

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

TEKRARLANAN CERRAHİNİN İMMÜNOLOJİK ETKİLERİ

Dr. Emil Guseinov

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Derya Karakoç

Ankara 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	1
1- GİRİŞ ve AMAÇ	3
2- GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Cerrahiye sonrası yanıtı etkileyen faktörler	4
2.1.1.Yaş.....	4
2.1.2. Beslenme	4
2.1.3.Anestezi.....	4
2.1.4 Operatif stres:	5
2.1.5.. Cerrahi yöntem:.....	5
2.2. Cerrahiye Metabolik Yanıt.....	6
2.2.1. Lipit Metabolizması	10
2.2.2. Protein ve Aminoasit Metabolizması	11
2.2.3. Karbohidrat Metabolizması	12
2.3. Cerrahiye endokrin yanıt.....	14
2.3.1. Hipotalamus	14
2.3.2.Adrenal	15
Kortizol ve Glukokortikoitler.....	16
2.3.3. Tiroid.....	17
2.3.4. Gonadal hormonlar.....	17
2.3.5. Endojen Opioidler	18
2.3.7. İnsulin.....	18
2.3.8. Akut Faz Proteinleri	19
2.3.9. Makrofaj inhibitör faktör (MİF).....	21
2.3.9.1. Büyüme hormonu (Growth hormon).GH	22
2.3.9.2. Prolaktin.....	22
2.4 Cerrahiye immun yanıt.....	22
2.4.1. İmmünite	23
2.4.2. Antijen.....	24
2.4.3. İmmünYanıt Özellikleri	25
2.4.3.1. Spesifite.....	25

2.4.3.2. Çeşitlilik (Diversity)	25
2.4.3.3. Hafıza (Bellek).....	25
2.4.3.4. Otoregülasyon	26
2.4.3.5. Kendini Yabancı Olandan Ayırt etme (Self- Non Self).....	26
2.4.3.6. İmmün Tolerans	26
2.4.3.7. Santral Tolerans	26
2.4.3.8. Periferik Tolerans.....	26
2.4.4. İmmün Sistem Organ ve Hücreleri.....	27
2.4.4.1. Santral Lenfoid Organlar	27
2.4.4.2. Periferik Lenfoid Organlar.....	27
2.4.4.3. Miyeloid Progenitör Hücre	28
2.4.4.4. Miyeloid Kökenli Hücreler	28
2.4.4.5. Granulositik hücreler	29
2.4.4.6. Nötrofil:.....	30
2.4.4.7. Monosit/Makrofaj:	30
2.4.4.8. Dendritik/Langerhans Hücreler:	31
2.4.4.9. Mast Hücresi ve Bazofiller AST:.....	31
2.4.4.10. Eozinofiller:	31
2.4.4.11. Trombositler:.....	31
2.4.4.12. Doğal öldürücü Hücre (NK, Natural Killer):.....	32
2.4.4.13. Endotel Hücreler :	32
2.4.4.14. Lenfoid Progenitör Hücre	32
2.4.4.15. T Lenfosit.....	32
2.4.4.16. B Lenfosit.....	34
2.4.5. Antikorlar	35
3. MATERYAL- METOD	37
3.1. Deney Hayvanları	37
3.2. Çalışma grupları.....	37
3.3. Anestezi.....	38
3.5. Deneylerin Sonlandırılması.....	40
3.7. Değerlendirme parametreleri	40
3.8. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
4.2. Hayvan Ağırlıkları	43

4.3. Karaciğer,Dalak ağırlık ve çapları.	44
4.4. Cerrahi alanda makroskopik değişiklikler.	45
4.5.1 Histopatolojik görüntü.....	46
4.5.2. Epitelizasyon	51
Epitelizasyon şekil-14'te sunulmuştur.	51
4.5.3. Ülserasyon %.....	52
4.5.4 Fibroblastik aktivite.....	53
4.5.5. Nötrofil infiltrasyonu.....	53
4.5.6. Lenfohistiyositik agregant	55
4.6 . Periferik kan ve dalakta lökosit.....	56
4.7. Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD 11 b+ Gr1+ myeloid kökenli hücrelerin dağılımı.	57
4.8 Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+myeloid kökenli hücrelerinin ve alt gruplarının orantısal dağılımı.....	58
5. TARTIŞMA	59
6.SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

MDSC	Miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler(myeloid depended stem cell)
MKH	Miyeloid kökenli hücreler
CTL	Sitotoksik T lenfositler
NK	Doğal öldürücü hücreler (naturel killer)
ACTH	Adrenokortikotrop hormon
ADH	Antidiuretik hormon
TRH	Tireotropin hormon
TSH	Tiroidstimule edici hormonu
T3	Triiodtironin
MHC	Major histocompatibility kompleks
TNF	Tümör nekroz faktör
PG	Prostoglandinler
T4	Tiroksin
LHRH	lütinize edici hormon salgısı
GH	Growth hormon
FSH	Folikül stimule edici hormon
DC	Dentritik hücreler
NO	Nitrik oksit
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
IFN	Interferon
CRP	C-reaktif protein
MİF	Makrofaj inhibitör faktör
c AMP	Siklik adenozin mono fosfat
LH	Prolaktin

PGE2	Prostaglandin E 2
POMC	Proopiomelanokortin
IGF	İnsülin Like Growth Faktörler
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
HETE	Hidroperoksielikosa tetraenoik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare.....	37
Şekil 2: Cerrahi düzenek	39
Şekil 3: Farede orta hat kesisi.	39
Şekil 4: Dekapitasyon sonrası organ eksizyonu.....	40
Şekil 5. Çalışma sonuçları şekil-5'te görüldüğü şekilde sunulmuştur.	42
Şekil 7: Karaciğer ağırlığı, dalak ağırlığı ve dalak ortalama çap	44
Şekil 8. Cerrahi alanda makroskopik değişiklikler	45
Şekil 9: Grup 2,3,4 ve 5'ten cerrahi alandan elde edilen histopatolojik bulgular	46
Şekil-10: Cerrahi sonrası erken dönem (Grup-2) histopatolojik bulguları	47
Şekil-11: Bir kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-3) histopatolojik bulguları.....	48
Şekil-12: İki kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-4) histopatolojik bulguları	49
Şekil-13: Üç kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-5) histopatolojik bulguları	50
Şekil-14: Epitelizasyon	51
Şekil-15: Ülserasyon	52
Şekil-16: Fibroblastik aktivite.....	53
Şekil-17: Nötrofil infiltrasyonu.....	54
Şekil-18: Lenfohistiyositik agragat	55
Şekil 19: Periferik kan ve dalakta lökosit sayısı.	56
Şekil-20: Periferik kan, dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+ myeloid kökenli hücrelerinin dağılımı	57
Şekil-21: Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+myeloid kökenli hücrelerinin ve alt gruplarının orantısal dağılımı	58

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Doç.Dr.Derya Karakoç'a, çalışmanın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Doç.Dr.Güneş Esendağı'ya , çalışmanın sürdürülmesinde ve takibinde özverili çalışan Dr.Çiğdem Aras'a , patolojik kısmında destekleyen Dr. Çisel Aydın'a, cerrahi kısmında yardımlarından dolayı Dr. Murat Sevmiş'e ; her zaman varlıklarını ve desteklerini hissettiğim aileme ve genel cerrahi hocalarım, asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emil Guseinov

ÖZET

Guseinov E. Tekrarlanan Cerrahinin İmmünolojik Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, ANKARA 2015.

Bir travma nedeni olarak cerrahi sonrası metabolik, endokrin ve immunolojik yanıt, ilgi gören ve yoğun şekilde çalışılmakta olan konular olmasına rağmen cerrahinin immunolojik etkileri ile ilgili bilgi birikimi henüz yeterli değildir. Ameliyat sonrası dönemde çeşitli nedenlerle uygulanan tekrar cerrahinin immunolojik etkileri ise bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı tekrarlanan cerrahinin immunolojik etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya toplam 28 adet, altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare dahil edildi. Hayvanlar; kontrol grubu, kısa dönem laparotomi etkisi grubu, uzun dönem laparotomi etkisi grubu, 2 kez laparotomi etkisi grubu ve 3 kez laparotomi etkisi grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Farelerde haftada 2 kez vücut ağırlıkları ve genel sağlık durumları takip edildi. Üç hafta sonra deneyler sonlandırıldı. Toplanan kan, karaciğer ve dalak örneklerinde MKH düzeyleri akım sitometrikimmünfenotiplendirme ile analiz edildi. Daha sonra organlar histopatolojik olarak değerlendirildi.

Hayvan ağırlıklarının tekrarlayan laparatomiler sonucunda düştüğü gözlenmiştir. Dalak ağırlık ve çaplarının tekrarlayan laparatomiler sonucunda arttığı saptanmıştır. Makroskopik olarak tekrarlayan laparatomiler sonucunda yara yerlerinde kalınlaşma görülmektedir.

Sonuçta cerrahi sonrası immun yanıt içerisinde dalak, buradan salgılanan myeloid kökenli CD11b+GR1+ hücreleri ve immatür monositler aktif role sahiptir. Tekrarlanan cerrahi ile dalaktan bu hücrelerin üretimi kompenzasyon sağlamaya çalışsa da, cerrai sayısının artması süreci olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrar cerrahi, immun yanıt, MDSC, CD11b+GR1+

SUMMARY

Guseinov E. Immunologic Effects of Repeated Surgery. Hacettepe University Faculty of Medicine, General Surgery Residency Thesis, ANKARA 2015.

Although metabolic, endocrine and immunologic response to surgery as a cause of trauma is a popular and highly studied field, knowledge about immunologic effects of surgery is not adequate yet. Immunologic effects of repeated surgery due to various reasons in the postoperative period is not known at all. Even a single surgery may lead to immunosuppression and this results in lowered resistance to bacterial infections in host. Increased Gram (-) and Gram (+) infections may end in mortality. The purpose of this study is to investigate the immunologic effects of repeated surgery.

A total of 28, six week-old Balb-c female mice were included in the study. They were separated into 5 groups as: control, short term effects of laparotomy, long term effects of laparotomy, effects of two laparotomies and effects of three laparotomies. Mice were followed twice weekly by body weight measurements and general health conditions. The experiments were ended after three weeks. Myeloid derived cell levels were analyzed by flow cytometric immunophenotyping in blood, liver and spleen samples. Later, the organs were evaluated histopathologically.

Body weights are observed to lower after repeated laparotomy. Weight and size of the spleen are found to increase after repeated laparotomy. Macroscopically, scar tissue is thickened after repeated laparotomy.

The result after the operation of the spleen in the immune response, there secreted CD11b + Gr1 + cells of myeloid origin and immature monocyte active role. From the spleen of re-operation is also trying to provide compensation for the production of these cells is to increase the number of technological Cerrada affects negatively.

Keywords : Repeat surgery, immune response, MDSC, CD11b + GR1 +

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi tanı ve tedavi amaçlarıyla doku bütünlüğünün bozulup tekrar sağlanması bilim ve sanattır. Cerrahinin amacı, tanı ve tedavi sağlamak olsa da uygulanan işlemler belirgin travmaya neden olmaktadır. Bir travma nedeni olarak cerrahi sonrası metabolik, endokrin ve immunolojik yanıt, ilgi gören ve yoğun şekilde çalışılmakta olan konular olmasına rağmen cerrahinin immunolojik etkileri ile ilgili bilgi birikimi henüz yeterli değildir. Ameliyat sonrası dönemde çeşitli nedenlerle uygulanan tekrar cerrahinin immunolojik etkileri ise bilinmemektedir. Abdominal cerrahi sonrası, peritonit, evisserasyon, cerrahinin uygulanması gereğini oluşturan patolojinin ve uygulanan cerrahinin gözden geçirilmesi, kanama, intestinal obstrüksiyon ve enterokütan fistül gibi nedenlerle tekrar cerrahi uygulanması gerekebilmektedir. Uygulanan tek cerrahi sonrası bile ameliyat sonrası dönemde immüsupresyon gelişebilmekte ve bu durum konakçıda bakteriyel enfeksiyona azalmış dirençle sonuçlanabilmektedir. Artan gram (-) ve gram (+) enfeksiyon mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Cerrahi travma ile oluşan immünolojik değişikliklere bağlı oluşabilecek enfeksiyöz sonuçlar ve bu süreçte rol almakta olan mediatörler ile ilgili çalışmalar devam ederken, immünoloji- kanser gelişim ve dağılımı ile ilgili yeni bilgilerin oluşmaya başlaması, cerrahi- immünoloji ilişkisi konusunda merak artışına neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı tekrarlanan cerrahinin immunolojik etkilerinin araştırılmasıdır. (1-10)

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Cerrahiye sonrası yanıtı etkileyen faktörler

2.1.1.Yaş

Çocuklarda cerrahiye bağlı metabolik ve endokrin cevap genellikle yetişkinlerden farklıdır (11). Hatta term ve preterm yenidoğanlar arasında da farklılık tespit edilmiştir. Yaş arttıkça postoperatif dönemde hormonal cevap daha uzun sürmektedir (12).

2.1.2. Beslenme

Perioperatif nütrisyonel durum ve özellikle diyetin derecesi, cerrahiye metabolik cevabı etkiler. Postoperatif metabolik cevap preoperatif beslenme desteği ile artırılır. Uzamış periyotlarla beslenen hastalar daha fazla postoperatif insülin direncine sahiptirler (13). İntraoperatif verilen sıvının tipi de direkt veya indirekt olarak metabolik cevabı etkiler.

2.1.3.Anestezi

Anestezi tipi de cerrahi stres cevabını etkiler. Hem genel hem de lokal/rejyonel anestezi cerrahiye inflamatuvar cevabı azaltmak için kullanılmıştır. Araştırmacılar yenidoğan bebeklerde majör kardiyak cerrahiye metabolik cevabı azaltmak için derin anestezi ve postoperatif analjezik kullanarak mortalitenin azaltılabildiğini iddia etmişlerdir (14). Randomize kontrollü bir çalışma genel anesteziye fentanil ekleyerek pretermelerde cerrahiye endokrin cevabın ve postoperatif komplikasyonların azaltılabildiğini göstermiştir (15). Lokal anestetik ajanlarla epidural blokaj özellikle cerrahi strese metabolik cevabı değiştirir (16). Epidural blokaj postoperatif 24 saatte yetişkinde tüm vücut protein sentezini etkilemeden protein yıkımını anlamlı olarak azaltır. Bupivakainli epidural blokajın cerrahi işlem yapılmadığında protein, karbonhidrat, lipit metabolizmasına etkisi

yoktur (17). Epidural blokaj metabolizmayı direkt etkilemekten ziyade postoperatif cevabı değiştirmektedir (18).

2.1.4 Operatif stres:

Cerrahi travma / stres derecesi cerrahiye inflamatuvar ve metabolik cevabın boyutunu etkileyen faktörlerden biridir. Cuthbertson: travmalı hastalarda öncelikle erken dönemde hipermetabolizma sonucu protein ve yağ tüketen, vücut sıvı ve elektrolitlerini koruyan karakteristik cevabın oluştuğunu göstermiştir.

Travmanın şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun bilinmesi metabolik ve beslenme desteğinin belirlenmesinde önemlidir. Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur. Serbest yağ asitleri travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar. (19-20)

Cerrahi stres ve travmalar protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein yıkımı ile seyreder. Protein malnütrisyonu inflamatuvar cevabı bozarak enfeksiyona karşı savunmayı etkiler. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlelerinde oluşan kayıpları engellemektir.

2.1.5.. Cerrahi yöntem:

Yapılan cerrahinin büyüklüğü, kullanılan yöntem, ameliyat süresi, eksize edilen dokuları yerleşim yeri ve hacmi, dokulara uygulanan kompresyon cerrahi sonrası değişiklikleri belirleyen faktörlerdendir. Bu değişiklikleri en az düzeye indirebilmek amacıyla minimal invazif cerrahi uygulamaları giderek daha yoğun uygulama alanı bulmaktadır. CO2 veya diğer gazlarla abdominal kaviteye

insuflasyon travmaya cevabı etkilemektedir. CO2 pnömoperitoneumuna eşlik eden metabolik değişiklikleri tanımlamak önemlidir. CO2 insuflasyonu, cerrahiye metabolik cevabı etkileyen hem lokal hem sistemik cevaba sebep olabilir. Kolesistektomi örneğinde gösterildiği gibi minimal invazif cerrahi yapıldığında cerrahiye metabolik cevap daha az görülmektedir (21). Carli ve ark. (22) laparoskopik yapılan segmental kolektomide de benzer bulguları tespit etmişlerdir. Laparoskopik histerektomi açık cerrahiye göre daha az ve daha kısa süreli IL6 ve CRP yüksekliğine sebep olmuştur. Dolayısıyla daha az doku travması ve daha az inflamatuvar cevap oluşturmuştur. Açık cerrahiye göre laparoskopi sonrası mezotelyal hücrelerden daha az sitokin sentezi gerçekleşmiştir (23). İntraoperatif termoregülasyon metabolik cevabın ana belirleyicilerinden biridir. Termoregülasyondaki değişiklikler postoperatif metabolik cevabın tespitinde de önemli rol oynar. Termoregülasyon anestetik ilaçların etkileri, açılan vücut boşlukları ve normal düzenleyici kontrol mekanizmalarının çoğunun kaybına bağlı olarak intraoperatif değişir. Yenidoğan, çocuk ve yetişkinlerin termoregülasyonundaki anatomik ve fizyolojik farklılıklar, postoperatif metabolik cevabın farklı paternlerinden kısmen sorumludur. Travma ve sepsis gibi majör stres durumlarında vücudun travma ve cerrahi girişime nasıl yanıt verdiğinin anlaşılması, değişen metabolik gereksinimlerin bilinmesi, kritik bir hastalık esnasında sağkalım için metabolik değişimlerin önceliğinin anlaşılması, cerrahi sonrası hızlı iyileşmenin anahtarı olan katabolik yanıtı azaltma yoluna gidilmesi sureti ile hastanın mümkün olan en kısa sürede, en az kayıpla dengeli metabolizmaya dönmesi için önerilmektedir. Travma sonrası metabolik cevaba etkili olabilen tedaviler hakkında bilgi edinilmelidir.

2.2. Cerrahiye Metabolik Yanıt

Cerrahinin metabolik cevap ve mortalite ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Vücut travmaya taşikardi, oksijen kullanımında artış, solunum hızında artma, yüksek vücut sıcaklığı ve negatif nitrojen dengesi yani katabolizma ile karakterize bir yanıt vermektedir. Cerrahi şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Enerji tüketimindeki artıştan ilk başta sempatik sinir sistemi ve katekolaminler sorumludur. Enerji tüketiminin büyük kısmı endotoksin ve sitokinler

yüzünden bozulan membran potansiyellerindeki bozulmanın telafisi için harcanmaktadır. Total vücut enerji tüketiminin %40'ının bu nedenle iyon pompaları ve transport işlemlerinde kullanıldığı düşünülmektedir. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun bilinmesi seçilecek metabolik ve nutrisyonel desteğin belirlenmesinde önemlidir (24). Artmış anyon açığıyla başta yaşlı hastalarda olmak üzere metabolik cevabın şiddeti ve mortalitenin öngörülebileceği vurgulanmıştır (25). Kilo kaybı olan ve cerrahi girişim yapılan hastalarda yeterli beslenme kritik önem taşır. Beslenme desteği sadece sağkalım için değil postoperatif iyileşme süresini kısaltmak ve komplikasyonları azaltmak için gereklidir. Çünkü bu hastalar çoğu kez mevcut hastalıklarından değil, yetersiz beslenmeye bağlı gelişen sekonder komplikasyonlar nedeniyle ölmektedirler.

Açlık durumunda glukagon ve epinefrin cAMP yolu ile glikojenolizi uyarırken kortizol ve glukagon glukoneogenezi uyarırlar. İlk 24 saat açlığı takiben, karaciğer ve böbrek glikojen depoları tükeneneceği için dokuların glikoz ihtiyacı protein yıkımı ve glukoneogenezele sağlanmaya çalışılır. Açlığın ilk 5 günü boyunca 75 gr/gün'e varan protein yıkımı olur. Beşinci günden sonra ise stres hormon cevabı gerilediği için protein yıkımı 15-20 gr/gün seviyelerine düşer .

Bu metabolik değişiklikler şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda da karakteristiktir. Ancak bazen böyle bir tablo olmasına rağmen septik neden genellikle teşhis edilemez. Bu genel inflamatuvar süreci tanımlamak için Göğüs Hastalıkları Amerikan Koleji ve Yoğun Bakım Tıp Derneği Konsensus toplantısında SIRS (Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu) terimi önerilmiştir. Birçok araştırmacı da tüm katabolik durumlar için uygulanabilen son bir ortak yol önermişlerdir. İnfeksiyöz ya da non-infeksiyöz durumlarda benzer metabolik yanıt oluştuğu için hangisinin metabolik yanıtın nedeni olduğu bilinmemektedir. Cerrahi travma yetişkinlerde, enerji metabolizmasını anlamlı olarak etkilemektedir, travma sonrası metabolik hızda yaklaşık %20-25 artış ve aynı zamanda metabolik cevabın boyutunun travma derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Metabolizmadaki değişiklikler vücudun iç ısısı (core) ve kalp hızındaki değişikliklerle ilişkilidir. Postoperatif dönemde enerji metabolizmasındaki artış çoğu

güncel çalışma ile doğrulanmıştır. Metabolizmanın %15-30 oranında arttığı gösterilmiştir. Peroperatif ve postoperatif yönetimde yapılacak değişimler postoperatif cevabı değiştirebilir. Yenidoğan, çocuk ve yetişkinler arasında enerjimetabolizmasında olabilen postoperatif değişiklikler, termoregülasyon, sıvı ve enerji gereksinimleri farklılık gösterir (26). İnsanların travmaya metabolik yanıtı 3 faz halinde tanımlanmıştır:

1) Cezir-Ebb fazı veya erken şok fazındaki azalmış metabolik hız,

2) Met-Flow fazı veya katabolik faz,

3) Anabolik faz (travmaya karşı metabolik cevap durdurulduğunda kaybedilen doku, tekrar sentez edilerek yerine konabilirse) (27).

Ebb fazı travmadan sonraki ilk saatlerde (24-48 saat) oluşur. Vücudun normal doku perfüzyonunu yeniden düzenleme ve homeostazı koruma çabalarıyla karakterizedir. Bu fazda total vücut enerjisinde azalma ve üriner nitrojen kaybı olur. Katekolamin ve kortizol gibi endokrin hormonlarda erken yükselme görülür. Genellikle azalmış efektif dolaşım hacmine bağlı hemodinamik bozukluklar (hipotansiyon) görülür.

Flow fazı, bir 'Hep ya da hiç' reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Bunun anlamı substrat akışı 'Vur ya da kaç' reaksiyonuna yetecek düzeyde olmalıdır. Böylece kanama, enfeksiyon gibi durumlar önlenmeye çalışılır. Bu cevap kısa vadede sağkalım için gerekli olmasına rağmen uzun sürer veya aşırı şiddetli bir cevap oluşursa vücut hasarının başlamasına neden olur (2.-7. gün). Uzun süren bu cevap sonucunda kas, yağ dokusu, deri ve diğer dokular yıkıma uğrar. Bu nedenle kritik hastalara günümüz yaklaşımında strese karşı cevabı ve bu cevabın ne şekilde modifiye edilerek hastaların tedavi edileceğini anlamamız gerekir. Flow fazı birçok minör yaralanma hariç, başlangıçtaki travmaya ve volüm replasmanına kompanse edici yanıt sağlayan erken dönem katabolizmasıdır. Bu fazda metabolik cevap, doku hasar onarımını ve kritik organ fonksiyonlarını korumak için doğrudan enerji ve protein substratlarının sağlanması ile ilgilidir.

Bunlar arasında vücut oksijen tüketimi ve metabolik hızın artması sayılabilir. Erken katabolik safhada enerji üretim ve tüketiminin artmasından en çok katekolaminler (adrenalin) sorumludur .

Cerrahi, metabolizmayı ve substrat kullanımını etkilemektedir. Postoperatif insülin direncine bağlı olarak glikoz kullanımı azalır, katekolamin artışıyla trigliserid yıkımı ve serbest yağ asitlerinin salınımı artar (28). Lipid kullanımındaki artış glikoz yönetimini etkilemez (29); fakat rölatif insülin direnci preoperatif glikoz yüklemesi yapılarak azaltılabilir (30). Hipergliseminin derecesi postoperatif sonucu ve morbiditeyi anlamlı olarak etkiler (31).

Strese karşı metabolik cevap glukagon, katekolaminler ve kortikosteroidler gibi katabolik hormonlarla ve insülin direnci ile yönlendirilir. Sitokinler, oksijen radikalleri ve diğer lokal mediatörler de bu işte rol alır.

Bunların anabolik ve katabolik etkileri vardır. Katabolik etkiler genellikle kas, yağ ve deri gibi periferik dokularda gelişir. Bu durum yara iyileşmesi için gerekli cevabı oluşturmada kullanılır. Aminoasitler; önemi fazla olan akut faz proteinlerinin sentezi dışında, yara iyileşmesi ve hastalıktan başarılı bir şekilde iyileşmede de önemli rol alırlar. Bu aminoasitler hem protein sentezi için gerekli olanlar hem de spesifik fakat esansiyel olmayan glutamin, alanin ve hatta arginin gibi aminoasitlerdir . Anabolik faz flow fazının geç dönemidir.

Anabolik fazın erken döneminde vücudun katabolik durumdan anabolik duruma geçmesi yaralanmanın şiddetine bağlıdır. Bu dönüş komplike olmayan elektif cerrahi sonrası 3-8 günde olmaktadır. Ciddi travma ve sepsis sonrası ise haftalar sürer. Bu dönüş durumu kortikoid çekilme fazı olarak bilinir ve net nitrojen atılımının azalması ve uygun potasyum-nitrojen dengesiyle karakterizedir.

Klinik olarak da bu dönem diürezin ve oral alım isteğinin başlamasıyla aynı zamana ilerleyici artışını sağlar. Pozitif nitrojen dengesinin maksimum olarak 4 gr/güne ulaşması, protein sentezinin yaklaşık 25 gr/gün ve vücut kütle artışının 100 gr/güne ulaşmasıyla sonuçlanır.

Geç anabolik faz iyileşme döneminin son dönemi olup travmaya karşı metabolik cevap durdurulduğunda vücut protein ve yağ depolarının yerine konulması ile adipoz deponun aşamalı restorasyonu ve pozitif nitrojen dengesinin normale dönmesiyle karakterizedir. Ciddi yaralanma sonrası birkaç haftadan birkaç aya uzayabilir.

2.2.1. Lipit Metabolizması

Serbest yağ asitleri travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar. Artmış glukoneogenez için gerekli olan enerji ya laktattan ya da karaciğerde aminoasitlerden sağlanır. Erken dönemde artan ACTH, kortizol, katekolamin, glukagon, büyüme hormonu, sempatik aktivite ve azalan insülin seviyesi sonucu lipoliz hızlanmaktadır. Yağ oksidasyonu ile ortaya çıkan enerji karaciğer hücreleri için en önemli enerji kaynağıdır. Glikoz, sadece kısmi olarak oksidasyona uğradığı ve glukoneogenez için gerekli olan enerjinin %80-90'ı yağ oksidasyonundan ortaya çıktığı için hastanın solunum katsayısı 0,8-1 arasındadır.

Vücut lipit depoları dayanıklı ve büyük miktarlardadır. Etiyolojiye bağlı olmaksızın kritik hastalarda verilen-beklenen metabolik cevaplar içinde her ne kadar artmış hızda lipoliz beklenen bir durum ise de lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitleri miktarı enerji ihtiyacının üstüne çıkabilir. Hastaya okside edebileceğinden daha yüksek dozda glikoz verilirse karaciğer yağlanması daha fazla olur. Septik, diyabetik, obez hastalarda bu fenomen daha sıktır. Tek başına açlığa göre açlık ve hastalığın birlikte olduğu durumlarda hepatik ketogenez yüksek insülin düzeyleri nedeniyle daha az uyarılır. Bu sayede glikoz periferde yaralı dokularda enerji kaynağı olarak kullanılır .

Aynı zamanda travma ve sepsiste artan proinflamatuvar sitokinlerin (TNF α) etkisi ile yağ ve kas dokularındaki lipoprotein lipaz aktivitesi azalır. Ebb fazı sırasında lipoliz ile plazma yağ asiti ve gliserol düzeyleri artmaktadır. Flow fazında da lipoliz devam eder ve artan serbest yağ asitleri glikolizi inhibe eder. Glukagon ve hücre içi yağ asitlerinin artmasının etkisiyle yağ asiti sentezi baskılanmaktadır. Buna

karşın şiddetli travma, hemorajik şok ve sepsiste inhibisyon yeterli olmaz. Uzamış açlıkta görülenin tersine glikoliz ve proteoliz devam eder. Travma sonrasında ketogenez hızı yaralanmanın ciddiyeti ile ters orantılıdır. Major travma şok ve sepsiste insülin artışı ve serbest yağ asiti kullanımının artışı nedeniyle ketogenez azalır. Minör travmada ise ketogenez artar fakat bu artış açlık ketozu seviyesine ulaşmaz .

2.2.2. Protein ve Aminoasit Metabolizması

Metabolizması Cerrahi stres, protein katabolizmasındaki artış (32) ve negatif nitrojen dengesi (33) artmış protein turnover (34,35) ile karakterize tüm vücut protein metabolizmasında değişikliğe neden olur. Protein katabolizması ve sentezindeki net değişiklikler hasarın süresi ve seviyesiyle bağlantılıdır. Hasar sonrası travmaya metabolik cevapta özellikle glukokortikoidlerin etkisiyle sistemik proteoliz başlar, katabolizma artar ve üriner nitrojen atılımı 30 gr/gün'e kadar yükselir. Bu vücut kütlelerinde ortalama %1,5 kadar günlük kayıp anlamına gelir (36). Travmaya maruz kalan hiçbir besin almayan bir birey bu hesaba göre 10 gün sonunda vücut kütlelerinin %15'ini kaybedecek demektir. Bu yüzden aminoasitler uzun dönemli yakıt rezervi olarak görülemezler ve aşırı protein kayıpları da yaşam ile bağdaşmamaktadır .

Posttravmatik protein katabolizması sonrası glukoneogenez ile akut faz proteinleri, albümin, fibrinojen, glukoproteinler, kompleman faktörleri ve benzeri moleküllerin sentezi için aminoasit sağlanır (37,38). Radyoizotop ile işaretli aminoasitler ile yapılan çalışmalarda ve protein analizlerinde karaciğer ve böbrek gibi organların dokuları korunurken özellikle iskelet kaslarının bu amaçla kullanıldığı anlaşılmıştır

Elektif operasyonlar ve minör travmalar düşük protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein katabolizması ile seyredir. Lattermann ve ark. (39) kolektomi yapılan hastalarda postoperatif ilk iki saatte protein sentezinde azalma ve aminoasit oksidasyonunda artışla giden katabolizmayı göstermişlerdir. Başka bir çalışmada

Carli ve ark. (40) intraoperatif dönemde ve postoperatif ilk 2 saatte azalmış protein katabolizmasına işaret etmişlerdir. İdrar nitrojen seviyesinde artış ve negatif nitrojen dengesi injuri sonrası erken dönemde tespit edilebilir ve 7. günde pik yapar. Protein katabolizması 3 ile 7 haftaya kadar sebat ederek uzayabilir .

Genç erkekler daha fazla nitrojen kaybederken, yaşlı ve kadınlarda bu kayıp daha az olmaktadır. Hastanın önceki fiziksel durumu yaş ve cinsiyet gibi faktörler proteolizisin derecesini etkiler. Kortizol artışı, insülin direnci, hipoksi ve asidoz kas hücrelerinde erken dönemde erken proteolize neden olur. Protein katabolizması iskelet kasının yıkımıyla gerçekleşir . Kas yıkımı ile ortaya çıkan aminoasitler kritik hastalıkta protein sentezi için tekrar kullanılamazlar. Bu nedenle negatif nitrojen dengesi oluşur . Protein metabolizmasındaki artışı flow fazındaki artış takip eder. Protein metabolizmasındaki artış oksijen kullanımı ve kalp hızındaki değişikliklerle paralellik gösterir. Güncel izotop çalışmaları cerrahi sonrası protein metabolizmasındaki değişikliklerin anlaşılmasını sağlamaktadır . Flow fazında kas katabolizması beslenme desteği ile azaltılabilir. Protein sentezi stimüle edilebilir fakat kas katabolizmasının tam olarak süpresyonu mümkün değildir. Net kas protein kazanımı ancak yeterli egzersiz ve nütrisyon desteği verildiği takdirde hastalığın anabolik döneminde elde edilebilir. Bu dönemde protein turnoveri yavaş yavaş azalır. Protein kazanımı protein sentezinin artmasından çok yıkımının azalmasına bağlıdır. Travma sonrası glutamin ve alaninin bağırsaklardan emilimi ve çizgili kas hücrelerinden kana salınımı artmaktadır .

2.2.3. Karbohidrat Metabolizması

Açlık sırasında protein depoları kullanılarak glikoz üretimi gerçekleştirilir. Bu dönemdeki proteoliz temel olarak iskelet kaslarında gerçekleşse bile solid organlarda da protein yıkımı görülür. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlelerinde oluşan kayıpları engellemektir. Fazla glikoz verilmesi durumunda aşırı karbondioksit üretimi gerçekleşeceğinden, pulmoner fonksiyonu suboptimal olan hastalarda zararlı etkiler ortaya çıkabilir. Açlık sırasında glikoz verilmesi glukoneogenez için protein yıkımını azaltır fakat travma ve sepsiste bu azalma gereksinimi karşılamak için yeterli

değildir. Bu durum, stres hallerinde protein yıkımında etkili başka hormonal ve proinflatuar faktörlerin olduğunu ve bu durumda bir miktar kas yıkımının kaçınılmaz olduğunu açıklamaktadır. Artmış stres durumlarında insülin verilmesi kas dokusunda protein yıkımını azaltır. Bu etkinin kaslarda protein sentezini artırarak ve hepatositlerde protein yıkımını engelleyerek olduğu anlaşılmıştır. Açlık çeken insanlara verilen intravenöz früktozun nitrojen koruması yaptığı bilirse de früktozun insanda hasar durumundaki etkileri kanıtlanmayı beklemektedir .

Kritik hastalık sırasında vücudun travmatik uyarılara verdiği yanıtlar arasında önemli olanlardan birisi, mitokondrial solunumun mümkün olmadığı (tam olarak olmadığı) organ ve hücrelere yeterli substrat sağlamaktır. Lökositler, makrofajlar ve tehlike altındaki organlar mitokondrial solunum yapamazlar. Bu nedenle endojen glikoz üretiminin travmalı hastalarda çok artması gerekir (kontrol değerine göre %150 artar). Bu bağlamda glikoz vazgeçilmez bir substrattır çünkü glikoliz sırasında belli bir dönemde oksijen gereksinimi yoktur ve bu sırada enerji sağlanması devam eder.

Glikoz bu özelliği ile hipoksik ve inflamatuvar hücrelerde dokularda kullanılabilir. İyileşmekte olan yaralarda da (mitokondriaların henüz gelişmediği) glikoz önemlidir. Çünkü buralarda kapillerler henüz gelişmediği için “yağ” buraya ulaşamaz ve enerji kaynağı olarak kullanılamaz. Bu nedenle immün hücreler, fibroblastlar ve granülasyon dokusu ile beyin dokusu esas olarak glikoz kullanır. Dahası, glikozun metaboliti olan piruvat-NH₂ gruplarını içine alabilir ve böylece karaciğere alanin olarak transfer olabilir .

Yaralanma ve doku hasarının ciddiyeti ile travmadan sonra görülen hiperglisemi paralellik gösterir. Erken dönemdeki Ebb fazında başta hepatik olmak üzere glikojen deposu sadece 12-24 saat süre ile kullanılır. Septik hastalarda %50-60 arasında, yanık hastalarında %50-100 arasında splanknik glikoz üretiminde net artış tespit edilmiştir . Kritik hastalarda daha da kısa süre içinde tükenir. Travmanın geç döneminde flow fazında ise amino asit, laktat, piruvat ve gliserol hepatik ve renal glukoneogenez için kullanılır. Artmış endojen glikoz sentezi kritik hastalıklarda görülür. Bu durum ekzojen glikoz ve insülin vererek tam olarak inhibe edilmez.

Açlıkta yaşanan metabolik olayın tersine glukoneogenez inhibe edilmez (41). Glukoneogenez stres hormonları ve sitokinler tarafından yönlendirilen zorunlu bir işlemdir. Travmadan sonra ilk metabolik değişiklik glukoneogenezdir. Artmış glikoz sentezi kritik koşullarda insan hayatının devamı için şarttır ve önemlidir.

Hepatik glukoneogenez, nöronlar, eritrositler ve yara dokusunda bulunan hücreler gibi insüline ihtiyaç duymadan glikozu kullanabilen hücreler için enerji sağlar. Posttravmatik insülin direnci en çok iskelet kasında belirgindir. Gelişen hiperglisemi aynı zamanda ozmotik etkisi ile efektif dolaşım hacminin korunmasına yardımcı olur .

Kantitatif olarak laktat, glukoneogenez için en önemli prekürsördür. Laktat anaerobik glikoz metabolizmasının sonucudur ve glikoz karbonlarını, karaciğerle periferik dokular arasında sirküle eder (Cori siklusu). Normal koşullarda 150 gram olan laktat metabolizma kapasitesi stres koşullarında büyük miktarlarda yükselir. Bu siklusda total enerji kaybı 4 ATP molekülüdür. Benzer bir şekilde alaninden de glikoz sentezlenir. Alanin esas olarak kaslarda laktat ve amino gruplarından oluşur; bu şekilde aminoasit metabolizmasından oluşan atık nitrojenin kana verilmesi ve karaciğerde glikoz üretiminin sağlanması ile mümkündür. Adipoz doku yıkımından (lipoliz) ortaya çıkan gliserolden de glikoz sentezlenebilir .

2.3. Cerrahiye endokrin yanıt

Organizmada cerrahi, travma gibi bir durumun gelişmesi endokrin, immunolojik ve metabolik değişikliklere neden olur.

2.3.1. Hipotalamus

Hipotalamus paraventricüler nükleusundan salgılanan CRH hipotalamik-hipofizar portal ven sistemi ile ön hipofize ulaşarak buradaki kromofob hücrelerden, daha büyük bir molekül proopiomelanokortinin bir fragman olarak, ACTH salınımını uyarır. ACTH da adrenal korteksin zona fasikülata tabakasından kortizol salınımını uyarır.

Hipotalamik-pituiter-adrenal pek çok hormon, travma ve strese karşı oluşan fizyolojik cevabı etkilemektedir. Bu hormonlardan Adrenokortikotropik hormon(ACTH) anterior hipofizden sentez edilir ve salınır. ACTH salınımı sirkadion sinyallerle düzenlenir ve geceleri salınımı artar. Bu patern, travmatik hastalarda dramatik olarak değişmektedir. Pek çok travmada, ACTH ve CRH salınımı artmaktadır. Adrenal bezin zona fasikulatasında ACTH glukokortikoit salınımını artırmaktadır.

2.3.2.Adrenal

Katekolaminler: Ciddi travmalar sonucu oluşan hipermetabolik durum adrenarjik sistemi aktive eder. Epinefrin ve norepinefrin düzeyi, travma sonrası plazmada 2-3 kat artmaktadır. Karaciğerde glukoneogenesis, glukogeneolisis, lipoliz ve ketogenesisi destekler. Ayrıca insülin salınımını azaltır. Glukagon sekresyonunu arttırır. Periferik olarak adrenal yağ dokusunda lipolizi arttırır ve kas dokusunda insülin direncini destekler. Katekolaminler tiroid ve paratiroid hormonlarını arttırır. Aldesteronu inhibe eder. Aldesteron;Mineralokortikoitler adrenal bezin zona glemülüza tabakasında sentez ve depo edilir. ACTH en büyük stimülandır. Aldesteronun ana görevi nefronların distal tübülüslerinde sodyumu muhafaza etmek ve potasyumu atmaktır.

Renin Anjiotensin: Renin esas olarak renal jukstaglomerüler apparatusun içerisinde sentezlenir ve depolanır. Renin ilk protein olarak inaktif formdadır. Renin salınımı ve aktivasyonu ACTH, ADH, glukagon, prostoglandinler, potasyum, magnezyum ve kalsiyum aracılığıyla oluşur.Jukstaglomerüler hücreler kan basıncındaki düşüğe karşı renin salgılanmasını arttırarak cevap veren baroreseptörlerdir.

Anjiotensinojen esas olarak karaciğerde sentezlenen fakat böbrekte tespit edilebilen bir proteindir. Renin böbrekte anjiotensinojenin anjiotensin- I' e dönüşümünü katalizler. Anjiotensin-I akciğerde endotel yüzeyinde anjiotensin dönüştürücü enzimle anjiotensin-II'ye döner.

Anjiotensin kuvvetli bir vazokonstriktördür ve ayrıca ADH ve aldosteron sentezlerini uyarır. Ayrıca kalp hızını ve kontraktilitesini hızlandırır, adrenal medulladan epinefrin salınımını uyarır, CRF salınımını artırır ve sempatik sinir sistemini aktive eder.

Glukojenolisis ve glukoneogenesisse neden olur. Renin anjiotensin sistemi yaralanmaya cevaba hacim hemostazını sağlayarak katılır.

Kortizol ve Glukokortikoidler

Kortizol insanlardaki major glukokortikoiddir ve yaşam için gereklidir. Travmayı takiben, sistemik stresin tipine bağlı olarak kortizol artmaktadır. Yanıkta kortizol seviyesi 4 haftaya kadar artmaktayken yumuşak doku travması ve hemorajide artış daha kısa sürede olmaktadır.(41).

Metabolik olarak kortizol, glukagon ve epinefrini arttırarak hiperglisemiye tetiklemektedir. Karaciğerde kortizol glukoneogenezin enzimatik aktivitelerini arttırmaktadır. Ancak kas ve yağ dokusunda insulin direncini arttırmaktadır. İskelet kasında, kortizol protein yıkımını arttırmakta ve laktat salınımına yol açmaktadır. Travma sonucunda kortizol yağ dokusundan serbest yağ asidi, trigliserit ve gliserol salınımını arttırmaktadır. Glukokortikoidler, etkili immüsupresif ajanlardır. Glukokortikoidlere bağlı immünolojik değişimler timik involusyon, T-Killer ve doğal öldürücü hücrelerde, T- Lenfosit blastogenesisde, karışık lenfosit cevabında, graft versus host reaksiyonunda, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarında, azalma şeklindedir. Glukokortikoid uygulaması ardından, monositler intraselüler öldürme kapasitesini kaybetmekte ancak kemotaktik ve fagositik özelliklerini korumaktadır. Glukokortikoidler nötrofillerde, intraselüler süperoksit reaksiyonu ve kemotaksisi inhibe etmekte ancak apoptosis sinyal mekanizmasını normale getirmektedir. Nötrofil fagositoz fonksiyonu aynı kalmaktadır. (42).

2.3.3. Tiroid.

Tirotropin Salgılatan Hormon (TRH) ve Tiroid Uyarıcı Hormon(TSH):Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ön hipofizden tiroit uyarıcı hormonun sentezi, depolanması ve salınımlarında ana uyarıcı olarak etki eder. TSH tiroid bezinden tiroksin(T4) yapımını uyarır. T4 periferik dokularda triiodotironine(T3) çevrilir. Dolaşımdaki T4 ve T3 ün serbest şekilleri negative geri dönüşüm ile TRH'ın hipotalamustan ve TSH'ın hipofizden salgılanmasını inhibe eder. TRH ve östrojen hipofizden TSH salgılanmasını uyarır ve T3, T4, kortikosteroidler, büyüme hormonu, somatostatin açlık salınımını inhibe eder.

Tiroid hormonları normal düzeyin üzerine çıkınca, hücresel fonksiyonlar ve metabolizma üzerinde çeşitli etkileri olur. Yaralanmayı takiben sıklıkla T3 düzeyi azalsa da, kompanse edici TSH salınımı olmaz. Büyük yaralanmayı takiben, T3 ve dolaşımdaki TSH düzeylerinde azalma gözlenir ve periferik T4'ün T3'e dönüşümü bozulmuştur. T4' ün biyolojik olarak inaktif tersT3(rT3) dönüşümü artar. rT3 artması sonucu TSH salgılanması azalır. Sonuç olarak stress tiroit hormon seviyesini azaltır. Artmış rT3 buna karşılık azalmış T4 ve T3 akut yaralanma ve travmanın karakteristik özelliğidir, ötiroid hasta sendromu olarak adlandırılır.

Yaralanma sonrası total T4 seviyeleri azalsa bile serbest T4 konsantrasyonları sabit kalır. Şiddetli yaralanmış veya kritik hastalıklı hastalarda azalmış serbest T4 konsantrasyonu yüksek mortalitenin habercisidir.(43).

2.3.4. Gonadal hormonlar

Gonadotropinler ve Seks Hormonları: Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon(LHRH) hipotalamustan salgılanır ve ön hipofizden folikül stimüle edici hormon(FSH) ve Luteinize edici hormon(LH) salgılanmasını uyarır. Stres ve şiddetli hastalıklardan sonra LH veFSH salgılanması baskılanır. LH ve FSH'taki azalma sonuçta östrojen ve androjen salgılanmasını azaltır. Bu CRH'ın LH ve FSH salınımına inhibitör etkisine bağlanır, cerrahi stres ve diğer yaralanmalar sonrası gözlenen menstrüel bozukluklar ve libido azalmasından sorumludur. Östrojen

hücrel immunitiyi, naturel killer hücre aktivitesini ve nötrofil fonksiyonunu inhihe ederler, fakat antikora bağıli immüniteyi uyarırlar. Androjenler asıl olarak immünosupresiflerdir. (44).

2.3.5. Endojen Opioidler

Endojen Opioidler: Büyük operasyonlar yada hastanın yaralanmasından sonra artmış endojen opioid düzeyleri ölçülebilir. Beta-endorfinlerin ağrı algılanmasını azaltıcı rolü vardır ve serotonin ilişkili yol ile hipotansyon oluşturabilirler. Bazı immün hücreler endorfinler salgılayarak yaralayıcıyı uyarırlara karşı lokal duyu nöronlarının cevabını hafifleterek antinosiseptif rol oynarlar. Ayrıca endorfinler immün sistemi naturel killer cell sitotoksitesini ve T-cell blastogenesisini arttırarak etkilerler. IL-1 hipofizden proopiomelanocortin(POMC) salınımını aktive eder.

2.3.6. Vazopressin: Vazopressin yada Antidiüretik hormon(ADH) ön hipotalamusta yapılıp, arka hipofize depolanmak için taşınır. ADH salınımı için esas uyarı artmış plazma osmalitesidir, bu durum sodyuma hassas osmoreseptörlerle tespit edilir. ADH salınımı için karaciğer ve portal dolaşımında ekstra serebral osmoreseptörler vardır.

ADH böbrek distal tübulus ve toplayıcı kanallardan su emilimini arttırır. Artmış ADH salınımı travma, kanama, açık kalp cerrahisi ve diğere büyük ameliyatların özelliğidir. Bu artış bir hafta süre ile devam eder.(45).

2.3.7. İnsulin

İnsülin: Travma sonrası salınan hormonlar ve inflamatuvar mediatörler insülin salınımını inhihe eder. Bu nedenle, travma sonrası insülin resistansı sonrası hiperglisemi korunmaktadır. Sağlıklı insanda insülin hepatik glikoneogenezi, glikolizi, hücelere glukoz transportunu, yağ dokusu lipogenesisi ve protein sentezini arttırarak anabolik etki yapar.

Travmatik hastada insülin salınımı iki fazda gerçekleşir. 1.fazda travma sonrası ilk saatlerde insülin salınımı azalır. 2.fazda normal veya yüksek düzeyde insülin salınır. Ancak periferik direnç mevcuttur. (46).

2.3.8. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri karaciğerde hepatositler tarafından doku travması, infeksiyon veya inflamasyon durumlarına karşı yapılan non spesifik biyokimyasal markerlardır. IL-6 kompleman proteinlerinin ve koagulasyon proteinlerinin öncüsüdür. Klinik olarak C- reaktif protein (CRP) travma cevabını ölçmede kullanılmaktadır.

Sitokinler inflamatuvar cevabın en potent mediatörleridir. Sitokinler lokal olarak görev yapıyor olarak gözüksede mikroorganizmaları yok etmekte ve yara iyileşmesinde görevleri mevcuttur. Ancak sitokinlerin aşırı üretimi hemodinamik dengesizliğe ve metabolik bozukluğa yol açmaktadır. Eğer kontrol edilemezlerse ölüme neden olabilmektedirler. Antiinflamatuvar sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin etkisini geriye çevirmektedir.

Isı Şok Proteinleri(HSP):Hipoksi, travma, ağır metaller, lokal travma ve hemoraji intraselüler ısı şok proteinlerinin yapımını arttırır. HSP hücreleri travmatik stresten korumaktadır. Klasik örneği steroid moleküllerinin transportunu sağlamasıdır.

Reaktif oksijen Molekülleri: Reaktif oksijen molekülleri kısa süreli gözle görünmez moleküllerdir. Ansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu ile doku yaralanmasına yol açmaktadırlar.

Oksijen radikalleri, anaerobik glukoz oksidasyonu sonucu oluşmaktadır.

Süperoksit anyon hidrojen peroksit ve hidroksi radikallerinin metabolizması sonucu oluşmaktadır. Aktive lökositler reaktif oksijen metabolitlerinin potent

oluşturucusudur. Hücreler oksijen metabolitlerini kendileri üretse de glutatyon ve katalazlarla zararlarından korunmaktadır.

Eikazanoitler: Eikazanoitler prostoglandin, trombaksan, lokotrien, hidroperoksidaz tetraenoik asit (HETE) ve lipoksin olarak gruplara ayrılmaktadır. Lenfosit dışında tüm nukleuslu hücrelerden salınmaktadır. Eikazanoitler, siklooksijenaz yada lipoksijenaz yoluna sapar. Siklooksijenaz yolunda prostoglandin ve trombaksan oluşurken lipooksijenaz yolunda HETE oluşmaktadır.

Eikazanoitler hücrelerde depo edilmez onun yerine hipoksik travma direkt doku travması, endotoksin, norepinefrin, ADH, anjiotensin-II bradikinin, serotonin, asetilkolin, histamin tarafından stimüle edilir.

Eikazanoitlerin metabolik etkileri mevcuttur. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder, ayrıca prostaglandin E2 (PGE2) hormona duyarlı lipolizi inhibe etmektedir.

Yağ Asiti Metabolitleri: Travmaya cevapta yağ asiti metabolizması potansiyel rol oynamaktadır. Primer yağ asiti kaynağı omega-6 yağ asitidir. Omega-6 yağ asiti travmada önemli rolleri bulunan lokotrien, prostoglandin ve platelet aktive faktör'ün öncül maddesidir.

Kallikrein-Kinin Sistemi: Bradikin serinproteaz kallikrein tarafından kininojenin parçalanması ile oluşmaktadır. Kallikrein prekallikreinden hegamane faktör, tripsin, plasmin, faktörXI kaolin ve kollajen tarafından aktive edilerek oluşmaktadır. Kininler kapiller geçirgenliği artırır, ödem ve ağrıya yol açar, glukoneogenezi inhibe eder, bronkokonstriksiyonu artırır. Renal vazodilatasyonu artırır, renin- anjiotensin sistemini aktive eder.

Hipoksik ve iskemik travmalarda bradikinin salınır. Hemoraji, sepsis, endotoksemi, doku travması sonu artmış kallikrein aktivitesi ve bradikinin seviyesi bulunmuştur. Seviyedeki artış mortalite ile ilgilidir.

Serotonin: Bir nörotransmitter olan serotonin barsak ve trombositlerin kromaffin hücrelerinden salınır ve triptofan derivativesidir. Serotonin, vazokonstriksiyon, bronkokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna yol açar. Myokardiyal kronotrop ve inotropdur.

Histamin: Histamin histidin derivativesidir ve nöron, deri, gastrik mukaza, mast hücresi, bazofil ve trombositlerde depo edilmektedir. Hemorajide, travmada termal yaralanmalarda, endotoksehide ve şokta artmış histamin seviyeleri mevcuttur.(47,48,49)

2.3.9. Makrofaj inhibitör faktör (MİF)

Ön hipofizde üretilen bir glukokortikoid antogonistidir. Glükokortikoidlerin immünsüpresif etkilerini önler.

MİF ön hipofizden sistemik olarak ve inflamasyon bölgesindeki T lenfositlerden salgılanabilir.

MİF gram negatif ve gram pozitif septik şoku şiddetlendiren bir proinflamatuvar mediyatordur.

Farelerde yapılan endotoksemi deneylerinde anti –MİF verilmesi sağkalımı belirgin olarak arttırmaktadır.

Travma, sepsis, kanser kalp yetmezliği böbrek yetmezliği otouimmün hastalıklar ve beslenme yetersizlikleri gibi bazı durumlar intrinsik hipofiz ve tiroid hastalığı olmaksızın tiroid hormon seviyelerinde değişikliklere yol açar.

Tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin nedeni muhtemelen vücut enerji ve protein depolarının eksikliğini telafi etmeye çalışan ve sitokinleri kullanan daha geniş hormonal düzenlemelerdir.

Stres sırasında yağ depolarının obilize edilmesinde, protein sentezinin artırılmasında GH nin rolü vardır. Bunu hem direkt etki ile hem de kısmen insülin like growth faktör (İGF-1) salınımını arttırarak yapmaktadır.

2.3.9.1. Büyüme hormonu (Growth hormon).GH

Growth Hormon(GH) ve İnsülin Like Growth Faktörler(IGF):Travma boyunca GH protein sentezini arttırır ayrıca yağ depolarının mobilizasyonunu sağlar. GH tarafından oluşturulan protein sentezi, iyileşen hastalarda IGF-1' in(Somatomedin-C) sekonder yoldan salınımına yol açarak selüler proliferasyonu arttırır. Karaciğerde IGF, protein sentezini ve glukoneogenezi arttırır. Yağ dokusunda IGF, glukoz alınımları ve protein sentezini arttırır. Kasta IGF, glukoz alınımları ve protein sentezini arttırır. (50).

2.3.9.2. Prolaktin

Prolaktin: Hipotalamus, ön hipofizden prolaktin salınımı LH/GnRH ve dopamin etkileri ile baskılar. Prolaktin salınımı için uyaranlar CRH, TRH, GHRH, serotonin ve vazoaaktif intestinal polipeptiftir. Yaralanma sonrası erişkinlerde artmış prolaktin seviyeleri bildirilmiştir. Prolaktinin immünostimülatör özellikleri vardır.(51).

2.4 Cerrahiye immun yanıt

Cerrahi travma gibi olayların etkisi ile oluşan strese yanıt, endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikleri içerir. Bu reaksiyonların oluşumunda stres hormonları ve sitokinler rol oynar. Stres ne kadar büyük ise o kadar büyük reaksiyonlara ve sonuçta daha büyük katabolik etkilere sebep olabilecektir. Cuthbertson travmalı hastalarda öncelikle erken dönemde hipermetabolizma sonucu protein ve yağ tüketen, vücut sıvı ve elektrolitlerini koruyan karakteristik cevabın oluştuğunu göstermiştir. Travmanın şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun

bilinmesi metabolik ve beslenme desteğinin belirlenmesinde önemlidir. Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur (52). Serbest yağ asitleri, travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler, travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar. Cerrahi stres ve travmalar protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein yıkımı ile seyredir. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlelerinde oluşan kayıpları engellemektir. Travma ve sepsis gibi majör stres durumlarında cerrahi sonrası hızlı iyileşmenin anahtarı olan katabolik yanıtı azaltma yoluna gidilmesi ve mümkün olan en kısa sürede en az kayıpla dengeli metabolizmaya dönülmesi önemlidir. Bu nedenle bu durumun yönetilmesinde travmaya metabolik yanıtın detaylarının bilinmesi, özümsemesi ve hastalarda uygulamaların buna göre yapılması gereklidir. (53).

Travmaya karşı cevap çeşitli endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikler içerir. Bu değişikliklerin şiddeti, maruz kalınan stresin miktarı ile ilgilidir. Travmaya karşı verilen santral sinir sistemi ve hormonal cevabın aktivasyonunda travmatik dokudan salınan TNF α ve IL 1 gibi mediatörlerin hipotalamus üzerindeki doğrudan etkisi bilinmekle birlikte yeni bir çok çalışma nükleer faktör kappa B'den (NF- κ B) bahsetmektedir. Yoğun katabolik reaksiyonlar genellikle vücuda zarar verir. Kas dokusunun yıkılması ve enerji depolarının azalması ile seyreden katabolik durum iyileşme süresini uzatır. Cerrahi sonrası hızlı iyileşme katabolik yanıtı azaltmak sureti ile negatif metabolik etkilerin ortadan kaldırılması ve hastanın mümkün olan en kısa sürede dengeli metabolizmaya dönmesi ile sağlanır. Bunun için perioperatif bakımda beslenme desteği iyileşme için esastır. (54).

2.4.1. İmmünite

İmmünite, yabancı ve zararlı olan her türlü maddeye (mikroorganizma, protein ve polisakkarit gibi) karşı organizmanın verdiği reaksiyondur.

İmmün yanıt yabancı madde ile karşılaşmada immün sistem hücre ve molekülerinin karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan savunmadır. İmmün yanıtı başlatan yabancı maddeler antijen veya immünojen olabilir. Hastalık yapan mikroorganizmaların çoğu iyi bir antijen yapısındadır.(55).

İmmün yanıt normalde bireyi enfeksiyonlardan ve yabancı maddelerden korur. İmmün sistem hücrelerinin kan, lenf ve dokular arasında dolaşabilme ve gerekli bölgelerde yerleşebilme özellikleri savunmada dinamik bir ağ oluşturur. Antijenin vücuda giriş yeri oluşacak immün yanıtı etkiler.Deri yoluyla alınan antijenler,bu dokudaki makrofajlar (Langerhans hücre)ile tanınır ve lenfatik yoldan bölgesel lenf düğümlerine taşınır ve immün yanıt hem antijenin giriş yerinde hem de ilişkili lenf bezinde başlar.Kan yoluyla giren antijenler dalaktaki makrofajlarla tanınır.Solunum yolu, gastrointestinal kanal mukozasından girenler ise bölgedeki mukoza ilişkili lenfoid doku ile temas eder ve burada gerekli immün yanıt oluşur. İmmün yanıt nerede başlamış olursa olsun kan ve lenf yoluyla diğer bölgelere ulaşmaktadır.(56).

2.4.2. Antijen

Organizmaya girdiklerinde immün yanıt oluşturan ve sonucunda ortaya çıkan antijen ve hücre yüzey molekülleri ile birleşme özelliği gösteren, organizmanın yapısına yabancı olan maddelerdir. Antijenin özgüllüğünü belirleyen ve kendisine özgül olan antikorları ile birleşmesini sağlayan kimyasal grup/gruplara, epitop adı verilir.Bir antijen molekülünün birden fazla epitopu bulunur.Antijenin immünojetisini belirleyen birçok özellik vardır.Antijene ait olanlar;kimyasal yapı ve heterojenite, konak için yabancı olma,konakta kalıcı olma,moleküler ağırlık,elektrik yükü,antijenib dozu ve giriş yoludur.Konakçıya ait özellikler ;genetik ve yaş olarak değerlendirilebilir.Antijenler protein,karbonhidrat,lipit,nükleik asit yapısında olabilir.

Timus (T lenfosit) bağımlı antijenler protein yapısındadır. Timüs bağımsız olanlar lipit, polisakkarit yapısındadır. Mikroorganizma antijenleri dışında izoantijenler (kan grubu antijenleri, doku uygunluğu antijenleri)aynı türdeki canlılarda bulunan ancak farklı yapıdaki antijenlerdir. Normal şartlarda vücudun kendine ait antijenlere (otoantijen) immün cevap oluşmaz. Bazı patolojik durumlarda

otoantijenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişiklikler sonucunda immün cevap oluştuğunda otoimmün hastalıklar gelişebilir. Hapten tek başına antikor yanıtı oluşturmayan, taşıyıcı ile birlikte olduğunda immün yanıt oluşturan kimyasal moleküllerdir.(57).

2.4.3. İmmün Yanıt Özellikleri

2.4.3.1. Spesifite

Antijenlerin lenfositler tarafından spesifik olarak tanınan kısımlarına antijenik determinant ya da epitop denilir. Henüz spesifik antijen ile karşılaşmamış bir konakçıda her türlü antijeni tanıyıp reaksiyon verebilecek, antijen spesifik lenfosit klonları bulunur. Yabancı antijen vücuda girdiğinde kendine özgü yüzey reseptörünü taşıyan lenfosit klonunu seçer ve aktive olur, çoğalır ve bir kısmı bellek hücresi, bir kısmı hafıza hücresi olarak farklılaşır. Bu olaya primer immün yanıt adı verilir. Aynı antijen ile tekrar karşılaşmada; önceki karşılaşmada gerçekleşen immünizasyon sonucu, antijen spesifik lenfositlerin klonal olarak genişlemesi ile immün yanıt daha erken ve kuvvetli oluşur. Buna sekonder immün yanıt denilir.(58).

2.4.3.2. Çeşitlilik (Diversity)

Memelilerde immün sistemin bir milyar farklı antijeni tanıma kapasitesi olduğu düşünülmektedir. Bu özellik lenfosit repertuarı olarak bilinir. Bir klondaki lenfositlerin antijeni tanıyan reseptörleri aynıdır. Her lenfosit klonunun antijen reseptöründe antijen bağlanma yerinin farklı olması repertuarın ne kadar geniş olabileceğini gösterir.(59).

2.4.3.3. Hafıza (Bellek)

İmmün sistemin bir antijenle tekrar karşılaşmasında daha kuvvetli ve hızlı immün yanıtı sağlar. Bu özelliğe immünolojik bellek denilir. Antijene her maruziyet o antijen için spesifik olan klonun artmasına yol açar. Antijenik uyarı ile oluşan bellek hücreleri uzun ömürlüdür.(60)

2.4.3.4. Otoregülasyon

Antijenik uyarıyı takiben normal immün yanıt kendi kendini sınırlar. İmmün yanıtın amacı zararlı olanı ve onu tanıyan hücreyi yok etmektir. Amacına ulaştığında antijenik uyarı ortadan kalkacağından immün yanıt tamamlanmış olur.

2.4.3.5. Kendini Yabancı Olandan Ayırt etme (Self- Non Self)

İmmün sistem kendine ait olan antijenleri yabancılardan ayırt etme özelliğini lenfositlerin gelişme sürecinde primer lenfoid organlarda kazanır. Kendine ait yapılara karşı immün yanıt vermez. Bu duruma self tolerans veya iimmün tolerans denilir. Self toleransın bozulması ile otoimmün hastalıklar oluşur.(61)

2.4.3.6. İmmün Tolerans

İmmün yanıtı tetikleyen antijenlere immünojen, tolerans sağlayan antijenlere tolerojen denir. İmmün yetenekli konakçının kendi antijenlerine karşı immün yanıt oluşturmaması self tolerans olarak adlandırılır. 2 şekilde gelişir.(62).

2.4.3.7. Santral Tolerans

T lenfositlerin timusta olgunlaşma sürecinde self antijenlerle reaksiyona giren immatür lenfositler yok edilir.(klonal delesyon).Kemik iliğinde ise immatür B lenfositlerin delesyonu ve reseptör editing(kurgulama)ile santral B hücre toleransı sağlanır.(63).

2.4.3.8. Periferik Tolerans

Timusta delesyondan kaçan self reaktif lenfositler, periferik lenfoid organlarda klonal anerji regülatör T hücreleri ve süpresör sitokinler gibi bazı mekanizmalarla kontrol altında tutulur. Periferik lenfoid organlarda self reaktif olan matür B lenfositler anerji, delesyon ve foliküler dışlama gibi mekanizmalarla periferik B hücre toleransı gerçekleşir.

İmmün sistem ile hiç karşılaşmamış olan self antijenler buldukları dokularda travma, infeksiyon, inflamasyon veya iskemi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.

Tolerans mekanizma bozuklukları sonucu vücudun kendi yapılarına karşı kontrol edilemeyen yanıtı, otoimmün reaksiyonlar ve doku/organ hasarı ile sistemik veya organa özgü otoimmün hastalıklar oluşur.(64).

2.4.4. İmmün Sistem Organ ve Hücreleri

2.4.4.1. Santral Lenfoid Organlar

Kemik iliği ve Timus.

Lenfositlerin tüm özelliklerini kazanarak olgunlaştığı organlardır.

2.4.4.2. Periferik Lenfoid Organlar

Dalak, Lenf bezi, MALT(mukoza ilişkili lenfoid doku).

Edinsel immün yanıtın başladığı organlardır. İmmün hücreler santral organlarda olgunlaşır, periferik organlarda görevlerini yaparlar.

İmmün sistemin tüm hücreleri tek bir kök hücreden gelişir. Kemik iliğinde pluripotent hemotopoetik kök hücreden daha özelleşmiş iki farklı hücre oluşmaktadır.Bunlar miyeloid progenitör hücre ve lenfoid progenitör hücrelerdir.

Miyeloid progenitör hücre: eritrosit, trombosit, granülosit, monosit ve mast hücresi öncülüdür.

Lenfoid progenitör hücre: T lenfosit ve B lenfosit öncülüdür.(65).

2.4.4.3. Miyeloid Progenitör Hücre

Eritrosit

Trombosit

Granülosit : Nötrofil

Eozinofil

Bazofil

Monosit/makrofaj: Kupffer hücresi(karaciğer)

Alveolar makrofaj(akciğer)

Mikroglial hücreler(santral sinir sistemi)

Osteoklast (kemik)

Langerhans hücreler(epidermis)

Mast hücresi

2.4.4.4. Miyeloid Kökenli Hücreler

Miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (myeloid derived suppressor cells, MDSC ler) bir grup doğal immün sistem hücreleridir. Seksenli yılların sonunda kronik graft versus host disease (GVHD) bu hücreler doğal baskılayıcı hücreler (NS) olarak tanımlanmışlardır.. İmmatür miyeloid hücreler MHC-II barındırmadıklarından bu yolla sunulan antijenlere karşı olan cevapları baskılamadıkları ama MHC-I ile sunulan antijenlere karşı güçlü bir baskılamaya yol açtıkları gösterilmiştir. MDSC ler myeloid öncüllerden matür miyeloid hücre oluşumunun engellendiği kronik inflamasyon sırasında oluşurlar. Bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar ile akut-kronik

inflamasyon ve travmatik strese de sayıları artan MDSC ler periferik kan, lenf nodları ve dalakta bulunmaktadır. Bu hücreler edinsel immün yanıtları çeşitli mekanizmalarla inhibe ederler. Salgıladıkları faktörlerle düzenleyici T hücreleri (T reg) uyarırlar. Ayrıca, MDSC lerin anti-tümör immüniteyi yardımcı T hücre 2(Th2) yanıtlarına dönüştürmede rol oynadığı da gösterilmiştir.

MDSC' ler myeloid hücrelerin tam olarak bir alt grubu değildirler. Daha çok matür hücrelere farklılaşmaları engellenmiş, aktive immatür hücrelerin oluşturduğu heterojen bir hücre topluluğudur. MDSC' ler üzerlerinde monositler, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi belirteçler taşımazlar, ancak granülosit ya da monosit morfolojisindeki hücrelerden oluşurlar. Farelerde bu bahsedilen MDSC hücrelerindeki antijenler ilk olarak Gr-1 ve CD11b taşıyan hücreler olarak tanımlanmıştır. (66).

CD11b; İntegrin ailesinin bir üyesidir. α M integrin olarak da adlandırılır. 170 kD ağırlığında olan bir glikoproteindir. Daha çok granülosit ve monosit/makrofajlardan eksprese edilir CD11b pozitif (+) myeloid hücre serisinde, Gr-1 antijeninin iki farklı bölgesini tanıyan antikörler tanımlanmıştır. Bunlar Ly6G ve Ly6C dir. Bunların bağlanma bölgelerine (epitop) göre MDSC'ler morfolojik olarak daha detaylı belirlenmiştir. Buna göre MDSC' ler CD11b+LY6G+LY6Clow granülositik ve CD11b+LY6G-LY6Chi monositik olmak üzere iki tipe ayrılmışlardır. (67).

2.4.4.5.Granulositik hücreler

- Granülositler inflamasyon sahasına ilk varan hücrelerdir. Çeşitli bakteriyel infeksiyonlara karşı organizmanın savunmasında önemli rol oynarlar granülosit adı verilen bu hücreler nötrofil, bazofil ve eosinofillerdir.

- Fagositoz yapan hücrelerdir.
- Dolaşımdan kısa süre sonra dokuya geçerler

- Lökositlerin % 55-65'ini, granüositlerin ise %90 kadarını oluştururlar.
- Nükleusları ince kromatin iplikleri ile bağlanan 3-5 lob (genellikle 3 lob) içerir. Sitoplazmalarında çok ince toz şeklinde granüleri bulunur. (68)

2.4.4.6. Nötrofil:

Lökositler içerisinde kanda en yüksek oranda(%60-70)bulunan granüllü hücrelerdir. Fagositoz yeteneğine sahip bu hücreler, granüllerinde bulunan lizozim, laktoferrin, hidrolaz, miyeloperoksidaz gibi enzimlerle bu işlemi yapar.Nötrofiller üzerlerindeki C3b reseptörü ile komplemana, Fc reseptörü ile immünglobüline bağlanır. Yaşam süreleri kısadır. İnflamasyon sırasında sayıları artar. İnflamasyon bölgesine ilk ulaşan hücrelerdir.(69)

2.4.4.7. Monosit/Makrofaj:

Periferik kanda kısa ömürlü hücrelerdir. Kandan dokulara göç eden monositler, farklılaşarak makrofajları oluşturur. Monosit ve makrofajlar doğal immünitede önemli rol oynarlar.Antikor ile kaplı bakteri ve tümör hücrelerinin yıkımı ve parçalanması gibi efektör görevleri vardır.TNF-@ ve IL-1 gibi sitokinler aracılığıyla monosit/makrofajlar antikora bağlı olmayan litik aktivite gösterirler.

Monosit/makrofajlar dokularda çeşitli hidrolitik enzimler, oksidatif metabolizma ürünleri ve kemoatraktan çeşitli sitokin(TNF@,IL-1,IL-6,IL-12,IL-15 gibi) ve kemokinler aracılığıyla proinflamatuvar ve antiinflamatuvar görevlerde bulunurlar. Makrofajlar sitokin üretimi ile hem doğal hem de edinsel immünitede önemli görev yaparlar.

Proinflamatuvar sitokinlerin(IL-1,IL-6,IL-8,TNF) üretimi ile inflamasyonda, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler aracılığıyla T ve B hücrelerin antijene bağlı aktivasyonunda temel rol alır. IL-12 ile hücresele immün yanıtta rol oynarlar. TNF@ salınımı ile antiviral etki sağlarlar.

Makrofajlar antijen sunan hücrelerdir.(ASH). Fagosite ettiği yabancı antijenleri küçük parçalara ayrılmış peptidler halinde MHC (major histocompatibility kompleks) klas 2 antijenleri ile kompleks oluşturarak Th hücrelerine sunarlar. Böylece edinsel immünitinin başlamasında anahtar rol oynarlar.(70).

2.4.4.8. Dendritik/Langerhans Hücreler:

Kemik iliğinden köken alan,yüzeyinde yüksek düzeyde HLA klas 2 ve adezyon moleküllerine sahip olan ve antijen sunumu yapan hücrelerdir.

Epitelde bulunan immatür dendritik hücrelerce alınan antijen afferent lenf yolu ile periferik lenfoid organlara (dalak, lenf bezi, mukozal lenfoid doku) taşınır ve buradaki T lenfositlere sunulur. Ciltte ve mukoza yüzeylerinin altında bulunan dendritik hücrelere langerhans hücresi denilir.(71).

2.4.4.9. Mast Hücresi ve Bazofiller AST:

Yüzeylerinde IgE reseptörü taşırlar, IgE ile sensitize olurlar. Allerjik inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynarlar.

2.4.4.10. Eozinofiller:

Parazitik infestasyonlarda ve allerjik inflamasyonda görev alan hücrelerdir. Fagositoz yeteneğinden ziyade, hasar verici granül içeriğini dış ortama salgılayarak parazitleri yok ederler.

2.4.4.11. Trombositler:

IgG için Fc reseptörüne sahiptir. İmmünkomplekslere bağlandıklarında vazoaktif aminleri ve diğer mediatörleri salgılar.

2.4.4.12. Doğal öldürücü Hücre (NK, Natural Killer):

Doğal immün sistemde görev alan hücre grubudur,kesin olmamakla beraber lenfoid kök hücrelerinden geliştiğini bildiren kaynaklar vardır.Periferik kandaki lenfositlerin %10-15 ini oluşturur,lenfositlere benzerdir,onlara göre daha büyük ve granüllüdür.LGL(large granüle lenfosit)olarak adlandırılır.T ve B hücrelerde bulunan antijen spesifik reseptörler,NK hücrelerinde bulunmaz.NK hücrelerinin çoğu CD16,CD 56,CD 57 yüzey molekülleri taşırlar.Ayrıca antikor ile kaplanmış hücreleri de öldürme özelliği vardır.NK hücre yüzeyindeki Fc reseptör ile antikor bağımlı hücresel sitotoksite (ADDC)önemli rol almaktadır.(72).

2.4.4.13. Endotel Hücreler :

İmmün yanıtta doğrudan katılmazlar,ancak inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynarlar.Lökositlerin dolaşımdan dokulara geçişini damar endoteli üzerinde bulunan adezyon molekülleri sağlar.

2.4.4.14. Lenfoid Progenitör Hücre

Lenfositler: T lenfositler

B lenfositler

T lenfosit (hücresel immünite), B lenfosit (humoral immünite) ve doğal öldürücü hücre (NK) (doğal imünite).

Lenfositler kemik iliğinde hematopoetik kök hücrenin bir alt kolu olan lenfoid progenitör hücrelerden köken alırlar ve santral lenfoid organ olan kemik iliğinde; B lenfosit, timusta ise T lenfosit, lenfositlerin tüm özelliklerini kazanırlar.

2.4.4.15. T Lenfosit

Kemik iliğinden timusa gelen timositler gelişme sürecinde; antijen reseptörünü (T hücre reseptörü, TCR) kazanır. Olgun T hücreler (CD4+T lenfosit ve

CD8+ T lenfosit) olarak periferik dolaşıma geçerler. Periferik kanda total kan lenfositlerinin yaklaşık %70 kadarı CD4+T yardımcı (T helper), %25 kadarı CD8+T sitotoksik (Tc) bulunmaktadır. Tüm T lenfositler yüzeylerinde CD 3 molekülü taşırlar.T lenfositler hücresele immün yanıtta anahtar rol oynarlar.

T hücrelerin immün yanıt verebilmeleri için uygun şekilde sunulan antijeni tanınması gereklidir. T lenfositler antijeni TCR ile tanır. Daha sonra antijen işlenerek, T lenfositlere sunulur. T lenfositler yalnızca protein yapısındaki antijenleri (timus veya T lenfosit bağımlı antijen) tanıyabilir. MHC-II molekülleri ile birlikte sunulan antijenleri, CD4+T hücreler tanır. MHC-I ile sunulan antijenler ise CD8+T lenfositlerce tanınır.

Aktive olan CD4+T hücreler başlıca IL-2 olmak üzere çeşitli sitokinleri üretir. Ürettikleri sitokinler bir taraftan ASH'leri aktive ederek fagositozu kuvvetlendirir ve hücre içi mikroorganizmaların yok edilmesine katkı sağlar, diğer taraftan IL-2; Th hücrelerin, T sitotoksik hücrelerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlayarak CD8+ T hücrelerinin öldürme kapasitelerini artırır. CD8+T hücre başlıca virüs ile enfekte hücreyi, tümör hücrelerini ve konakçı ile uyumu olmayan transplante hücreleri öldürür. T sitotoksik hücreler hedeflerini; doğrudan perforinlerin hücre zarında hasar yapması veya apoptoz yolu ile öldürürler. Diğer taraftan salgıladıkları IFNg ile sağlıklı hücrelerin virusa karşı dirençli olmalarını sağlarlar. Th katkısının önemli olduğu bir diğer hücre B lenfositleri olup B hücre aktivasyonu ve B hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayarak humoral immüniteyi etkilemektedir.

Th1: Doğal immün yanıt sürecinde üretilen sitokinler naif Th hücrelerinin efektör T hücrelerine farklılaşma sürecini etkiler. IFNg, IL-12 naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını başlatır. Th1 hücrelerin yüksek miktarlarda ürettiği IFNg, IL-2 ve TNF; makrofaj aktivasyonu, fagositoz ve bakteriyel öldürme fonksiyonlarına etki ederek hücre içi patojenlerin temizlenmesini sağlar.

Th2: Ortamda IL-4 varlığında, naif T hücrelerinin Th2 hücre yönünde farklılaşması gerçekleşir. Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgılar. IL-4 ve IL-13, Ig E antikor üretimini uyarırlar. IL-5 ile eozinofiller aktive edilerek

parazitlerin öldürülmesi sağlanır. Böylece Th2 hücreler, hücre dışı patojenlere karşı konakçı savunmasında ve alerjik durumlarda önemli rol oynar. B lenfositine yönelik sitokinler B hücrelerini aktive ederek antikor üretiminde B hücreye yardım ederler.

Th17: Son yıllarda IL-17 üreten ve fonksiyonu Th1 ve Th2 hücresinden farklı olan üçüncü bir efektör Th hücresi (Th17) keşfedildi. Bu hücrelerin başlıca fonksiyonu Th1 ve Th2 tarafından tam olarak kontrol altına alınamamış patojenlerin yok edilmesini sağlamaktır. Ancak Th17 hücreleri doku inflamasyonunun temel tetikleyicileridir ve insanlarda ve çoğu deneysel çalışmalarda inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde rolü olduğu saptanmıştır. Th17 hücreleri ilk olarak farelerde tanımlanmıştır.(73).

2.4.4.16. B Lenfosit

Hematopoetik kök hücrelerin bir alt kolu olan lenfoid progenitör hücreden köken alan B lenfositlerin gelişmeleri antijenik bir uyarı olmadan kemik iliğinde başlar. İmmatür B lenfositleri kemik iliğinde iken fonksiyonel yüzey immünglobülin M molekülünü kazanırlar ve olgun hücreler olarak periferik kana geçerler. Bu hücreler henüz antijenle karşılaşmamış NAİF hücrelerdir. Periferik dolaşımdan periferik lenfoid organlara (lenf bezi, dalak ve MALT) göç ederler ve onlar için özel ayrılmış bölgelere yerleşirler.(lenfoid foliküllerde, dalak beyaz pulpada). Periferik kanda matür B lenfositler %20-30 oranında bulunur.

B hücreleri yüzeyinde MHC klas1 ve MHC klas 2 moleküllerini sunarlar.

B lenfosit aktivasyonu için ilk sinyal, antijeni doğal haliyle tanınmasıdır. B hücresi timus yada T lenfositten bağımsız olarak antijenleri tanır. Bunlar polimerik antijenler olup, özellikle çok sayıda aynı epitop bulunduran solubl formdaki polisakkarid, lipid, glikolipid, nükleik asit ve küçük kimyasal moleküllerdir.

B lenfositler de ASH görevi yaparlar işledikleri antijeni MHC sınıf 2 ile birlikte Th hücreler sunarak onları aktive ederler. Makrofajlar B hücrelerine kıyas ile bazı sitokinleri fazla miktarlarda salgılayarak T hücrelerini daha kolay aktive

edebilirler. B lenfositlerin bellek T hücrelerini uyarabilmesi için gerekli antijen miktarı, makrofajların uyarılabilmesi için gerekli olandan daha azdır. Bu nedenle B lenfositlerin sekonder immün yanıtta daha önemli rol oynadığı düşünülmektedir. B lenfositlerinin Th hücrelere antijen sunumunda Th'ler de B hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli sitokinleri salgılar. Sonuçta B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşerek antikor üretir. B lenfositlerin bir kısmı bellek hücresi olarak kalır ya da yok edilir.

Sonuç olarak B Lenfositler:

Üretilen antikorlar yabancı antijenleri kaplayarak (opsoninler olarak) bunların nötrofil ve mononükleer hücreler tarafından fagosite edilmelerini sağlar.

Kompleman sistemini aktive ederek mikroorganizmaların fagositozuna ve lizisine katkıda bulunur.

Bazı antikorlar mast hücre degranülasyonu ve mediatör salınımına yol açarak parazitlerle mücadele eder.

Bakteriyel toksinleri bağlar, nötralize eder.

Virüsleri bağlar, sağlam konak hücrelerini enfekte olmaktan korur.

Mukoza ve yabancı yüzeylerde protein ajanları bağlayarak kolonizasyonları önler.

NK hücreleri ve makrofajlardaki Fc reseptörlerine bağlanır, hedef hücrelerin yok edilmesini sağlar.(antikor bağımlı sellüler sitotoksisite) (ADDC).

2.4.5. Antikorlar

Antijenlere karşı plazma hücrelerinde üretilen ve antijenleri ile birleşme özelliğine sahip spesifik globülinlerdir. İmmünglobülin olarak da anılan bir antikor 2 ağır ve 2 hafif zincirden oluşur. İki hafif zincir ayrı ayrı disülfid bağları ile ağır

zincire bağlanır, ağır zincirler de disülfid bağları ile birbirine bağlanır. Beş tip ağır zincir IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olarak temsil edilir.

Primer immün yanıt, bir antijene ilk maruziyeti takiben haftalar (6-10 gün) içinde oluşur. Antikor izotopu genellikle IgM ağırlıklıdır. Düşük afinitelidir.

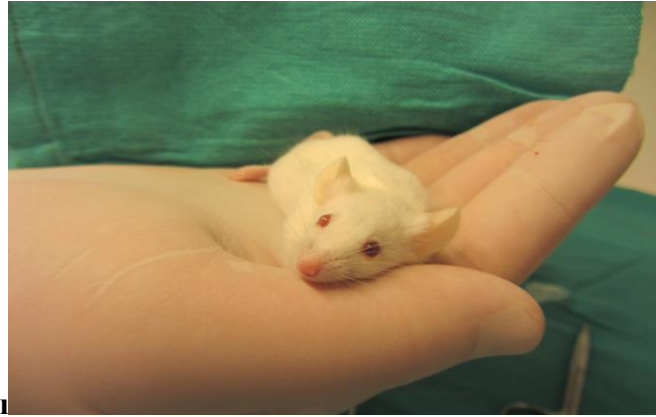
Sekonder immün yanıt, aynı antijen ile tekrar karşılaşmada daha hızlı (1-3 gün) ve daha güçlü gelişir. En çok IgG, bazen IgA veya IgE tipi antikor üretilir. Yüksek afinitelidir.

3. MATERYAL- METOD

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 14.4.2015 tarih,2015/30. kayıt ve 2015 /30-02 karar numaralı izni ile uygulandı.

3.1. Deney Hayvanları

Deneyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji İmmünoloji Ünitesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Helsinki deklarasyonu hayvan deneyleri ile ilgili etik yasa uyarınca; deney hayvanları laboratuvarında yetiştirilen, ağırlıkları 18-22 gr arasında değişen, standart laboratuvar yemi ile beslenen ve normal musluk suyu verilen, 28 adet altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare kullanıldı. Deney hayvanları oda sıcaklığında tutuldu ve kafeslerde takip edildi. Çalışmada kullanılan altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare.

3.2. Çalışma grupları

Çalışmaya toplam 28 adet, altı haftalık Balb-c cinsi dişi fare dahil edildi. Hayvanlar; kontrol grubu, kısa dönem laparotomi etkisi grubu, uzun dönem laparotomi etkisi grubu, 2 kez laparotomi etkisi grubu ve 3 kez laparotomi etkisi grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

1- Kontrol grubu(4 adet Balb-c fare) : Herhangi bir işlem uygulanmamış farelerin immün sistem hücreleri, sayısı ve dağılımı değerlendirildi.

2- Kısa dönem laparotomi etkisi grubu(5 adet Balb-c fare) : Laparotomi (2 cm cerrahi ve kapatma) yapılan farelerin 48 saat sonra immün sistem hücreleri, sayısı ve dağılımı değerlendirildi.

3- Uzun dönem laparotomi etkisi grubu(5 adet Balb-c fare) : Laparotomi (2 cm cerrahi ve kapatma) yapılan farelerin 1 hafta sonra immün sistem hücreleri, sayısı ve dağılımı değerlendirildi

4- 2 kez laparotomi etkisi grubu(7 adet Balb-c fare) : Laparotomi (2 cm cerrahi ve kapatma) yapılan farelerin 1 hafta sonra, laparotomi işlemi tekrarlandı. Son cerrahi işlemi takiben 1 hafta sonra immün sistem hücreleri, sayısı ve dağılımı değerlendirildi.

5- 3 kez laparotomi etkisi grubu(7 adet Balb-c fare) : Laparotomi (2 cm cerrahi ve kapatma) yapılan farelerin birer hafta arayla laparotomi işlemi 2 kez tekrarlandı. Son cerrahi işlemi takiben 1 hafta sonra immün sistem hücreleri, sayısı ve dağılımı değerlendirildi.

3.3. Anestezi

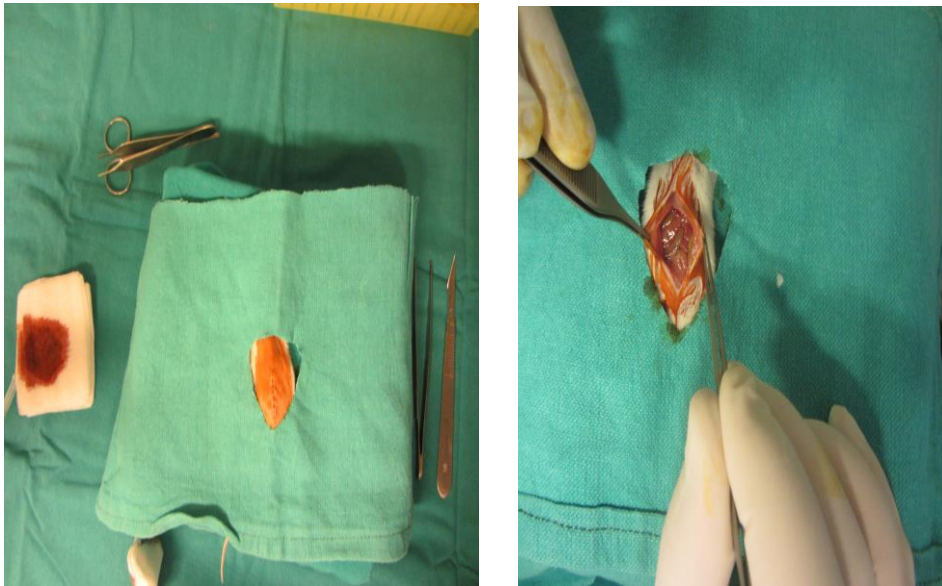
Tüm gruplar için genel anestezi, 5 mg/kg xylosine (Alfazyne- %2) ve 150 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar- %5) karışımı intraperitoneal verilerek sağlanmıştır.

3.4. Cerrahi Teknik

Daha sonra supin pozisyonda sabitlenen hayvanların karın bölgeleri batikon ile temizlendikten sonra, 15 numara bistürü ile 2 cm'lik orta hat kesi ile cilt, cilt altı ve periton kesilerek laparotomi yapıldı. Daha sonra 4-0 vikril ile periton ve cilt kapatılarak ameliyat sonlandırıldı. Cerrahinin uygulandığı düzenek Şekil-2'de, farelere uygulanan orta hat kesi Şekil-3'de sunulmuştur.



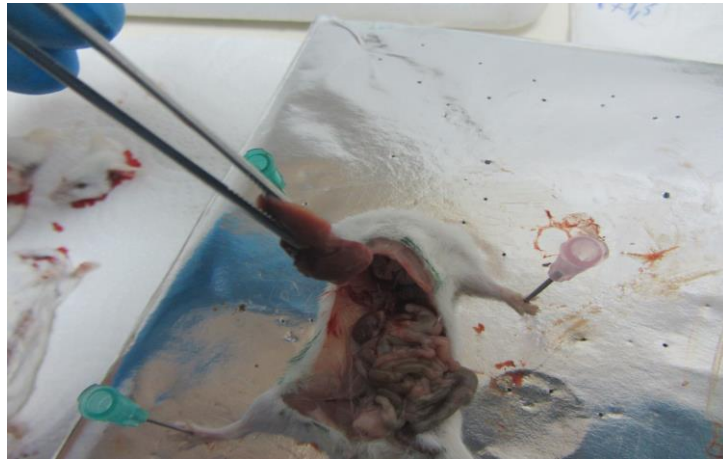
Şekil 2: Cerrahi düzenek



Şekil 3: Farede orta hat kesisi.

3.5. Deneylerin Sonlandırılması

Deneyin sonlandırılması ile kan, insizyon yeri, karaciğer, ve dalak dokuları incelenmek üzere toplandı. Dekapitasyon sonrası önce kan örneği alındıktan sonra laparotomiye geçildi. Laparotomide önce insizyon bölgesini içerecek şekilde karın ön duvarı eksize edildi. Dalak disseke edilerek çıkarıldı. Karaciğer lobları; üstte diyafragmadan ve inferior vena kavadan, solda mideden, inferior duodenumdan hepatoduodenal ligament kesisi ile ve sağ böbrekten ayrılarak disseke edilip çıkarıldı. Dekapitasyon sonrası organları eksizyonu şekil-4'te sunulmuştur.



Şekil 4: Dekapitasyon sonrası organ eksizyonu.

3.7. Değerlendirme parametreleri

1-Hayvan ağırlıkları: Tüm gruplarda hayvanlar haftada 2 kez olmak üzere toplam 7 kez tartılarak takip edildi.

2-Dalak, karaciğer boyut ve ağırlıkları: Tüm gruplarda deneyler sonlandırıldıktan sonra organlar ağırlık ve boyutları ölçülerek değerlendirildi.

3- Histopatolojik analiz: Karaciğer, dalak ve insizyon yeri spesmenleri patolojik değerlendirilme için alındı. Deney gruplarından toplanan dokular histopatolojik inceleme amacıyla %10 formol içerisinde alındı hemotoksilin eozin ile boyama ve histopatolojik değerlendirme sonrası cerrahi alanda epitelizasyon,

ülserasyon, fibroblastik aktivite, nötrofil infiltrasyonu ve lenfositik agregat değerlendirildi. Değerlendirmede patolojik olarak skorlama yapıldı. Aktivitenin yada infiltrasyonun olmadığı durumlar skor 0 olarak belirtilirken, en yüksek aktivite skor 3 olarak belirtildi.

4-Periferik kanda lökositoz: Tüm gruplarda deneyler sonlandırıldıktan sonra alınan kan örneğinde akım sitometri cihazı ile lökosit sayısı (CD 11b+ Gr1+)(monositik ve granüositik) analiz edildi.

5-Dalak ve karaciğer de myeloid kökenli hücre sayımları

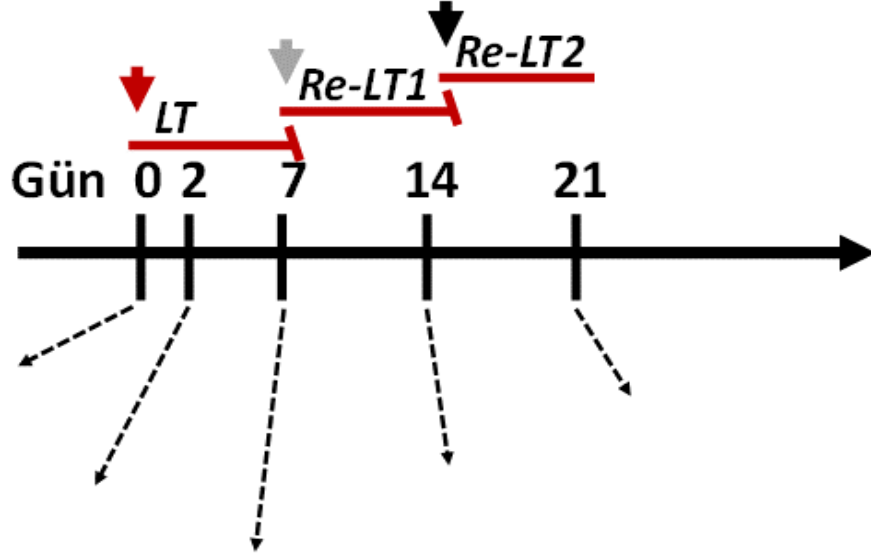
Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra elde edilen karaciğer, dalak dokuları PBS tamponu bulunan steril bir petri kabına alınarak mekanik işlemlerle süspansiyon haline getirildi ve 70 µm açıklığı bulunan filtrelerden süzüldü. Süzüntü, Ficoll yoğunluk gradienti ile fraksiyonlarına ayrıldı ve mononükleer immün hücrece zengin olan faz toplanarak ilgili antikörlerle işaretlendi. Miyeloid kökenli hücrelerin dağılımı anti-Gr 1 , anti- 4/7 , anti CD 11b antikörleri ile belirlendi. Analizler FACSAria-II akım sitometri cihazıyla (Becton-Dickinson, ABD) ile yapıldı. Pozitif hücre yüzdesi uygun izotip kontrol antikoru ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

DeneySEL gruplardan elde edilen veriler için Excell Office programı 2013 versiyonu kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıp dağılmadığı Anova testi ile değerlendirildi. Tüm gruplarda normal dağılım görüldükten sonra karşılaştırma için Student's t testleri kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Sonuçlarının sunumu



Şekil 5. Çalışma sonuçları şekil-5'te görüldüğü şekilde sunulmuştur.

Şekil -5 Çalışma sonuçlarının sunumu

0- Kontrol grubu.

2- laparotomi sonrası örneklerin 48. saatte değerlendirildiği grup

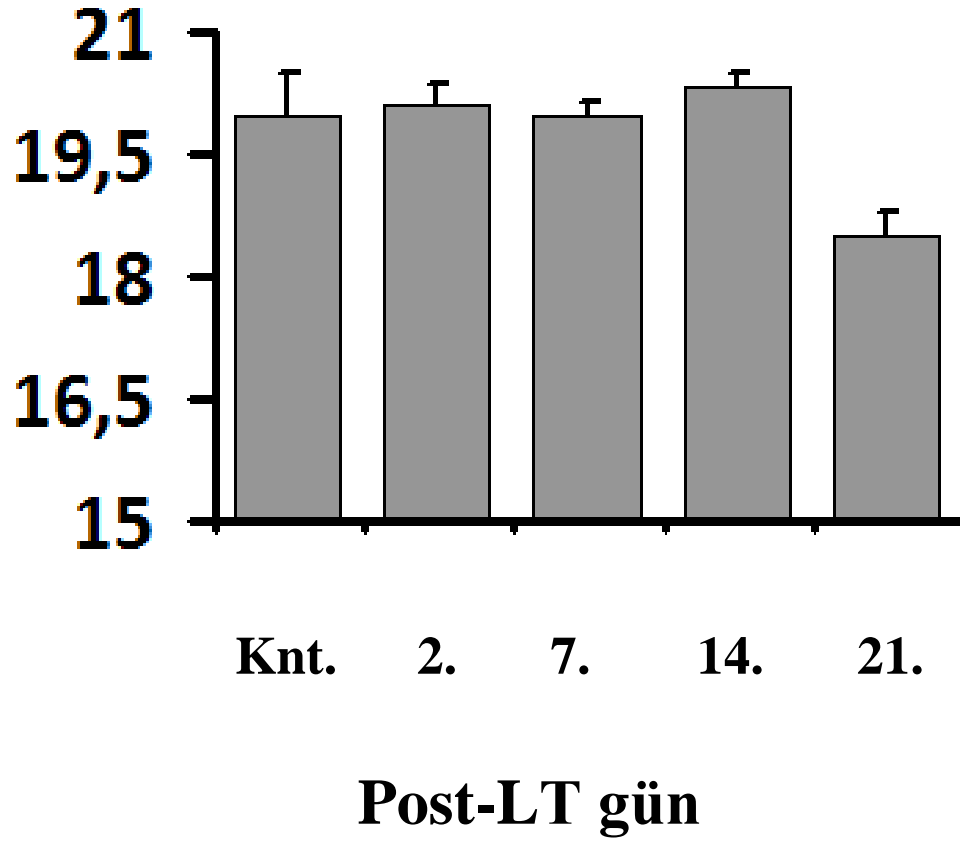
7- laparotomi sonrası örneklerin 1. haftada değerlendirildiği grup

14- 2 kez laparotomi yapılan hayvanlarda örneklerin son laparotomiden 1 hafta sonra toplandığı grup.

21- 3 kez laparotomi yapılan hayvanlarda örneklerin son laparotomiden 1 hafta sonra toplandığı grup.

4.2. Hayvan Ağırlıkları

Hayvan ağırlıkları Şekil -6' da verilmiştir.



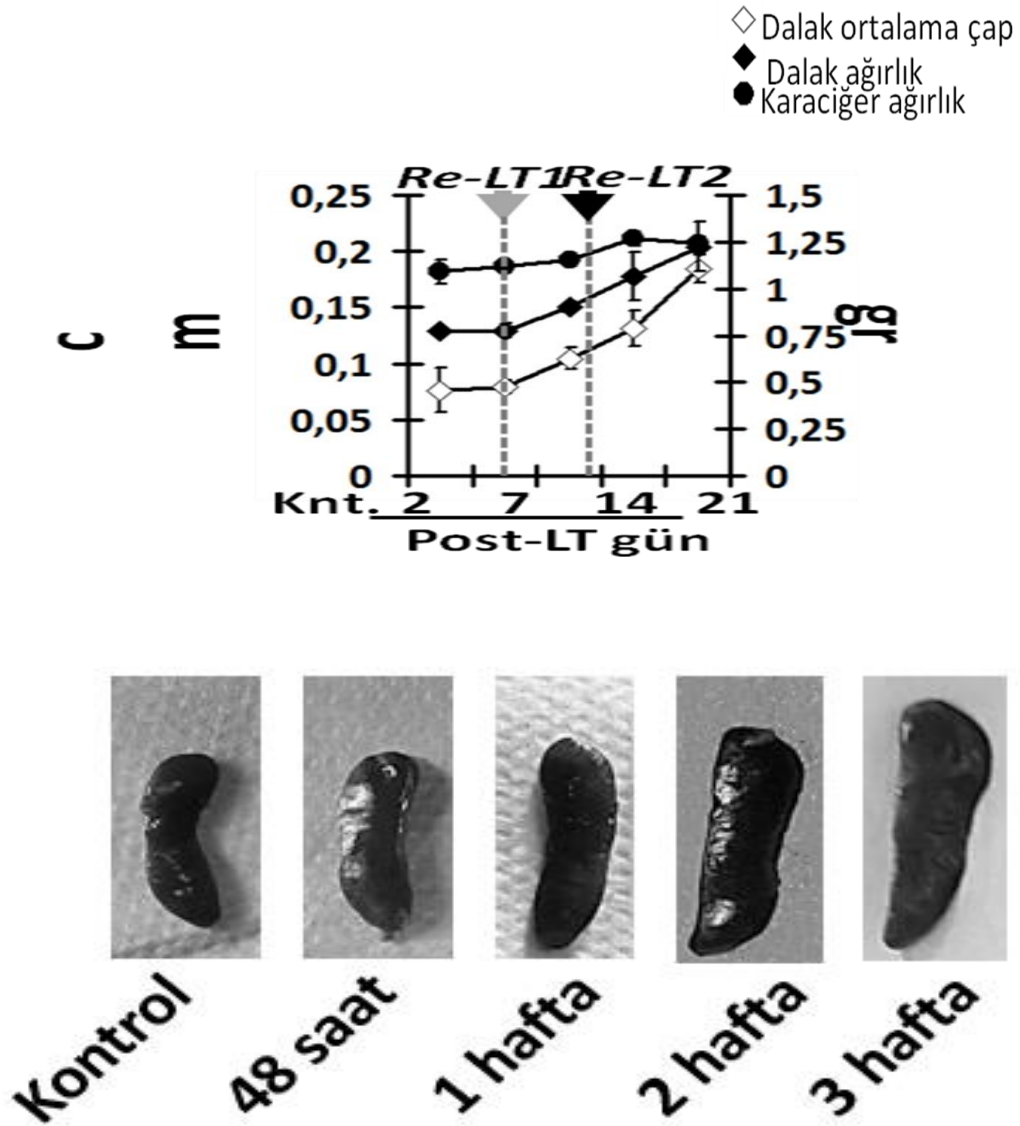
Şekil-6 Hayvan ağırlıkları

Gruplarda ortalama hayvan ağırlıkları grafiğinde 3 kez laparotomi yapılan grupta hayvan ağırlıklarının diğer gruplardan istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

4.3. Karaciğer,Dalak ağırlık ve çapları.

Şekil 6: Karaciğer ağırlığı, dalak ağırlığı ve dalak ortalama çap

Karaciğer ağırlığı, dalak ağırlığı ve ortalama çapları Şekil 3' te verilmiştir. Karaciğerin lobüler yapısı gözönüne alınarak yanlış ölçüm yapılmaması için karaciğer çapı hesaplanmadı.

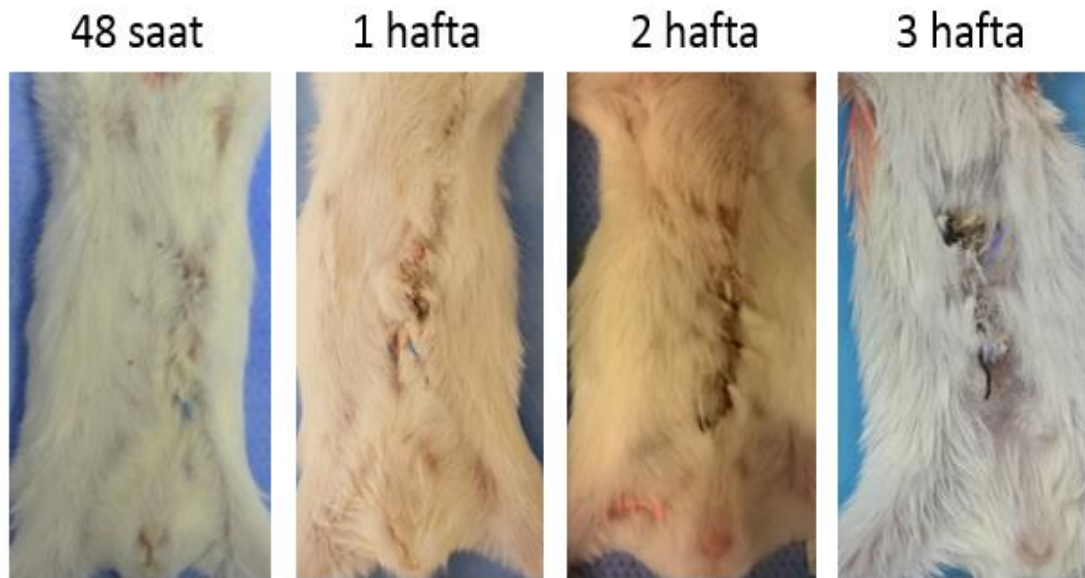


Şekil 7: Karaciğer ağırlığı, dalak ağırlığı ve dalak ortalama çapı.

Dalak ortalama çap ve ağırlığının, laparotomi sayısı arttıkça ve post operatif süre arttıkça istatistiksel olarak anlamlı arttığı gorlmstur. ($p<0.05$). Cerrahi sonrası erken dönemde yükselmeye başlayıp, ikinci kez cerrahi uygulanan grupta bir kez cerrahi uygulanan gruba göre daha fazla olsada tekrarlanan cerrahinin karaciğer ağırlığına istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye neden olmadığı gorlmstur.

4.4. Cerrahi alanda makroskopik değişiklikler.

Makroskopik olarak laparotomi sayısı arttıkça inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak yara yerinde kalınlaşma izlenmektedir. Cerrahi alandaki makroskopik değişiklikler şekil-8'de sunulmuştur.

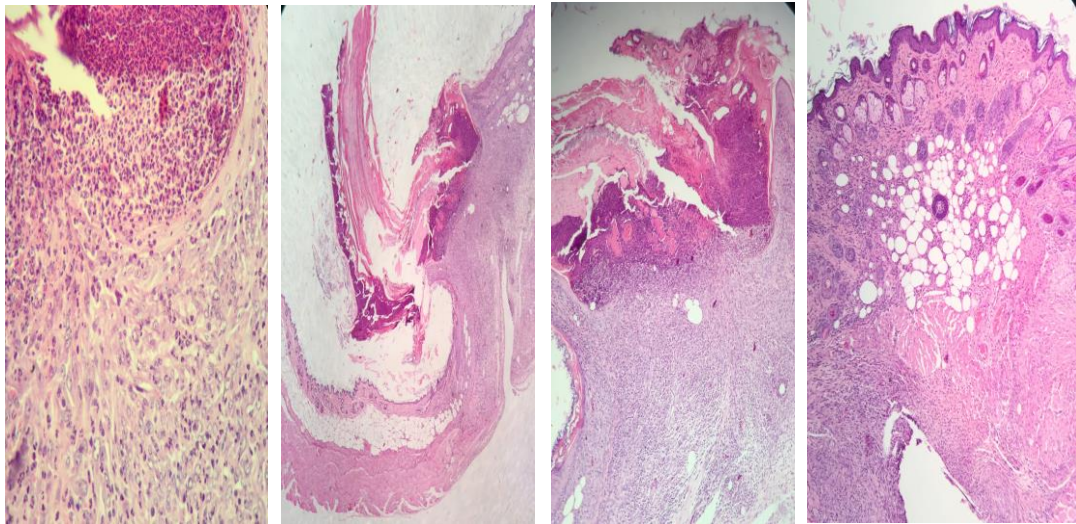


şekil 7. Cerrahi alanda makroskopik değişiklikler

4.5. Cerrahi alanda histopatolojik değişiklikler.

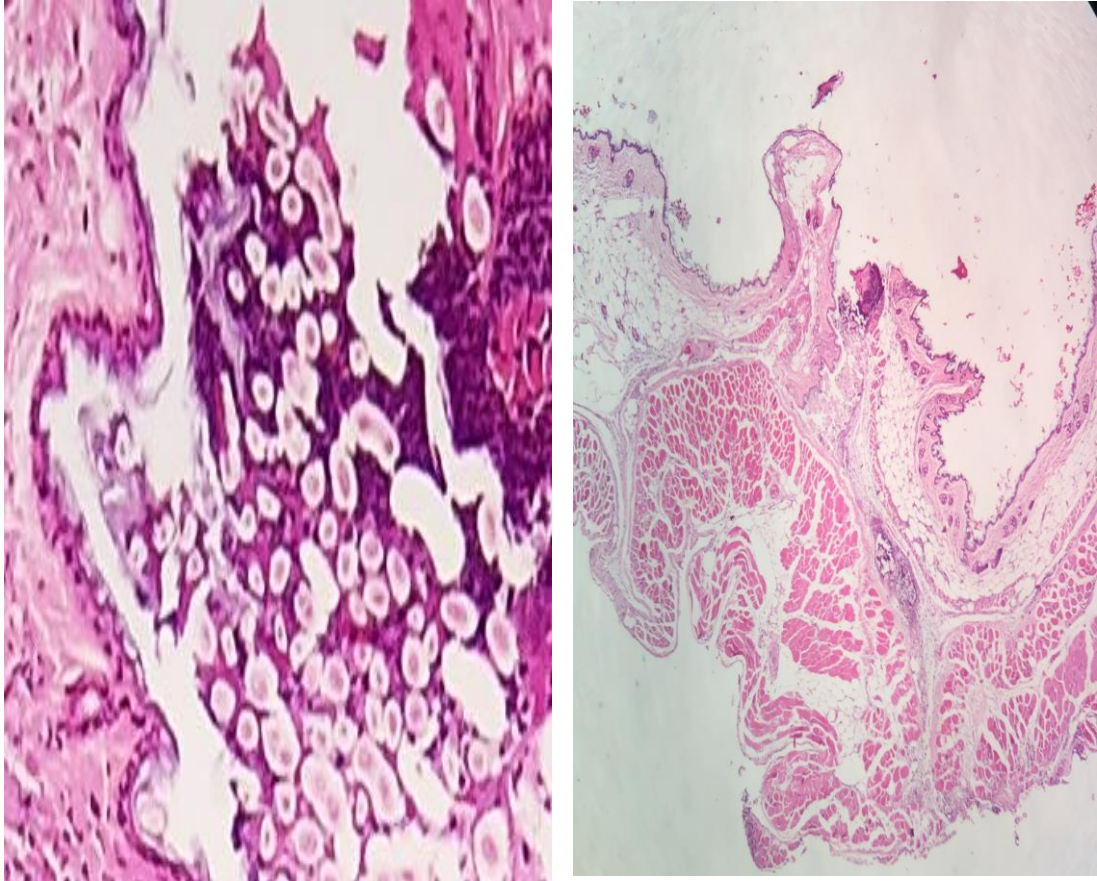
4.5.1 Histopatolojik görüntü.

Grup 2,3,4 ve 5'ten cerrahi alandan elde edilen histopatolojik bulgular sırası ile şekil-9'da sunulmuştur. Şekil-10'da cerrahi sonrası erken dönem (Grup-2), şekil-11'de bir kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-3), Şekil-12'de iki kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-4), Şekil-13'de üç kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-5) histopatolojik bulgular sunulmuştur.

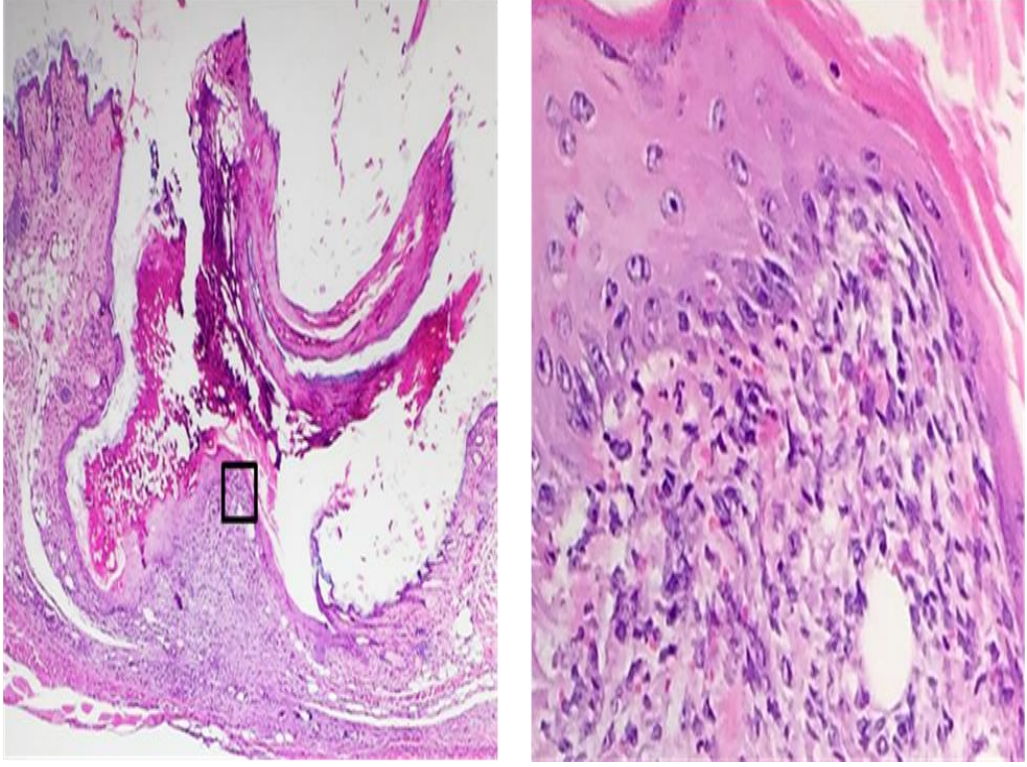


Şekil 8: Grup 2,3,4 ve 5'ten cerrahi alandan elde edilen histopatolojik bulgular

Cerrahi sonrası erken dönemde yüzey epitel tümüyle iyileşmiş görünümündedir. Subepidermal alanda deri eklerinin azalması, ödem ve fibroblastik aktivite izlenmektedir. Hafif şiddete lenfomononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttur. Cerrahi sonrası erken dönem (Grup-2) histopatolojik bulguları Şekil 10'da , bir kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-3) histopatolojik bulguları Şekil-11'de sunulmuştur.

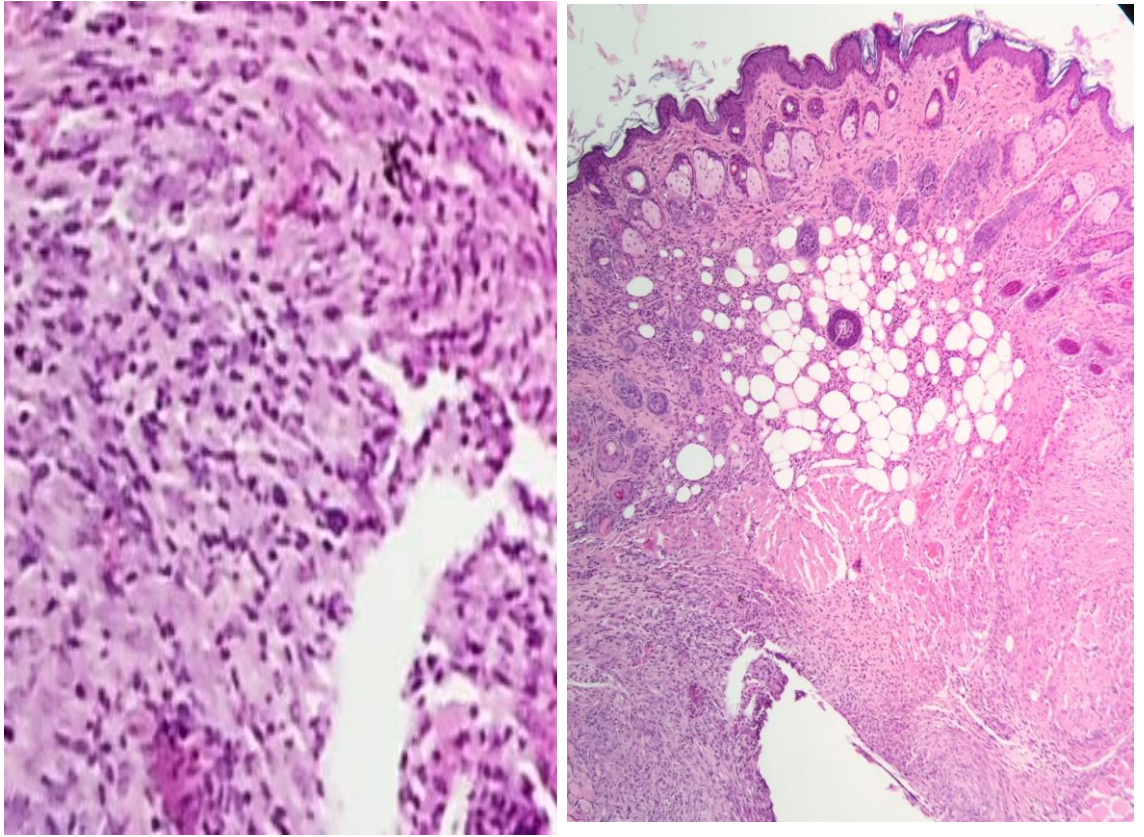


Şekil-10: cerrahi sonrası erken dönem (Grup-2) histopatolojik bulguları



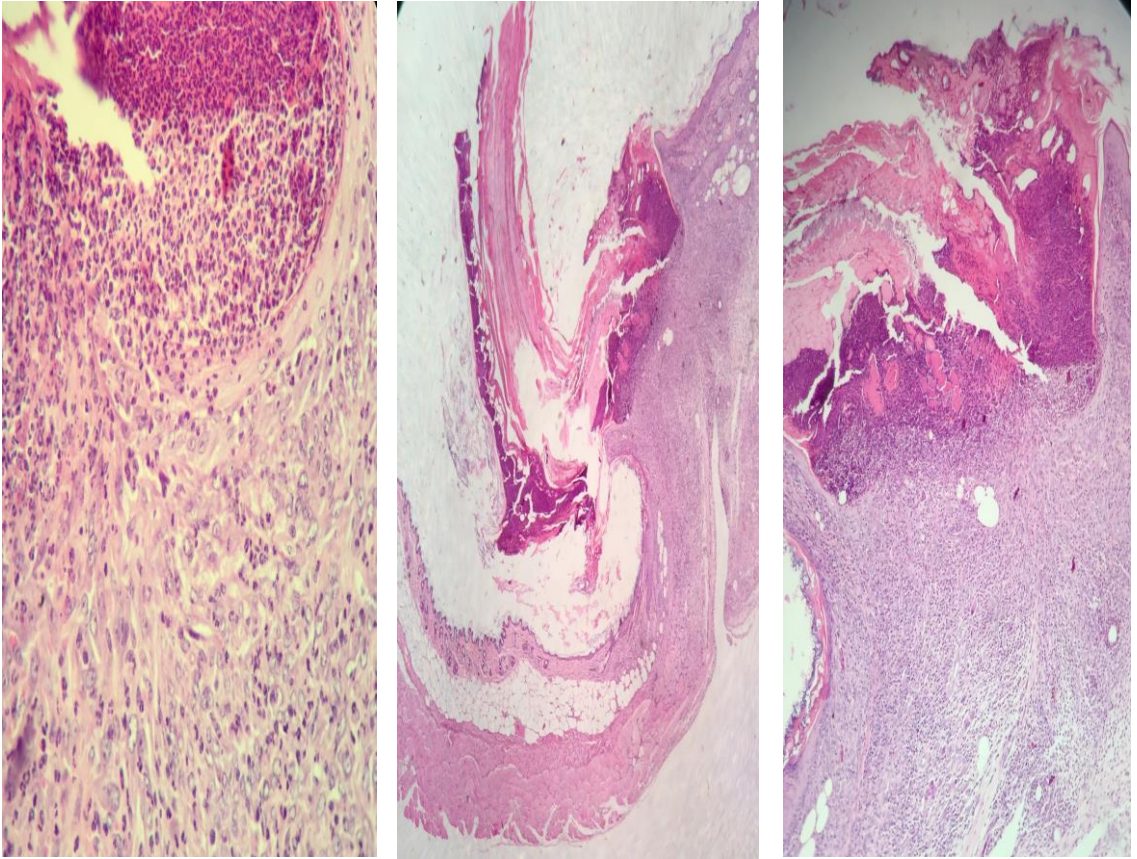
Şekil-11: Bir kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-3) histopatolojik bulguları

İki kez cerrahi sonrası uzun dönemde (Grup-4) epidermis tüm katları fokal alanlarda ince görünmekle beraber, tam kat iyileşme görülmektedir. Yüzeysel dermiste zedelenmeye karşı gelişen akut iltihabi yanıt hücreleri nötrofil lökositlerin varlığı halen mevcut ancak eşlik eden lenfomononükleer hücreler de izlenmektedir. Nötrofil lökositlerin varlığı yabancı cisme karşı oluşmaktadır. Aynı zamanda deri eklerinin azalması ve fibroblastik aktivite ile karakterize granülasyon dokusu izlenmektedir. İki kez cerrahi sonrası uzun dönem (grup-4) histopatolojik bulguları Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil-12: İki kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-4) histopatolojik bulguları

Üç kez cerrahi sonrası uzun dönemde (Grup-5) Yüzey epitel tümüyle ülser olup polimorfonükleer lökositlerden zengin eksuda mevcuttur. Dermisi tam kat tutan nötrofil lökositler, lenfomononükleer hücreler ve fibroblastik aktivitede artış dikkati çekmektedir. Dermisde yabancı cisim ve yabancı cisim dev hücre reaksiyonu görülmektedir. Deri ekleri tümüyle silinmiştir. Üç kez cerrahi sonrası uzun dönemde (Grup-5) histopatolojik bulguları Şekil-13'de sunulmuştur.

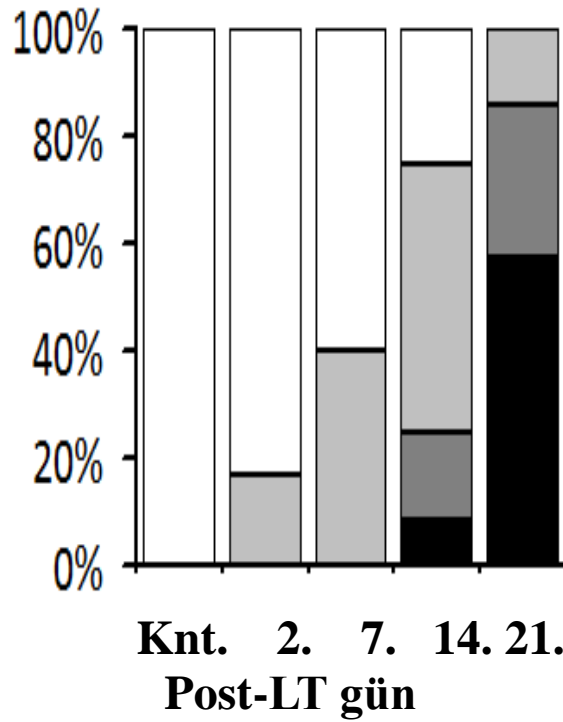


Şekil-13: Üç kez cerrahi sonrası uzun dönem (Grup-5) histopatolojik bulguları

4.5.2. Epitelizasyon

Epitelizasyon, fibroblastik aktivite, nötrofil infiltrasyonu ve agregat, 3 skorum sistem üzerinde değerlendirildi. Tekrarlanan cerrahi ile epitelizasyonun azaldığı, ülserasyonun arttığı saptanmıştır. Nötrofil infiltrasyonu ve lenfositik agregat ikinci kez cerrahiye kadar artış gösterse de üçüncü cerrahi ile yeterli kompenzasyon sağlanamamıştır. Epitelizasyon şekil-14'te, ülserasyon şekil-15'te, fibroblastik aktivite şekil-16'da, nötrofil infiltrasyonu şekil-17'de, lenfositik agregat şekil-18'de sunulmuştur.

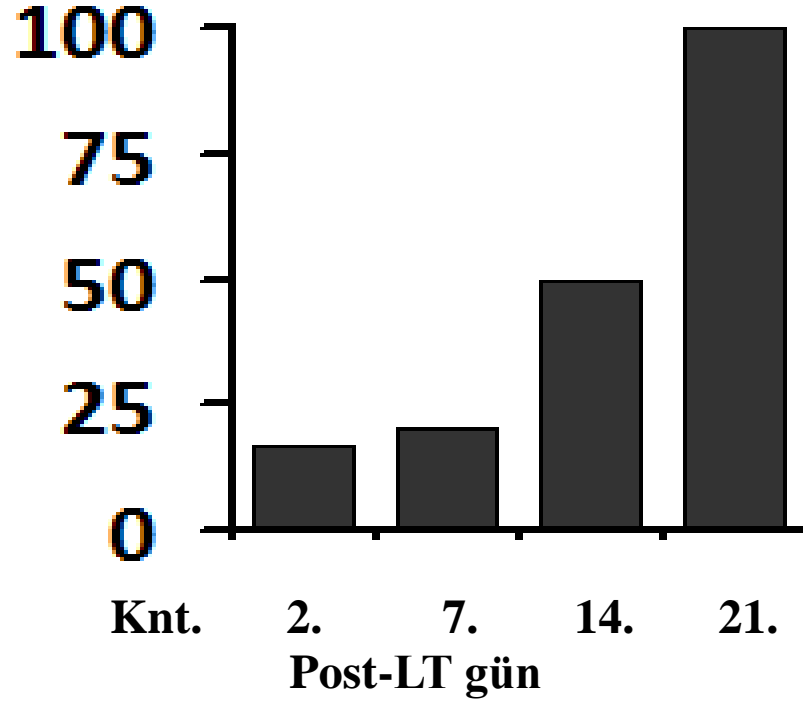
Epitelizasyon şekil-14'te sunulmuştur.



Şekil-14: Epitelizasyon

4.5.3. Ülserasyon %

Ülserasyon şekil-15'te sunulmuştur.

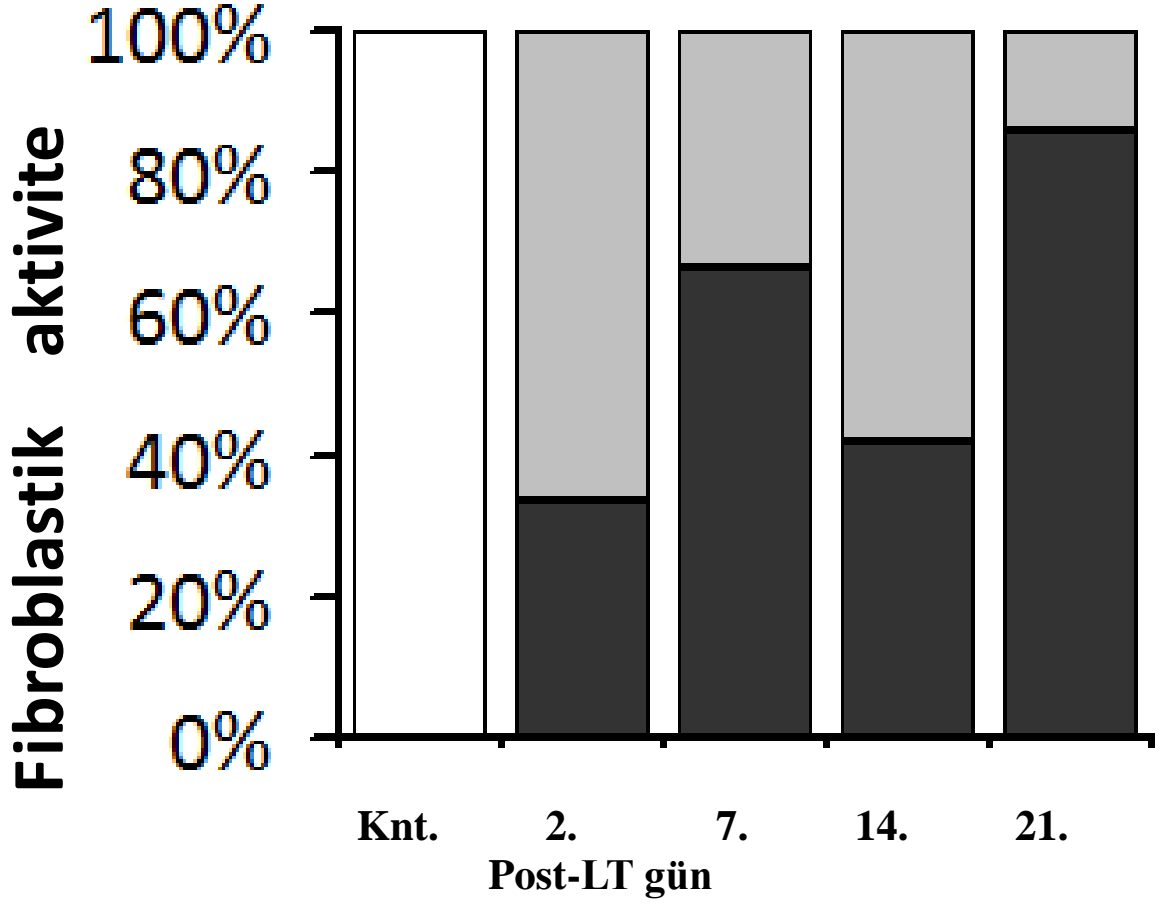


Şekil-15: Ülserasyon

Beyaz, skor 3
Gri, skor 2
Koyu gri, skor 1
Siyah, skor 0 (epitelizasyon yok)

4.5.4 Fibroblastik aktivite

Fibroblastik aktivite şekil-16'da sunulmuştur.



Şekil-16: Fibroblastik aktivite

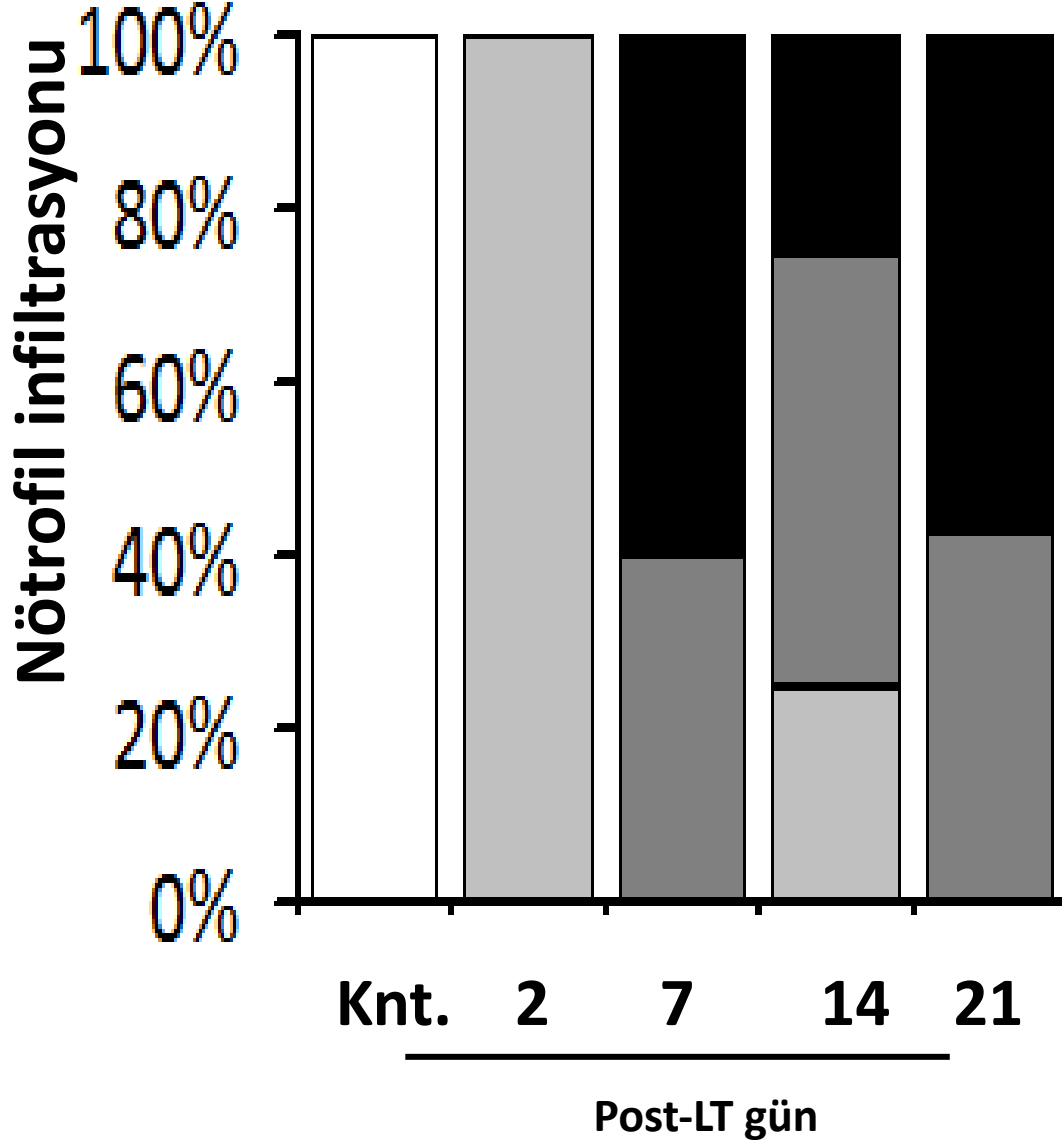
Beyaz, skor 0 (aktivite yok)

Gri, skor düşük aktivite

Siyah, orta aktivite

4.5.5. Nötrofil infiltrasyonu

Nötrofil infiltrasyonu şekil-17'de sunulmuştur

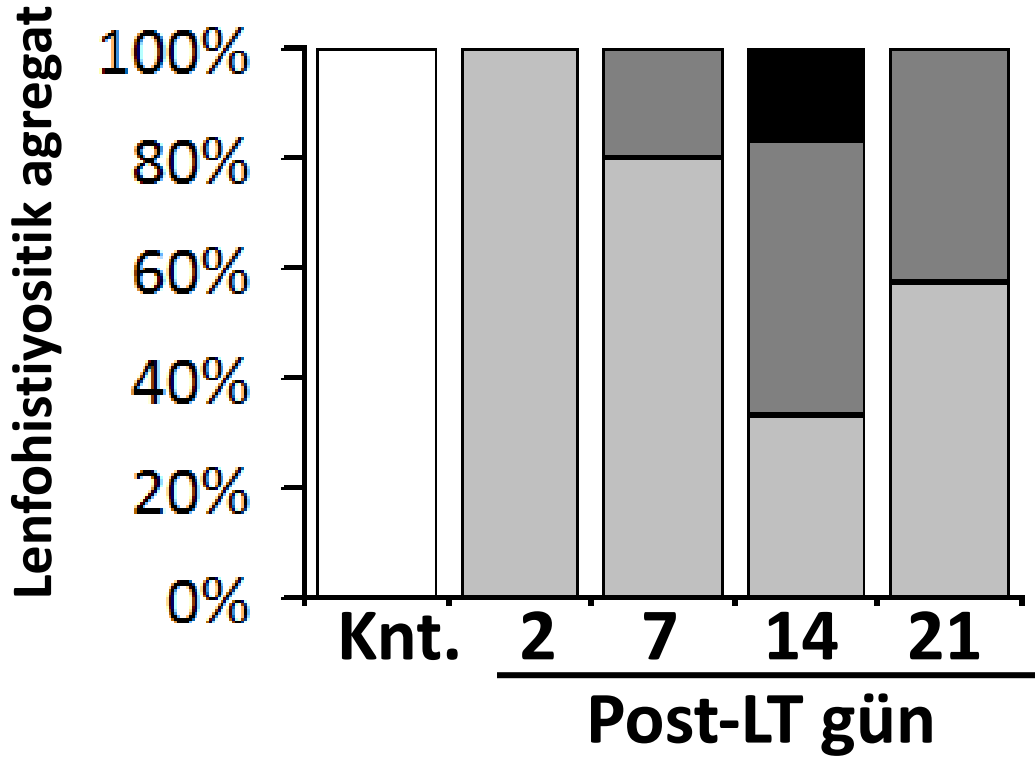


Şekil-17: Nötrofil infiltrasyonu

Beyaz, skor 0 (infiltrasyon yok)
 Gri, skor 1 düşük infl.
 Koyu gri, skor 2 orta infl.
 Siyah, skor 3 yüksek infl.

4.5.6. Lenfohistiyositik agregant.

Lenfohistiyositik agragat Şekil-18'de sunulmuştur



Şekil-18: Lenfohistiyositik agragat

Beyaz, skor 0 (infiltrasyon yok)

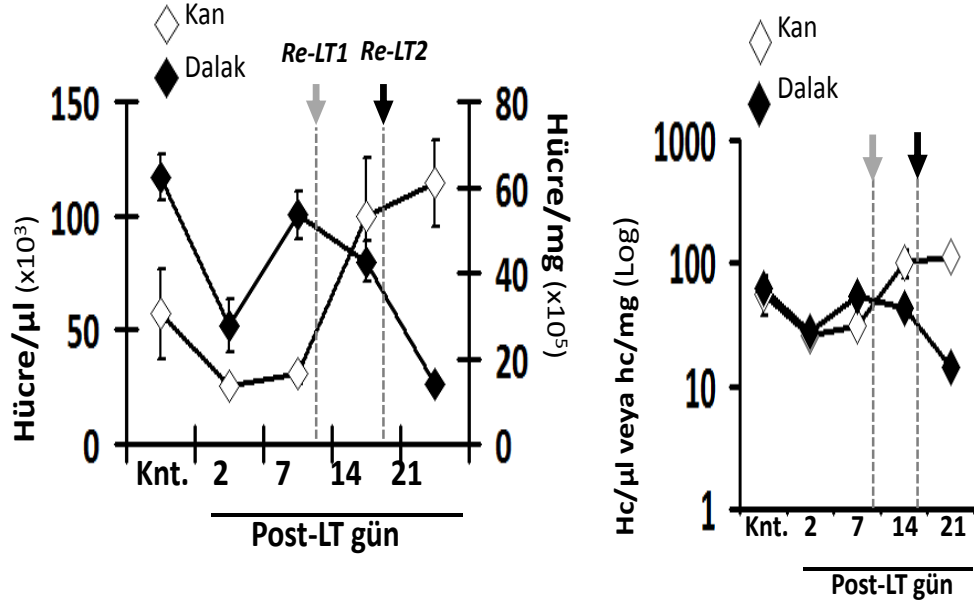
Gri, skor 1 düşük infl

Koyu gri, skor 2 orta infl.

Siyah, skor 3 yüksek infl.

4.6 . Periferik kan ve dalakta lökosit

Periferik kan ve dalakta lökosit sayısı şekil-19'da sunulmuştur.

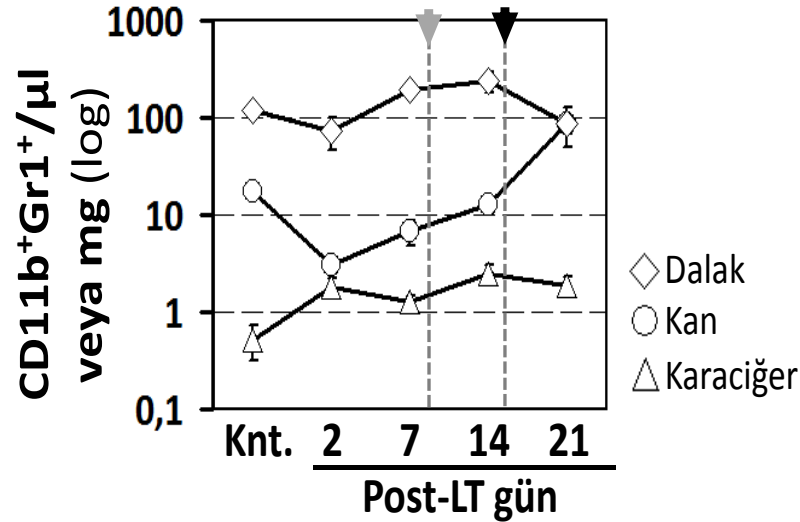


Şekil 19: Periferik kan ve dalakta lökosit sayısı.

Myeloid kökenli hücrelerin toplam sayısı ve orantısal dağılımları değerlendirildiğinde ameliyat sonrası erken dönemde hem kan hem de dalakta hücrelerin azaldığı, 7 günlük süreç içerisinde dalaktaki hücrelerin anlamlı şekilde yükseldiği ve kandaki hücrelerin artmasına katkı da bulunduğu ancak kandaki artışın dalaktaki artış kadar belirgin olmadığı görülmektedir. Cerrahi sayısı arttıkça dalaktaki hücre sayısı azalmakta ancak periferik kandaki hücreler ters orantı ile artmaktadır.

4.7. Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD 11 b+ Gr1+ myeloid kökenli hücrelerin dağılımı.

Periferik kan, dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+ myeloid kökenli hücrelerinin dağılımı şekil-20’de sunulmuştur.

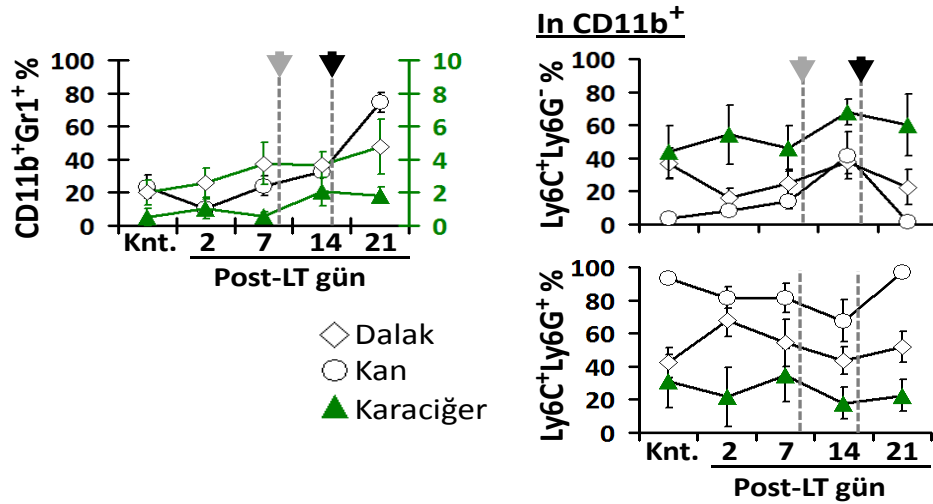


Şekil-20: Periferik kan, dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+ myeloid kökenli hücrelerinin dağılımı

CD11b+GR1+ Myeloid kökenli hücrelerin toplam sayısı ve orantısal dağılımları değerlendirildiğinde ameliyat sonrası erken dönemde hem kan hem de dalakta hücrelerin azaldığı, 7 günlük süreç içerisinde dalaktaki hücrelerin anlamlı şekilde yükseldiği ve kandaki hücrelerin artmasına katkı da bulunduğu ancak kandaki artışın dalaktaki artış kadar belirgin olmadığı görülmektedir. Cerrahi sayısı arttıkça dalaktaki hücre sayısı azalmakta ancak periferik kandaki hücreler ters orantı ile artmaktadır. CD11b+GR1+ hücrelerinin karaciğerdeki dağılımı cerrahi sonrası süreçte ve tekrarlanan cerrahi ile belirgin değişiklik göstermemektedir.

4.8 Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+myeloid kökenli hücrelerinin ve alt gruplarının orantısal dağılımı

Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+myeloid kökenli hücrelerinin ve alt gruplarının orantısal dağılımı şekil-21'de verilmiştir.



Şekil-21: Periferik kan,dalak ve karaciğerde CD11b+Gr1+myeloid kökenli hücrelerinin ve alt gruplarının orantısal dağılımı

MDSC'ler kendi içlerinde granülositik (Ly6CdüşükLy6G+) ve monositik (Ly6CyüksekLy6G-) hücreler olarak ayrıldıklarında da karaciğerde cerrahi sonrası farklı dönemlerde ve cerrahi tekrarlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır. İmmatür granülositik hücrelerin dalakta cerrahi sonrası erken dönemde artıp, uzun dönemde düşme eğiliminde olduğu ve tekrarlanan cerrahiden anlamlı şekilde etkilenmediği, immatür monositik hücrelerin ise cerrahi sonrası erken dönemde düşüp cerrahi tekrarlandıkça artmaya başladığı ancak üçüncü cerrahiden sonra artış gösteremediği saptanmıştır. Erken dönemde dalak ve kandaki hücreler ters yönde dağılım gösterirken uzun dönemde ve cerrahi tekrarlandıkça hem granülositik hem de monositik hücre dağılımlarının dalak ve periferik kanda paralel oldukları da görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Cerrahi travma gibi olayların etkisi ile oluşan strese yanıt, endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikleri içerir. Bu reaksiyonların oluşumunda stres hormonları ve sitokinler rol oynar. Stres ne kadar büyük ise o kadar büyük reaksiyonlara ve sonuçta daha büyük katabolik etkilere sebep olabilecektir.

Cuthbertson: travmalı hastalarda öncelikle erken dönemde hipermetabolizma sonucu protein ve yağ tüketen, vücut sıvı ve elektrolitlerini koruyan karakteristik cevabın oluştuğunu göstermiştir. (76).

Travmanın şiddetiyle orantılı olarak oksijen ve enerji gereksinimi artmaktadır. Cerrahi hastada aminoasit, lipid, karbonhidrat metabolizmasında hangi değişikliklerin olduğunun bilinmesi metabolik ve beslenme desteğinin belirlenmesinde önemlidir. Travmaya cevapta bir dizi reaksiyonun ve izleyen metabolik durumların merkezinde insülinin normal anabolik etkisinin azalması yani insülin direncinin gelişmesi söz konusudur. Serbest yağ asitleri travma sonrası öncelikli enerji kaynaklarıdır. Trigliseritler travma sonrasında ve kritik hastalıkta tüketilen enerjinin %50-80'ini karşılar.

Cerrahi stres ve travmalar protein sentezinde azalma ve orta düzeyde bir protein yıkımına neden olur. Ağır travma, yanık ve sepsis artmış protein yıkımı ile seyreder. Protein malnütrisyonu inflamatuvar cevabı bozarak enfeksiyona karşı savunmayı etkiler. Cerrahi kliniklerindeki hastalara açlık sırasında glikoz verilmesinin amacı proteolizi azaltmak ve kas kütlelerinde oluşan kayıpları engellemektir.

Bu nedenle bu durumun yönetilmesinde travmaya metabolik yanıtın detaylarının bilinmesi, özümsemesi ve hastalarda uygulamaların buna göre yapılması gereklidir.

Geçirilmiş tekrarlayan cerrahiler sonucunda konakta malnutrisyon süreci başlamaktadır. Malnutrisyon sonucunda immunité bu durumdan olumsuz şekilde

etkilendiği çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu hastalarda Lenfosit alt gruplarında, sitokin yapımında ve lenfosit aktivasyonunda değişiklikler oluşur.

Anoreksiya Nervosa tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda Sitokin salınımında regülasyon bozukluğu, IL-1 beta TNT düzeylerinde artım, T-alt huce gruplarında azalma, hücresel sitoksisite aktivasyonunda bozukluk saptanmıştır.

Bizim alışmamızda da tekrarlayan cerrahiler sonucunda farelerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kilo kaybı saptanmıştır.

Cerrahi sonrası yara yerinde travmaya yanıt olarak polimorfonuklear lekosit ve makrofag birikimi olur.IL1 ve TNFa sentezini artırarak Growth faktor yoluyla fibroblast proliferasyonunu sağlar.Kollajen sentezi ve inhibisyonuda IL1 ve TNFa yoluyla ayarlanır.Makrofajlar kimyasal faktorlarla anjiogenez oluşumunu başlatır.

Makrofaj migrasyonunu T-lenfosit migrasyonu takip eder ve birkaç tip lenfokin sentezi yaparak yara yerindeki vasküler yapılara module edici etki yapar. Lenfokinler Fibroblast aktiveedici faktör yoluyla fibroblastların aktivasyon ve inhibasyonunu sağlar.T lenfositler yara iyileşmesinin 1.haftasından başlayarak kollajen sentezini bozuyor ve yukarıda anlatılan mekanizmalar yara yeri epitelizasyonun başlamasına neden olur.Epitelizasyon yara kenarlarından huce aktivasyonu ve migrasyonuyla başlar ve karşı duvara ulaşana kadar devam eder.

Tekrarlanan cerrahiler ile gerilim gucu ve makroskopik olarak yara yerinde farklılığın saptanmadığı, en fazla tip 1 kollajenin arttığı, resisitasyon arttıka matürasyon hızının arttığı, bu süreçte daha önceden hazır olan inflamatuvar süreçlerin rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (85,86,87,88). Bizim alışmamızda: Makroskopik olarak laparotomi sayısı arttıka inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak yara yerinde kalınlaşma izlenmektedir.

Splenomegali primer dalak hastalıklarından daha çok sistemik bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar.Splenomegalinin oluşum mekanizmaları çok çeşitlidir. Lenfoid doku proliferasyonu ,neoplastik hücre infiltrasyonu, ekstramedüller hematopoez,fagositik hücrelerin artışı veya vasküler akımın obstruksiyonu gibi mekanizmalardan bir veya birkaçı ile hastalarda splenomegali gelişebilir. Splenomegaliye çoğu zaman hepatomegali de eşlik eder.Splenomegali ve lökositoz birlikteliği genelde infeksiyon hastalıkları ve malign hastalıklarda görülür. (89,90).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda :Dalak ortalama çap ve ağırlığının, laparotomi sayısı arttıkça ve post operatif süre arttıkça istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülmüştür. ($p<0.05$).Dalak boyutunun artma nedeni dalakda birikenCD11,Gr1 myeloid hücrelerine bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Tekrarlayan cerrahi girişim sonrası, erken postoperatif dönemde IL-6, TGF, IFN, GM-CSF, IL-13, TNF- α gibi çeşitli immun mediatörlerin arttığı gösterilmiştir. Bu durum yeni mediatörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Myeloid kökenli baskılayıcı hücreler son yıllarda giderek daha dikkat çekmekte olan mediatörlerdendir (77).

Myeloid Kökenli baskılayıcı hücreler (MDSC); bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, travmatik stres ve kanserli olgularda dalak ve kemik iliğinde artış gösteren hücre gruplarıdır. 80'li yıllardan beri kanser araştırmaları bu hücreler üzerine yoğunlaştırılmıştır. Tümör gelişimi devam ederken, tümörden salgılanan VEGF nedeniyle immatür şekilde kemik iliğinden salgılanan myeloid kökenli hücreler, immünite üzerinde ciddi bir baskılanmaya yol açmakta oldukları gösterilmiştir. Bunu da dentritik hücre sayılarını azaltarak ve antijen sunmalarını engelleyerek neden olurlar. Bu immatür myeloid hücreler MHC sınıf II sahibi olmadıklarından dolayı antijenlere cevap oluşturamazlar, ama bu yolla sunulan antijenlere immün sistem cevabını da baskılamadıkları gösterilmiştir. Ancak MHC sınıf I ile sunulan antijenlere karşı güçlü bir baskılamaya yol açarlar. MDSC'ler ROS, NO ve Peroksinitrit salgılayarak T hücre yanıtlarını baskıladıkları gösterilmiştir.

MDSC'lerin gelişimi için; Interlökin-11 (IL-11), interlökin-13 (IL-13), interlökin-6 (İL-6), TGF- β , IFN- α , VEGF, GM-CSF, kök hücre faktörü (SCF), prostaglandinler gibi maddeler yardımıyla Janus Kinaz 2 (JAK2) proteinini kullanılarak Sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici 3 (STAT3) yolağı çalıştırılır. Bu sayede MDSC gelişimi uyarılmış olur. MDSC'lerin baskılama yapabilmeleri için de aktive olmaları gerekmektedir. Bunun içinde MDSC ler IFN- α , interlökin-4 (IL-4), interlökin-13 (IL-13) ve TGF- β gibi sitokinler yardımıyla Sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici -1 (STAT-1) ve sinyal iletici ve transkripsiyon aktive edici-6 (STAT-6) yolaklarını çalıştırarak yapmaktadırlar.

MDSC'ler immüniteyi, Antijene özgün baskılama ve Antijene özgün olmayan baskılama şeklinde iki tip baskılamaya yol açarlar

T hücrelerine tümör antijen sunumu yapıldığı anda aktifleşen T hücreleri baskılamak için MDSC'ler uyarılır. Bu hücrelerden çok miktarda Hidrojen peroksit (H_2O_2) salınımı olur. Ayrıca MDSC'lerden çok miktarda Nitrik oksit (NO^-) salınımı da olmaktadır. H_2O_2 ve NO^- etkileşimi ile vücutta sentezlenen oksidatif bir ajan olan Peroksinitrit (PNT) oluşmaktadır. Bu madde de T hücre yanıtının baskılanmasın da esas etkili bileşendir MDSC'ler Prostaglandin E2 (PGE_2) salgılayarak antijenden bağımsız immün sistemi baskıladıkları gösterilmiştir. Bunun nedeni PGE_2 T hücrelerin oluşumunu ve çoğalmalarını direkt etki ile baskılar. Ayrıca MDSC'ler immün sistemin fazla çalışmasını kontrol eden Düzenleyici T hücreleri (Treg) de baskırlar. MDSC'ler ortamdaki besin maddelerinin tüketilmesi sonucuyla da T hücre yanıtlarını baskılayabilmektedir. MDSC'ler Arjinaz aktivitesine sahiptirler. Bu enzim yardımıyla ortamda bulunan L-arjinin aminoasitini katabolize ederek T hücrelerin proliferasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. Benzer etkiyi ortamdaki sistein aminoasitini de tüketerek yapmaktadırlar.

MDSC'lerin bulunduğu ortam da baskılama şekilleri için önemlidir. Örneğin dalakta bulunan MDSC'ler yüksek seviyede ROS içerirken, NO ve Arjinaz aktivitesi daha az seviyelerdedir. Tümörde bulunan MDSC'ler ise daha yüksek NO ve arjinaz aktivitesine sahiptirler bundan dolayı da antijen özgün baskılamaları daha yüksek seviyededir. (78).79. 80.

Yapılan bir çalışmada cerrahi stres yaratılan farelerde CD11,Gr1 ve arjinazın immunsupressiv etkisi araştırılmıştır.Alınan sonuçlarda CD11,Gr1 ve arjinazın en yüksek değerleri dalakda ölçülmüş olup,IL2,IFN,TCR zinciri üzerinden immunsupressif etki yaptığı saptanmıştır.(81,82,83,84,).

Bizim çalışmada: Lökositlerin ve CD11b+Gr1+ hücrelerinin cerrahi alana göçü ile erken dönemde dalak ve periferik kanda hücreler azalmakta, ilerleyen dönemde dalaktaki hücrelerdeki artışla birlikte kandaki hücreler de artmakta ancak cerrahi tekrarlandıkça dalaktaki hücre artışı durumu kompanse edememektedir.

ÇIKARIMLAR

1. Cerrahinin 2 kezden daha fazla uygulanması vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır.

2. Tekrarlanan cerrahi ile dalak çap ve ağırlığı artmaktadır. Karaciğer ağırlığı tekrarlanan cerrahiden etkilenmemektedir.

3. Tekrarlanan cerrahi ile epitelizasyon azalmakta ve ülserasyon artmaktadır. Nötrofil infiltrasyonu ve lenfositik agregat ikinci kez cerrahiye kadar artış gösterse de üçüncü cerrahi ile yeterli kompenzasyon sağlanamamaktadır.

4. Lökositlerin eve CD11b+Gr1+ hücrelerinin cerrahi alana göçü ile erken dönemde dalak ve periferik kanda hücreler azalmakta, ilerleyen dönemde dalaktaki hücrelerdeki artışla birlikte kandaki hücreler de artmakta ancak cerrahi tekrarlandıkça dalaktaki hücre artışı durumu kompanse edememektedir.

5. CD11b+GR1+ hücrelerinin karaciğerdeki dağılımı cerrahi sonrası süreçte ve tekrarlanan cerrahi ile belirgin değişiklik göstermemektedir.

6. Dalaktaki hücresel değişikliğe immatür monositik hücreler öncülük etmektedir.

6. SONUÇ

- Cerrahi sonrası immun yanıt içerisinde dalak, buradan salgılanan myeloid kökenli CD11b+GR1+ hücreleri ve immatür monositler aktif role sahiptir. Tekrarlanan cerrahi ile dalaktan bu hücrelerin üretimi kompenzasyon sağlamaya çalışsa da, cerrahi sayısının artması bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir.
- Cerrahi sayısının daha da artırılmasının dalak ve bu hücreler üzerine olan etkisi, bu hücrelerin salgılanmasını arttırmada dalağa etki edebilecek faktörler yada hücre artışının yara iyileşmesi üzerine olabilecek etkilerinin araştırılması; cerrahi, immunité, yara iyileşmesi konularında bilgi birikiminin artmasında katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Siewert R. Die Früh-Relaparatomie. Chirurg 1970; 41: 761-4.
2. Hutchins RR, Gunning MP, Lucan DN, Allen-Mersh TG, Soni NC. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. World J Surg 2004; 28: 137-41.
3. Utkan NZ, Cantürk NZ, Yıldırım C, Analay H. Karın içi ameliyatı geçiren hastalarda erken relaparotomi nedenleri. Cerrahi Tıp Bülteni 1995; 4: 92-4.
4. Chang WH, Chu CH, Wang TE. Adhesive small bowel obstruction: How long can patient tolerate conservative treatment? World J Gastroenterol 2003; 9: 603-5.
5. Kurt N, Yıldırım M, Yıldırım G, Toprak M, Acar H, Gülmen M. Erken relaparatomiler. Cerrahi Tıp Bülteni 1995; 4: 164 - 9.
6. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: Prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. World J Surg 2000; 24: 32-7.
7. Radenovski D, Georgiev A. Relaparotomy in middle aged and elderly patients with peritonitis following a primary operation for digestive pathology. Khirurgia (Sofia) 1998; 51: 29-32.
8. Mulier S, Pennickx F, Verwast C, Filez L, Aerts R, Fieuws S et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: Multivariate analysis in 96 patients. World J Surg 2003; 27: 379-84.
9. Damianov D, Aleksandrova A, Nedin D. Postoperative peritonitis. Khirurgia (Sofia) 1996; 49: 21-3.

10. Parker MC, Ellis M, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12584 patient undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon & Rectum* 2001; 44: 822-30.
11. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1: 62-66.
12. Ward Platt MP, Tarbit MJ, Aynsley-Green A. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 472-428.
13. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71.
14. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1: 62-66.
15. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000; 24: 690-695.
16. Schricker T, Klubien K, Wykes L, Carli F. Effect of epidural blockade on protein, glucose, and lipid metabolism in the fasted state and during dextrose infusion in volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92: 62-69.
17. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 181-186.
18. Kim TK, Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean J Anesthesiol* 2010; 59: 265-269.

19. Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P (eds). *Basics in clinical nutrition*. 3th ed. Czech Republic: Galen, 2004: 57-134.
20. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15-49.
21. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 181-186.
22. Campbell RM, Cuthbertson DP. Effect of environmental temperature on the metabolic response to injury. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1967; 52: 114-129.
23. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 275-285.
24. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15-49.
25. Leskovan JJ, Justiniano CF, Bach JA, Cook CH, Lindsey DE, Eiferman DS, et al. Anion gap as a predictor of trauma outcomes in the older trauma population: correlations with injury severity and mortality. *Am Surg* 2013; 79: 1203-1206.
26. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2009; 19: 275-285.
27. Sobotka L, Soeters PB. Metabolic response to injury and sepsis. In: Sobotka L, Allison SP, Fürst P, Meier R, Pertkiewicz M, Soeters P (eds). *Basics in clinical nutrition*. 3th ed. Czech Republic: Galen, 2004: 57-134.

28. Fellander G, Nordenstrom J, Tjader I, Bolinder J, Arner P. Lipolysis during abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 150-155.
29. Carli F, Lattermann R, Schricker T. Epidural analgesia and postoperative lipid metabolism: stable isotope studies during a fasted/fed state. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 132-138.
30. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71.
31. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk.
32. Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995; 222: 36-42.
33. Carli F, Webster J, Pearson M, Pearson J, Bartlett S, Bannister P, et al. Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1991; 67: 729-734.
34. Carli F, Halliday D. Modulation of protein metabolism in the surgical patient. Effect of 48-hour continuous epidural block with local anesthetics on leucine kinetics. *Reg Anesth* 1996; 21: 430-435
35. Cuthbertson DP. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *Biochem J* 1930; 24: 1244-1263.
36. Cuthbertson DP. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *Biochem J* 1930; 24: 1244-1263.

37. Chwals WJ, Fernandez ME, Jamie AC, Charles BJ. Relationship of metabolic indexes to postoperative mortality in surgical infants. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 819-822.
38. Lattermann R, Carli F, Wykes L, Schricker T. Epidural blockade modifies perioperative glucose production without affecting protein catabolism. *Anesthesiology* 2002; 97: 374-381.
39. Carli F, Ramachandra V, Gandy J, Merritt H, Ford GC, Read M, et al. Effect of general anaesthesia on whole body protein turnover in patients undergoing elective surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 373-379.
40. Jan BV, Lowry ST. Systemic response to injury and metabolic support. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2010: 15-49.
41. Yoshiyuki Naito, Sunago Tamai, Koh Shingu, et al. Responses of plasmaadrenocorticotropic hormone, cortisol and cytokines during and after upperabdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-3
42. Alagoz Ali, Sazak Hilal, Şavklıoğlu Eser, et al. Göğüs cerrahisinde torakalepidural analjezinin hemodinami, glukoz ve kortizol düzeyleri üzerine etkilerindeğerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi* 2005; 13 (1): 31-36
43. - Kaynaroğlu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523-1524.
44. Handa RJ Bungess LH, Kerr Gonadal steroid Hormon reseptors and sex differences Hipothalamo pituitary-adrenal. *Horm Behav* .1994,28,464-76.
45. Gonra G. Fentonami, Zaimovic A caccovari, Redi N, Maestri D, et al *Neuroendocrine*.1996,33.56.78.

46. Schwartz SI, et al.; Principles of Surgery (8 th edition). 3,18,35.45.
47. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
48. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000; 27: 2351-9.
49. Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002; 48: 575-7.
50. Schwartz SI, et al.; Principles of Surgery (8 th edition). 3,9,19.38.
51. **Kenneth L. Becker, C. Ronald Kahn, Robert W. Rebar.** Prolactin and its disorders(chapter 13). *Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2002; Third edition on cd-rom:37.*
52. Schricker T, Klubien K, Wykes L, Carli F. Effect of epidural blockade on protein, glucose, and lipid metabolism in the fasted state and during dextrose infusion in volunteers. *Anesthesiology* 2000; 92: 62-69.
53. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65-71.
54. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 2000; 24: 690-695
55. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B SaundersCo, Updated edition 2006-2007.

56. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity Cell 2006; 124: 783-801.. Takeda K, Akira S, Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005;17: 1-14.Kabalitz D, Medzhitov R. Innate immunity-cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokins. CurrOpin Immunol 2007; 19:1-3.
57. Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. Nat Immunol 2007; 8(10):1041-8.
58. Jr Janeway CA, Travers P, Walport M,Shlomchik MJ (eds).Antigen recognition by B-cell and T-cell receptors. Immunobiology. 6th edition.NewYork USA: Garland Science;2005, pp:103-134.
59. Roitt I, Brostoff J (eds), Antibodies. In Immunology 6th edition, Spain Mosby , 2001,pp 65-85.
60. Mossmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. AnnuRev Immunol 1985;7: 145-73.
61. Sakaguchi S.Regulatory T cells Springer Semin immunopathol 2006; 28:1-2.
62. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J , Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity , tumor immunity and transplantationtolerance. Immunological Review 2001;182: 18-32.
63. Abbas AK,Lichtman AH, Pober JS, eds. B cell activation and antibody production.In Cellular and Molecular Immunology.4th ed. Philadelphia,W.B Saunders Company, 2000.pp192-207.

64. Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol* 1998;16:323-58.
65. Parham P. Virtual reality in the MHC. *Immunol Rev* 1999;167, 5-15.
66. Barclay A, et al. 1997. *The Leukocyte Antigen FactsBook* Academic Press. 2. Trowbridge IS, et al. 1993. *Annu. Rev. Immunol.* 12:85. 3. Kishihara K, et al. 1993. *Cell* 74:143. 4. Pulido R, et al. 1988. *J. Immunol.* 140:3851.)
67. . Trowbridge IS, et al. 1993. *Annu. Rev. Immunol.* 12:85. 3. Kishihara K, et al. 1993. *Cell* 74:143. 4. Pulido R, et al. 1988. *J. Immunol.* 140:3851.)
68. Takeda K, Akira S, Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005;17: 1-14.
69. Kabalitz D, Medzhitov R. Innate immunity-cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:1-3.
70. Desmend, C., Haibe-Kains, B., Wirapati, P., Buyse, M., Larsimont, D., Bontempi, G. Ve diğerleri. (2008) Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 14(16), 5158-5165
71. Pieters J. MHC class II restricted antigen presentation. *Curr Op Immunol* 1997;9:89-96.
72. Mosmann T. Cytokines and immune regulation. Rich RR, (ed.): *Clinical Immunology, Principles and Practice*. Mosby, Missouri, 1996,pp.217-230.
73. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest* 2000; 117:1162-1172.

74. Male D Cell migration and inflammation. Roitt I, Brostoff J, Male D (eds) . In Immunology 6th ed. Mosby , 2001, pp 47-49.
75. Abbas AK,Lichtman AH, Pober JS, eds. B cell activation and antibody production.In Cellular and Molecular Immunology.4th ed. Philadelphia,W.B Saunders Company, 2000.pp192-207.
76. Campbell RM, Cuthbertson DP. Effect of environmental temperature on the metabolic response to injury. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci 1967; 52: 114-129.
77. Sauter TGöttinger PRedl-Wenzl EM et al. Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response? *Arch Surg* 1997;132:250- 255
78. Gabrilovich, D.I. Velders, M.P., Sotomayor, E.m.,Kast, W.m. (2001) Mechanism of immune dysfunction in cancer mediated by immature Gr-1+ myeloid cells. *J Immunol*, 166 (9), 5398-5406.
79. Gabrilovich, D.I., Nagaraj, S. (2009) Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 9 (3), 162-174.
80. Corzo, C.A., Cotter, M.J., Cheng, P., Cheng, F., Kusmartsev, S., Sotomayor, E. ve diğerleri. (2009) Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*, 182 (9), 5693-5701.
81. Choi, J. Y., J. A. Oughton, and N. I. Kerkvliet. 2003. Functional alterations inCD11b_Gr-1_ cells in mice injected with allogeneic tumor cells and treated with2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int. Immunopharmacol.* 3:553–570.
82. Gabrilovich, D. I., M. P. Velders, E. M. Sotomayor, and W. M. Kast. 2001.Mechanism of immune dysfunction in cancer mediated by immature Gr-1_ myeloidcells. *J. Immunol.* 166: 5398–5406.

83. Ertel, W., E. Faist, C. Nestle, L. Hueltner, M. Storck, and F. W. Schildberg. 1990. Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J. Surg. Res.* 48: 622–628.
84. Rodriguez, P. C., D. G. Quiceno, J. Zabaleta, B. Ortiz, A. H. Zea, M. B. Piazuolo, A. Delgado, P. Correa, J. Brayer, E. M. Sotomayor, et al. 2004. Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 64:5839–5849
85. Araghizadeh F, Beck DE. Abdominal wound closures. *Colon Rectal Surg.* 2001;14: 57-64.
86. Speranzini MB. Aspectos técnicos do fechamento da parede abdominal. In: *Aspectos Técnicos na Cirurgia do Aparelho Digestivo.* 2000. p.383-90.
87. Parreira JG, Solda S, Rasslan S. Damage control: a tactical alternative for the management of exanguinating trauma patients. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39: 188-97.
88. Biondo-Simões ML, Terranova O, Ioshii SO, Borsato KS, Weingärtner J, Nogueira G, Longhi P. Effects of fagging on abdominal wall healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2005; 20: 124-33.
89. Chapman WC, Newman M: Disorders of the spleen. In: *Wintrobe's Clinical Hematology* (eds: Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM) 1999 pp:1969-1989
90. Onida F, Beran M: Chronic Myelomonocytic Leukemia: Myeloproliferative Variant. *Curr Hematol Rep* 3:218–226; 2004