caspase-3 değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yıkama sayılarına bakıldığında 4'ten az ve 4'ten fazla yıkama yapılanlarda caspase-3 değerleri açısından karşılaştırıldığında; 4'ten az yıkama yapılanlarda caspase-3 değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir ($p=0.007$).

4 ve 4'ten az yıkama yapılanlarda 0. Saat (33.20, 7.13-479.30) ile 72.saat caspase-3 değerleri (14.15, 8.85-35.22) arasında anlamlı farklılık vardır ($z=2.845$, $p=0.004$).

6.TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada sekonder peritonit nedeni ile takip ve tedavi ettiğimiz hastaların başvuru anında ve takiplerindeki günlerde APACHE II skoru kullanılarak hastalar değerlendirilmiş ve bu skorun prognoz, mortalite, morbidite üzerine etkisine bakılmıştır.

Çalışmamıza katılan sekonder peritonitli 15 hastanın ilk başvuru anında yapılan değerlendirilmesinde ortalama APACHE II skoru 15 (10-27) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 48. Saat APACHE II skoru ise 11 (7-28) olarak hesaplanmıştır. Mortalite olan olgularda (n=4) başvuru anındaki APACHE II skorunun 20 (14-27) olduğu görülmüş, 48.saatte hesaplanan APACHE II skorunun ise 19 (16-28) olduğu görülmüştür. Mortalite olan grup olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek APACHE II skoruna sahiptir.

48. saat APACHE-II skoru ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 48. saat APACHE-II skoru arttıkça mortalite artmaktadır. (p=0.001). Yaptığımız çalışma sonucunda, B. Lamme ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, hasta yaşı ve 48.saat APACHE II skoru arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (70).

Çalışmaya katılan bireylerin ilk başvuru anındaki APACHE II skorları ve yoğun bakımda toplam kalış süresi arasındaki ilişki incelendiğinde, yoğun bakımda kalış süresi ile ilk başvuru APACHE-II skoru arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (p=0.019). APACHE II skoru yüksekliği ile yoğun bakımda kalış süresi arasında bu türden bir ilişkinin bulunuyor olması doğal ve beklenen bir sonuçtur. Fizyolojisi daha bozuk hastalar doğal olarak yoğun bakımda daha fazla tutulmaktadır. Thomas Koperna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların ilk başvuru skorları yükseldikçe yoğun bakımda kalış sürelerinde de artış olduğu görülmüştür (145). Hastanede yatış süresi ile mekanik ventilatörde kalma süresi arasında anlamlı olmasa da pozitif bir korelasyon olabileceği tespit edilmiştir.

Lamme B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yıkama sayısı arttıkça hastaların hastanede yatış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır (70). Bu da doğal bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Bir taraftan karnı açık bırakılan bir hastanın serviste takip edilme zorluğu bu bulguya etki edebilirken diğer taraftan açık karın yapılan olguların durumları daha kötü olabilir ve bu nedenle hem yoğun bakım yatış süresinde hem de toplam yatış sürelerinde bu nedenle bir artma söz konusu olabilir.

Yaptığımız çalışmada literatüre uygun şekilde, APACHE II skoru artmasının sekonder peritonitli hastaların mortalitesinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Van Ruler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada APACHE II skoru 10'un üzerindeki sekonder peritonitli hastaların, skoru arttıkça mortalite ve morbiditenin arttığını göstermişlerdir (58). Benzer bulgu diğer çalışmalarda da vardır (49,59). APACHE II skorunun yoğun bakımda takip ve tedavi altında olan sekonder peritonitli hastaların prognozunu değerlendirmede önemli ve faydalı bir skorlama sistemi olduğu bu çalışma ile bir kez daha ortaya konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın ilk başvuru anındaki ve takip eden üç gün boyunca CRP kan düzeyleri takip edilmiştir. Hastaların ortalama CRP düzeyleri 190.85 (23.48-200.04) olarak ölçülmüştür. CRP düzeyleri normal sınırın üzerinde çıkmasına rağmen, takip eden günlerde bakılan CRP düzeylerinde daha fazla bir artış gözlenmemiştir. Dahası yüksek CRP düzeyleri ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum örneklem sayısındaki azlığa ikincil olabilir. Riche ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, nekrotizan pankreatitli hastalarda CRP'nin prognostik değeri araştırılmış ve CRP seviyesindeki artış veya azalmanın prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (146). Bizim çalışmamızda da mortalite gerçekleşen grupta (n=4) ortalama CRP düzeyi 187.78 (34.31- 200.04) olarak ölçülmüşken, mortalite olmayan grupta (n=11) CRP düzeyleri ise 190.85 (23.48-199.88) olarak bulunmuştur.

Laura Tiroidle ve arkadaşlarının CAPD sonrası gelişen peritonitte CRP düzeylerini araştırdıkları çalışmada, hastalığın şiddeti ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ bulmuşlardır. Bu çalışmada peritonit sonrası CRP

düzeylerindeki maksimum artış 48. saatte elde edilmiş ve yaklaşık 4 hafta yüksek seviyesini korumuştur. Ayrıca mortalite gerçekleşen olgularda nedeni tam olarak aydınlatılamamakla beraber serum CRP düzeyleri diğer olgulara nazaran daha yüksek bulunmuştur (147). CRP ve sepsis sürecindeki klinik karar aşamasındaki yeri konusundaki literatür bilgileri bu gün için tam olarak berrak ve bir sonuca ulaşmış değildir.

Ölçülen CRP düzeyleri ile yaş, APACHE II skoru, hastanede kalış süresi, IL-6, caspase ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Silvestre J ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, sepsisli hastalarda CRP düzeylerinin prognozu belirlemede önemli bir belirteç olmadığını ve APACHE II skoru ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir (148). Prieto ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada ise CRP nin hem prognozu belirlemede önemli bir belirteç olduğu hem de yüksek CRP düzeyleri ile yüksek APACHE II skoru arasında anlamlı bir bağ olduğu ortaya konmuştur (149).

Hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olan leptin, peritonitli hastalarda, prognoz veya erken tanı açısından fikir vermesini beklediğimiz diğer bir belirteçti.

Leptin hem lökosit sentezini artırmakta hem de eritropoetin eritrositler üzerindeki uyarıcı etki yapmaktadır. Bu nedenle, leptin eksikliği hematopoezde aksamalara neden olabilir (124). Bakteriyel antijenlere benzer şekilde, leptin makrofajları aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyardığı öne sürülmektedir. Leptin neovaskülarizasyonu ve yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır. Ayrıca, leptin eksikliği enfeksiyona ve inflamasyona yatkınlığı artırmakta ve bu artış sitokin yapımında bozuklukla ilgili bulunmaktadır (8).

Yapılan bazı çalışmalarda endotoksin enjeksiyonu ile sitokinlerde ve deneysel peritonit modelinde plazmada leptin konsantrasyonunun arttığı ve bu etkilerde IL-1 ile TNF- α 'nın aracılık ettiği, dolayısıyla inflamasyonun akut faz yanıtında leptinin tetikleyici olduğu bildirilmiştir. Akut sepsisteki hastalarda plazma leptin

konsantrasyonunda önemli artış olduğu ve leptinin sirkadiyen ritminin ortadan kalktığı gösterilmiştir (126).

İnflamatuvar barsak hastalıklarını taklit eden çeşitli hayvan modellerinde leptin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Sıçanlarda ince barsak inflamasyonunun erken döneminde hiperleptinemi geliştiğinin ve leptin sekresyonu engellendiğinde ise kolon inflamasyonunun azaldığının gösterildiği çalışmalar, leptinin proinflamatuvar olduğuna işaret etmektedir. İBH' da arttığı gösterilmiş olan IL-1 ve TNF- α enjekte edilmesi ile leptinin plazma düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Plazma leptin konsantrasyonu ile inflamasyonun derecesi ve anoreksi arasında da paralellik olduğu saptanmıştır (128,129).

Kolonko A ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada, peritoneal diyalize giren ve akut peritonit gelişen hastalarda Leptin seviyesinin önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (150).

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda çalışmamıza katılan sekonder peritonit tanısı alan 15 hastamızda leptin düzeylerini araştırma parametrelerinden birisi olarak belirledik. Çalışmada 15 hastadan alınan kanlarda, 0 saat ve takip eden 3 gün boyunca leptin düzeyleri çalışılmıştır. Hastaların ortalama leptin düzeyleri ilk başvuruda 3.12 (1.27-40.59) olarak bulunmuştur. Mortalite olan grupta (n=4) 4.63 (1.27-5.50) iken, mortalite olmayan grupta (n=11) ise 2.99 (1.27-40.59) olarak ölçülmüştür. Genel olarak ilk başvurudaki ortalama leptin düzeyleri, mortalite gerçekleşen grupta yüksek bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu duruma da örneklem büyüklüğündeki yetersizlik bir neden olabilir. Bu konunun ortaya konabilmesi için daha büyük ölçekli başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

R.L. Bracho-Riquelme ve arkadaşlarının 230 sekonder peritonitli hastada leptin düzeylerinin peritonitin şiddeti ve mortalite ile ilişkisini değerlendirdiği çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı bir bağ bulunmuştur. Mortalite gelişen veya şiddetli sekonder peritoniti olan hastalarda diğer gruplara nazaran leptin seviyeleri anlamlı olarak düşük seyretmiştir (151).

Man Fai Lam ve arkadaşlarının 42 diyalize bağlı gelişen peritonitli hastada yaptıkları klinik çalışmada ise leptin seviyesinin peritonitli hastalarda arttığını

göstermişlerdir. Bu artışı da hastaların kronik persistan inflamasyona bağlı kalmasına ve uzun sürede malnütrisyon gelişmesine bağlamışlardır (152).

Leptin düzeyleri ve hastaların, APACHE II skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır. Leptin düzeyi ile ameliyat sayısı arasında da bir ilişki bulunamamıştır. Yani leptin düzeyleri planlı relaparotomi sonlandırma kararında etkili değildir.

Çalışmamıza katılan 15 hastadan alınan kanlarda 0. saat ve takip eden 3 gün boyunca IL-6 seviyeleri bakılmıştır. Mortalite olan grupta IL-6 seviyeleri, mortalite olmayan gruba göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Van Belge ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Elektif gastrointestinal sistem cerrahisi sonrasında, proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6 'nin peritoneal kaviteye hücumu sonrası orada birikip artmaya neden olduklarını göstermişlerdir. Hastalığın şiddeti ile IL-6 seviyesi arasında anlamlı bir bağ olduğunu göstermişlerdir. Komplikasyonlar veya hastalığın şiddeti arttıkça serum IL-6 seviyelerinde artış olur (108). Biz araştırmamızda ölenlerde veya hastalığı şiddetli olan olgularda diğerleri ile karşılaştırıldığında IL-6 seviyesi yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık. Sekonder peritonitli hastalarda STAR uygulamasına bağlı 24 saatte bir karın yıkanması esnasında peritoneal kavitede biriken proinflamatuvar sitokinlerin kontamine içerikle beraber karın içerisinden uzaklaştırılması buna neden olabileceği gibi örneklem sayısındaki azlıkta bir başka neden olarak düşünülmelidir. Yoğun antibiyotik tedavisi ve hastalığın şiddeti, malignensi vs. dolayı baskılanmış immüitenin de rolü olduğu düşünülebilir.

Literatürde sistemik IL-6 ve TNF- α seviyelerinin aştıyla postoperatif mortalite, morbilite ve komplikasyonların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (100, 101). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ölenlerde IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bizim bulgularımıza çok benzer şekilde Riche ve arkadaşlarının abdominal septik şok tanısı alan 59 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, IL-6 ve diğer bazı sitokinlerin seviyelerinde genel olarak artma olmasına rağmen, mortalite olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış ve proinflamatuvar sitokinlerin abdominal şok

geçiren hastalarda prognostik olarak değerinin olmadığını göstermişlerdir (153). Benzer şekilde Bertram ve arkadaşlarının 25 kolorektal cerrahi hastasında postoperatif prognozu ve yapılan anostomozun sızdırmasını değerlendirmek için proinflatuvar sitokinlerin rolünün araştırıldığı klinik çalışmalarında, TNF- α ve IL-6 seviyelerinde genel olarak artma olmasına rağmen, anostomoz sızdırması olan ve mortalite gerçekleşen hastalarında IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak artış olmadığını göstermişlerdir. Kolon cerrahisi sonrası komplikasyonları veya anostomoz sızdırmasını değerlendirmek için IL-6 uygun bir belirteç değildir (154). IL-6'nın bu tür olgularda vekil parametre olarak değerlendirildiği çalışmalardaki bulgularla benzer sonuçlar veren çalışmamız literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamıza katılan 15 sekonder peritonitli hastanın kan kortizol düzeyleri incelenmiştir. Kortizol düzeyi ile ilgili olarak uyumlu bir sonuca ulaşamamıştır. Kortizol seviyelerindeki genel olarak azalma travmaya endokrin cevabın doğal bir sonucu olarak yorumlanabilir. Travma, cerrahi stres gibi durumlarda kortizol akut dönemde seviyesinin artması ve sonradan da azalması beklenen bir hormondur. Bu çalışmada kortizol düzeyleri ile yıkama sayısı veya indeks ameliyattan sonraki gün sayısı arasında yıkama sonlandırma kararını verdirebilecek derecede bir kortizol değişikliği saptanmamıştır.

Riche ve arkadaşları, abdominal infeksiyon sonrası septik şok gelişen 118 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, septik şokta olan hastaların kan kortizol düzeylerini ve kortikotropin testine olan yanıtını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların mortalite görülen grupta olanların ilk bakılan kortizol düzeylerinin, mortalite gerçekleşmeyen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Fakat her iki grup arasında kortikotropin testine olan yanıt arasında fark bulamamışlardır (155).

Annane ve arkadaşlarının, 189 septik şok tanısı alan hasta ile yaptıkları çalışmada ise başvuru anında tüm hastalarda kortizol düzeyleri en yüksek düzeyde bulunup takip eden günlerde düşme eğilimi gösterirken, kortizol seviyesi en yüksek olan hastalarda 28 gün içerisindeki mortalite oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Başvuru anındaki yüksek kortizol seviyelerinin, hastaların takibinde

kötü prognozu gösterdiğini bulmuşlardır. Bozulmuş hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın stres cevabını uygun şekilde verememesi buna neden olabilir (156).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks hormon salınımındaki en önemli yollardan biridir. Travmaya endokrin yanıt neticesinde bu aksta meydana gelecek en ufak bir bozukluk, artmış veya yetersiz hormonal cevapla sonlanacaktır. Çalışmamıza katılan tüm hastaların, ilk anda bakılan kortizol düzeylerinin yüksekliği bu mekanizma ile açıklanabilir. Hastaların özellikle 48. saat sonrası kan kortizol düzeylerindeki azalma, hastaların kaynak kontrolünün sağlanıp, stres faktörlerinin göreceli olarak azalmasına da bağlanabilir veya bozulmuş, yetersiz travmaya endokrin yanıt gelişmesi neticesinde olabilir.

Apopitozisin bir göstergesi olan Caspase-3 aktivitesi çalışmaya katılan hastalarda 0. saat ve takip eden üç gün boyunca ölçülmüştür. Tüm hastalar için 0. Saat ve 72.saat Caspase-3 düzeyleri arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Mortalite olmayan gruptaki (n=11) Caspase-3 değerleri incelendiğinde 0.saat ile 48 ve 72. saat caspase-3 değerleri arasında anlamlı farklılık vardır. 0.saat peritoneal caspase-3 değeri 48 ve 72.saate göre oldukça yüksektir. Bu sonuçlardan hastalığın ilk evresinde, peritonitin en şiddetli olduğu dönemde Caspase-3 seviyesi dolayısıyla apopitozisin arttığı sonucunu çıkarıyoruz. Bu artışa bağlı olarak mevcut olan savunma hücrelerinin apopitozis nedeniyle azalma göstermesi, hastalığın şiddetini de etkileyebilir. Takip eden günlerde, yıkama sayısının artması, antibiyotik tedavisinin etkinliğini göstermesi ve en önemli faktör olarak kaynak kontrolünün sağlanması konak savunma sisteminin kuvvetlenmesine yardımcı olup, apopitozisin azalmasına bağlanabilir. Apopitozisin azalması da azalmış caspase-3 aktivitesi ile açıklanabilir.

Katalan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kaspazların inhibisyonunun, deneysel peritonit modelinde bakteriyel azalma ile olduğunu göstermiştir. Bu bakteriyel azalma, apopitozisteki azalma neticesinde aktif olan lenfosit hücrelerinin ömrünün uzamasına bağlanmıştır (157).

Hotchkiss ve arkadaşlarının yaptığı bir başka klinik araştırmada ise 20 sepsis ve septik şok tanısı alan yoğun bakım hastasında kaspaz-3 artışı, hastaların immün sisteminin daha da bozulmasına neden olmuş ve çoklu organ yetmezliği tablosunu daha da artırmıştır (158).

Ancak bizim çalışmamızda ölenlerin kendi içlerindeki caspase-3' ün günler içindeki değişimlerinde istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Buradan caspase-3 değişimleri ile mortalite riski kestiriminde bulunulamayacağı sonucuna varıyoruz.

Ancak caspase 3 değerindeki yıkama sayısı ile ilgili değişimler yıkama kararının sonlandırılması ile ilgili bilgi verebilir. Yıkama sayılarına bakıldığında 4'ten az (n=10) ve 4'ten fazla (n=5) yıkama yapılan olgular caspase-3 değerleri açısından karşılaştırıldığında; 4'ten az yıkama yapılan olgularda caspase-3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu, bu grupta caspase-3 değerlerinin düşük olduğu izlenmiştir. (p=0.007)

Ayrıca, 4 ve 4'ten az yıkama yapılanlarda 0.saat ile 72.saat caspase-3 değerleri arasında anlamlı farklılık vardır. Caspase-3 değerleri 0.saate göre 72.saatte azalma göstermiştir.

Buradan yıkama sayısı az olan olgularda peritonitin şiddetinin daha az olması veya daha erken kaynak kontrolü sağlanmış olmasına ikincil düzelen immün cevap ve dolayısıyla azalmış apoptozisle açıklanabilir. Bu da yıkama sayısı 4'ten az olan gruptaki olguların kaspaz-3 değerlerinin düşük olmasını sağlayabilir. Peritoneal sıvı Caspase-3 seviyelerindeki istatistiksel hızlı düşüş yıkama sayısını belirlemede yararlı olabilir. Hipotetik olarak bu tür bir düşüş saptanan olguda 4 yıkamanın yeterli olduğu sonucuna ulaşılabilir. Kesin olarak yararlı olan yıkama sayısının kaç olacağı, ne kadardan sonrasının zararlı olacağına ilişkin sorular için vekil parametre olarak caspase 3 seçilecekse, daha uzun sürelerdeki caspase aktivitesini değerlendiren çok sayıda örneklem içeren çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

Çalışmamızın bir diğer sonucu da hastanede yatış süresi (p=0.066) ve yoğun bakımda kalış süresinin yıkama sayısı ile ilgili olduğudur. Bu bulgu beklendiği şekilde literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına paraleldir.

Yine beklendiği şekilde, hastanede yatış sũresi ile mekanik ventilatũrde kalma sũresi arasında bir ilişki bulunmuştur. Mekanik ventilatũrde kalınan gũn sayısı arttıķça yoğun bakım ve hastanede kalış sũresi artmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sekonder peritoniti olup mortalite gelişen hastalarda, ileri yaş, 48. Saat APACHE-II skoru, Mannheim peritonit indeksi mortalite gelişmeyenlere göre yüksek olarak bulunmuştur.

Orta ve ciddi sekonder peritonitte planlı abdominal onarımın sonlandırılma kararında CRP, IL-6, Leptin, Kortizol ve Caspase-3 değerlerinin etkisi incelendiğinde; CRP, IL-6, Leptin, Kortizol seviyesinin batın kapatılması karar verme sırasında yararlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Peritoneal Caspase-3 değerleri incelendiğinde ise 4 defadan az yıkama yapılan olgularda caspase-3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu, bu grupta caspase-3 değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Peritoneal sıvı Caspase-3 seviyelerindeki istatistiksel hızlı düşüş yıkama sayısını belirlemede yararlı olabilir. Özellikle 4 ve 4'ten az yıkama yapılanlarda 0.saat ile 72.saat caspase-3 değerleri arasında anlamlı farklılık vardır. Bu nedenle 4 yıkamanın yeterli olduğu sonucuna ulaşılabilir. STAR yapılan sekonder peritonitli hastalarda nihayi yıkama sayısının ne olacağı ve hangi yıkama sayısından sonra batın kapatılma kararı verilebileceğine ilişkin sorulara cevap aranması için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Wittmann D.H, Schein M, Condon R.E. Management of Secondary Peritonitis. *Annals of Surgery*. 1996; 224(1):10-18.
- 2- Swartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Surgical infections. *Principles of Surgery*. 2005;8:78-97.
- 3- Wittmann DH. Staged abdominal repair: development and current practice of an advanced operative technique for suppurative peritonitis. *Acta Chir Austriaca*. 2000; 32:171–178.
- 4- Hadeed JG, Staman GW, Sariol HS, Kumar S, Ross SE. Delayed primary closure in damage control laparotomy: the value of the Wittmann patch. *Am Surg*. 2007 Jan;73(1):10-2.
- 5- Wittmann DH. Operative and nonoperative therapy of intraabdominal infections. *Infection*. 1998 Sep-Oct;26(5):335-41.
- 6- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med*. 1999;8:158-65.
- 7- Hirano T, Akira S, Taga T, Kismmoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today*. 1990;11:443-9.
- 8- Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflamasyon, and hematopoiesis. *J of Leukoc Biol*. 2000; 68:437–46.
- 9- Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Haluzík M Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI. *Physiol.Res*. 2001;50(6):589-94.
- 10- Swartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Wound healing. *Principles of Surgery*. 2005;8:223-248.
- 11- Israels LG, Israels ED. Apoptosis. *Oncologist*, 1999;4(4):332-339.

- 12- Standirg S. Gray's Anatomy. 39th edition. Abdomen and Pelvis Section. 2005;7:66-69.
- 13- Kaplan Arıncı Alaittin Elhan, Anatomi 1.cilt,1997;350-359.
- 14- Ertekin C. Karın İçi İnfeksiyonlar. In Kalaycı G. Eds. Genel Cerrahi. İstanbul Nobel Tıp 2002;1:217-243.
- 15- Felix B, Tellado JM. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. Curr Opin Crit Care. 2001;7:105–116.
- 16- Healy J. C, Reznik R.H. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes Eur. Radiol. 1998;8:886-900.
- 17- Ba-Ssalamah A, Bastati N,Uffmann M, Pretterklieber M, Schima W. Peritoneum and mesenterium: Radiological anatomy and extent of peritoneal diseases. Radiologe. 2009 Jun;49(6):543-54.
- 18- Agalar F, Sayek I, Cakmakçı M, Hasçelik G, Abbasoglu O. Effect of omentectomy on peritoneal defence mechanism in rats. Eur J Surg. 1997;163:605-609.
- 19- Heel K.A, Hall J.C. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. British Journal of Surgery. 1996 Aug; 83(8):1031-1036.
- 20- Gandawidjaja L, Hau T. Anatomic, physiologic, bacteriologic and immunologic aspects of peritonitis. Acta Chir Belg. 1997 Aug;97(4):163-7.
- 21- Abu-Hijleh MF, Habbal OA, Mooattash ST. The role of the diaphragm in lymphatic absorption from the peritoneal cavity. J. Anat. 1995;186:453-467.
- 22- V. Yao, C. Platell and J. C. Hall, Role of peritoneal mesothelial cells in peritonitis. British Journal of Surgery. 2003;90:1187–1194.
- 23- Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: Update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Infect Clin. 1997 Jun;24(6):1035-45.

- 24- Hall JC, Heel KA, Papadimitriou J, Platell C. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology*. 1998;114:185–196.
- 25- Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl*. 1997;577:24-31.
- 26- Falk P, Ma C, Chegini N, Holmdahl L. Differential regulation of mesothelial cell fibrinolysis by transforming growth factor beta 1. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60:439-448.
- 27- Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery*. 1998;123:539-44.
- 28- Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery*. 1996;119:701-5.
- 29- Heemken R, Gandawidjaja L, Hau T. Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms. *Hepato-gastroenterology*. 1997 Jul-Aug;44(16):927-36.
- 30- Barrett J. R. Chemokines. *Blood*. 1997;90:909-928.
- 31- Broche F, Tellado JM. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:105–116.
- 32- Van Goor H, Bom VJ, van der Meer J, Sluiter WJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg*. 1996 Aug;83(8):1133-5.
- 33- Ince A, Eroglu A, Tarhan O, Bulbul M. Peritoneal fibrinolytic activity in peritonitis. *The American Journal of Surgery*. 2002;183:67–69.
- 34- Krist LF, Koenen H, Calame W, Van der Harten JJ, Van der Linden JC, Meyer S. Ontogeny of milky spots in the human greater omentum: an immunochemical study. *Anat Rec*. 1997 Nov;249(3):399-404.

- 35- Witowski J, Thiel A, Dechend R, Dunkel K, Fouquet N, Bender TO, Langrehr JM. Synthesis of C-X-C and C-C Chemokines by Human Peritoneal Fibroblasts. *American Journal of Pathology*. 2001;158(4):1441-1449.
- 36- Smith RS, Smith T J, Blieden TM, Phipps RP. Fibroblasts as Sentinel Cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *American Journal of Pathology*. 1997;151(2):317-22.
- 37- Liang Y, Sasaki K. Expression of adhesion molecules relevant to leukocyte migration on the microvilli of liver peritoneal mesothelial cells. *The Anatomical Record*. 2000;258:39-46.
- 38- Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB*. 1995 Jul;9(10):866-73.
- 39- Schein M, Wittmann DH, Wise L, Condon R. E. Abdominal contamination, infection and sepsis: a continuum. *British Journal of Surgery*. 1997;84:269-272.
- 40- Farthmann EH, Schöffel U. Epidemiology and pathophysiology of intra-abdominal infection. *Infection*. 1998;26:329-334.
- 41- Marshall J.C. Intra-abdominal infections. *Microbes and Infection*. 2004;6:1015-1025.
- 42- Marshall JC. Gastrointestinal flora and its alterations in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(5):405-11.
- 43- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1513-9.
- 44- Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am*. 2009 Apr;89(2):421-37.
- 45- Cheadle WG, Spain DA. The continuing challenge of intra-abdominal infection, *The American Journal of Surgery*. 2003 Nov 28;186(5A):15S-22S; discussion 31S-34S.

- 46- Knaus WA, APACHE 1978-2001: The Development of a Quality Assurance System Based on Prognosis. *Arch Surg.* 2002 Jan;137(1):37-41.
- 47- Al-Khafaji A, Angus DC, Knaus WA. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II article of Knaus et al with expert commentary by Dr Derek Angus, *Journal of Critical Care.* 2007;22:85–88.
- 48- Sökmen S, Coker A, Ünek T, Tunçyürek P. Peritonitli hastalarda Mannheim Peritonit indeksinin etkinliği. *Ulusal Travma Derg.* 2001;7:100-103.
- 49- Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? *Arch Surg.* 1996 Feb;131(2):180-6.
- 50- Van Till JW, Van Veen SQ, Van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. The Innate Immune Response to Secondary Peritonitis. *Shock.* 2007 Nov; 28(5):504-17.
- 51- Bosscha K, van Vroonhoven TJ, Van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. *British Journal of Surgery.* 1999 Nov;86(11):1371-7.
- 52- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327.

- 53- Machado FR, Freitas FG. Controversies of surviving sepsis campaign bundles: should we use them? *Shock*. 2008 Oct;30(Suppl 1):34-40.
- 54- Hebert PC: Transfusion requirements in critical care (TRICC): a multicentre, randomized, controlled clinical study. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Br J Anaesth*. 1998 Dec;81 Suppl 1:25-33.
- 55- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:997–1005.
- 56- Bohnen JMA, Solomkin JS, Dellinger EP. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection: a Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg*. 1992;127:83-89.
- 57- Laterre PF, Colardyn F, Delme M, De Waele J. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg*. 2006 Jan-Feb;106(1):2-21.
- 58- Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs*. 2005;65(12):1611-20.
- 59- Agalar F, Eroğlu E, Bulbul M, Agalar C, Tarhan OR, Sari M. Staged abdominal repair for treatment of moderate to severe secondary peritonitis. *World J Surg*. 2005;29:240-4.
- 60- Blota SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Current Opinion in Critical Care*. 2007;13:195–199.
- 61- Farthmann EH, Schöffel U. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. *World J Surg*. 1990 Mar-Apr;14(2):210-7.
- 62- Gracias VH, Braslow B, Johnson J, Pryor J, Gupta R, Reilly P, Schwab CW. Abdominal Compartment Syndrome in the Open Abdomen. *Arch Surg*. 2002;137(11):1298-1300.
- 63- Ivatury RR, Sugerman HJ. Abdominal compartment syndrome: a century later, isn't it time to pay attention?. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):2137-8.

- 64- Saagi BH, Sugeran HJ. Abdominal compartment syndrome. *J. Trauma* 1998; 45:597-608.
- 65- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressures a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984;199:28-30.
- 66- Sugrue M, Buhkari Y. Intra-abdominal pressure and abdominal compartment syndrome in acute general surgery. *World J Surg*, 2009 Jun;33(6):1123-7.
- 67- van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, de Graaf PW, Lamme B, Gerhards MF, Steller EP, van Till JW, de Borgie CJ, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA*. 2007 Aug 22;298(8):865-72.
- 68- Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fasteners, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. *World J Surg*. 1990;14:218–226.
- 69- Platell C, Cooper D, Hall JC. A meta-analysis of peritoneal lavage for acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:689-93.
- 70- Lamme B, Boermeester MA, Belt EJ, van Till JW, Gouma DJ, Obertop H. Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg*. 2004 Aug;91(8):1046-54.
- 71- Steinberg D. On leaving the peritoneal cavity open in acute generalized supportive peritonitis. *Am J Surg*. 1979;137:216-20.
- 72- Adkins AL, Robbins J, Villalba M, Bendick P, Shanley CJ. Open abdomen management of intraabdominal sepsis. *Am Surg*. 2004;70:137-40.
- 73- Miller RS, Morris JA, Diaz JJ, Herring MB, May AK. Complications after damage-control open celiotomies. *J Trauma* 2005 Dec;59(6):1365-71; discussion 1371-4.
- 74- Edmund JR, Dionne AS, Karen JB. Management of the patient with an open abdomen: Techniques in temporary and definitive closure. *Curr Probl Surg*. October 2004;41(10):821-876.

- 75- Lamme B, Mahler CW, van Ruler O, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA, Clinical Predictors of Ongoing Infection in Secondary Peritonitis: Systematic Review, *World J Surg.* 2006;30:2170–2181.
- 76- Biondo S, Ramos E, Fraccalvieri D, Kreisler E, Raque JM, Jaurrieta E. Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index. *British Journal of Surgery.* 2006;93:616–622.
- 77- Bretagnol F, Pautrat K, Mor C, Benchellal Z, Hutten N, de Calan L. Emergency laparoscopic management of perforated sigmoid diverticulitis: A promising alternative to more radical procedures. *J Am Coll Surg.* 2008 Apr;206(4):654-7.
- 78- Myers E, Hurley M, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Journal of Surgery.* 2008;95:97–101.
- 79- Krukowski ZH. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2008;95:97–101.
- 80- Kushner I. Semantics, inflammation, cytokines and common sense. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998;9:191-6.
- 81- Clyne B, Olshake JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-25.
- 82- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology.* 1991;23:118-24.
- 83- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of c-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;8:735-46.
- 84- McMahon AJ, O'Dwyer PJ, Cruikshank AM. Comparison of metabolic responses to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Br J Surg.* 1993 Oct;80:1255-1258.
- 85- Chung JL, Kong MS, Lin SL. Diagnostic value of C-reactive protein in children with perforated appendicitis. *Eur J Pediatr.* 1996;155:529-31.
- 86- Rosalki SB. C-reactive protein. *Int J Clin Pract.* 2001;55(4):269-70.
- 87- Slotwinski R, Olszewski WL, Chaber A, Slodkowski M, Zaleska M, Krasnode IW. The soluble tumor necrosis factor receptor I is an early predictor of local

- infective complications after colorectal surgery. *J Clin Immunol.* 2002 Sep;22(5):289-96.
- 88- Mustard RA, Bohnen JMA, Haseeb S. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg.* 1987;122:69-73.
- 89- Oosterhuis WP, Zwinderman AH, Teeuwen M. C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Eur J Surg.* 1993;159:115-9.
- 90- Andus T, Bauer J, Gerok W. Effect of cytokins on the liver. *Hepatology.* 1991;13(2):364-75.
- 91- Saito S, Kasahara T, Kato Y. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL 6), IL 8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine.* 1993;5:81-8.
- 92- Playfair HL. *Immunology at a Glance.* 6th ed. New York. Blackwell Science. 1996.
- 93- Seymour GJ, Savage NW, Walsh LJ. *Immunology: An Introduction for the Health Sciences.* New York, McGraw-Hill, 1995.
- 94- Barrett KE. *Cytokines: sources, receptors, and signaling.* Baillieres Clin Gastroenterol. 1996;10:1-15.
- 95- Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Amgen Inc, USA;*2000:3-79.
- 96- Nijstein MWN, De Groot ER, Ten Duis JH, Hack CE, Harden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;2:921-8.
- 97- Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg.* 1996;20:411-7.
- 98- Kato T, Murata A, Ishida H. Interleukin 10 reduces mortality from severe peritonitis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1336-40.
- 99- Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K. Interleukin-10 protects against lethality of intra-abdominal infection and sepsis. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:70-6.

- 100- Wortel CH, van Deventer SJ, Aarden LA. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery*. 1993;114:564–70.
- 101- van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg*. 1998;175:311–6.
- 102- Scheingraber S, Bauerfeind F, Bohme J. Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis. *Am J Surg*. 2001;181:301–8.
- 103- Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M, Norgren L. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *The American Journal of Surgery*. 2004;187:372–377.
- 104- Schein M, Wittmann DH, Holzheimer R. Hypothesis: compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery*. 1996;119:694–700.
- 105- Sakamoto K, Arakawa H, Mita S. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*. 1994;6:181–186.
- 106- Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992;79:757–760.
- 107- Patel RT, Deen KI, Youngs D. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994;81:1306–1308.
- 108- van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg*. 1998;175:311–316.
- 109- Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology/ 7. Edition)*1986;1311-1331.
- 110- Labhard A. *Clinical endocrinology: Theory and practice* 2nd rev e. London Springer Verlag,1986.
- 111- McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, Goldfarb RH, Kitson RP, Miller AH, Spencer RL, Weiss JM. The role of

adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Rev.* 1997; 23:79–133.

112- Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis. *Arch Surg.* 1992 Dec;127(12):1463-74.

113- Munford RS, Tracey KJ. Is severe sepsis a neuroendocrine disease? *Molecular Medicine.* 2002;8(8):437-442.

114- Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2811-2816.

115- Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. *Physiol Rev.* 1999 Jan;79(1):1-71.

116- Bornstein SR, Chrousos GP: Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: Neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1729–36.

117- Dağdelen S, Atmaca A. Glucose homeostasis and neuroendocrine regulation in critical illness. *Turkish J Endoc Met.* 2002;2:57-58.

118- Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocrine Reviews.* 1998;19(2):101–143.

119- Ebong SJ, Call DR, Bolgos G, Newcomb DE, Granger JI, O'Reilly M, Remick DG. Immunopathologic responses to non-lethal sepsis. *Shock.* 1999;12:118-26.

120- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425–32.

121- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant Mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural Networks. *Science.* 1995;269:546–49.

- 122- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2904–10.
- 123- Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2849–55.
- 124- Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr. Biol.* 1996;6:1170–1180.
- 125- Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, Fantuzzi G. Leptin-deficient (*ob/ob*) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor- α and IL-18. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97:2367–2372.
- 126- Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immun response and the immunodeficiency of malnutrition. *Faseb J.* 2001;15:2565–71.
- 127- Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–66.
- 128- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911–19.
- 129- Barbier M, Cherbut C, Aubé AC, Blottière HM, Galmiche JP. Elevated plasma leptin concentrations in early stages of experimental intestinal inflammation in rats. *Gut.* 1998;43:783–790.
- 130- Tosun M, Kalkan S. Apoptosis ve önemi. *Sendrom.* 2002;6:120-126.
- 131- Kaplowitz N. Cell death at the millennium. *Clin Liver Dis.* 2000;4(1):1-23.
- 132- Patel T. Apoptosis in pathophysiology of liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000;4(2):29-37.
- 133- Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science.*1998;281 (5381):1312-16.
- 134- Cardone M.H, Roy N. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science.* 1998;282:1318-22.

135- Borutiate V, Brown C. Caspases are reversibly inactivated by hydrogen peroxide. *FEBS Lett.* 2001;500:114-118.

136- Fan L, Freeman KW, Khan T, Pham E, Spencer DM. Improved artificial death switches based on caspases and FADD. *Hum Gene Ther.* 1999 Sep 20;10(14):2273-85.

137- Wang K.K. Calpain and Caspase; Can you tell the difference? *TNS.* 2000;23(2):59.

138- Thornberry NA, Caspases: key mediators of apoptosis. *Chemistry & Biology.* 1998 May;5:R97-R103.

139- Green D, Kroemer G. The central executioners of apoptosis: Caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol.* 1998;8:267-71.

140- Baker SJ, Reddy EP. Modulation of life and death by the TNF receptor superfamily. *Oncogene.* 1998;17:3261-70.

141- Kim PK, Mahidara R, Seolo W. The role of caspase-8 in resistance to cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat.* 2001;5:293-6.

142- Meller R, Skradski SL, Simon RP. Expression proteolysis and activation of caspases 6 and 7 during rat C6 glioma cell apoptosis. *Neurosci Lett.* 2002;324(10):33-6.

143- Salvaseen GS, Dixit VM. Caspase activation; The induced-proximity model. *Proc Natl Acad Sci.* 1999 Sep 28;96(20):10964-7.

144- Yang J.N, Liu C.X. Caspases promoted DADA6 induced apoptosis in human Leukemia HL-60 cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23(5):461-6.

145- Koperina T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: Prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World of Surgery.* 2000;24:32-37.

146- Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2003 Mar;133(3):257-62.

147- Troidle L, Kliger A, Finkelstein F. Course of C-reactive protein during continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Nephrology.* 2005;10;442-445.

- 148- Silvestre J, Po´voa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med.* 2009;35:909–913.
- 149- Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva.* 2008 Dec;32(9):424-30.
- 150- Kolonko A, Chudek J, Wicek A. Concentration of adipokines in peritoneal effluent: a new marker of acute peritonitis in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int.* 2008;28(5):527-532.
- 151- Bracho-Riquelme RL, Reyes-Romero MA, Pescador N, Flores-García AI. A Leptin serum concentration less than 10 ng/ml is a predictive marker of outcome in patients with moderate to severe secondary peritonitis. *Eur Surg Res.* 2008;41:238-244.
- 152- Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1445–1450.
- 153- Riche F, Panis Y, Laisne MJ. High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients. *Surgery.* 1996 Nov;120(5):801-7.
- 154- Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Götze C, Kunz D, Schumpelick V. Peritoneal release of TNF and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *Journal of Investigative Surgery.* 2003;16(2);65 — 69.
- 155- Riche FC, Boutron CM, Valleur P, Berton C, Laisne MJ, Launay JM, Chappuis P, Peynet J, Vicaud E, Payen D, Cholley BP. Adrenal response in patients with septic shock of abdominal origin: relationship to survival. *Intensive Care Med.* 2007;33: 1761–1766.
- 156- Annane D, Sebille V, Troche G. A 3-Level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;February 23;283(8):1038-45.

157- Catalan MP, Esteban J, Subira D, Egido J. Inhibition of caspases improves bacterial clearance in experimental peritonitis. *Perit Dial Int.* 2003 Mar-Apr;23(2):123-6.

158- Hotchkiss RS. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Critical Care Medicine.* July 1999;27(7):1230-1251.