

756657

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ RATLARDA KARBONDİOKSİT PNEUMOPERİTONEUMUN
İNFLAMATUAR CEVABA ETKİLERİ**

**DR. MEHMET DEMİRCİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. Ali UZUNKÖY**

ŞANLIURFA

2004

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SEPSİSLİ RATLARDA KARBONDİOKSİT PNEUMOPERİTONEUMUN
İNFLAMATUAR CEVABA ETKİLERİ**

**DR. MEHMET DEMİRCİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. Ali UZUNKÖY**

**ŞANLIURFA
2004**

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve gelişimi aşamalarında her türlü desteğini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ali Uzunköy ile mesleğimi öğrenme ve geliştirme safhalarında bana yardımcı olan öğretim üyelerimizden Doç. Dr. Ömer Faruk Akıncı , Doç. Dr. Ali Coşkun ve şu anda üniversitemiz bünyesinde bulunmayan hocalarımızdan Prof. Dr. Bahattin Canbeyli, Doç. Dr. Şükrü Aydın Düzgün, Doç. Dr. Mikdat Bozer'e ve tezimin hazırlanmasında desteği bulunan çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

DR. MEHMET DEMİRCİ



ÖZET

Bu çalışmada sepsiste CO₂ pneumoperitoneumun inflamatuvar cevaba etkileri deneysel olarak araştırıldı.

Çalışmada kullanılan 21 rat 7'şerli 3 gruba ayrıldı.

Grup 1. Kontrol grubu

Grup 2. Sepsis oluşturulan grup

Grup 3. Sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grup.

Çalışmada ilk gruba (kontrol grubu) hiçbir işlem yapılmadı. İkinci ve üçüncü gruptaki ratlara intraperitoneal E. Coli verilerek peritonit oluşturuldu.. E. Coli verildikten 24 saat sonra, üçüncü gruba perkütan yolla intraperitoneal CO₂ gazı verilerek 4 cm su basıncında pnömoperitoneum oluşturularak bu basınçta bir saat bekletildi. Her üç gruptaki tüm ratlar aşırı eter dozu ile sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinde lökosit ve CRP değerlerine bakıldı. Alınan periton biopsileri peritonit şiddeti açısından değerlendirildi. Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

CRP değerlerinin sepsis oluşturulan grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı derecede artışı gözlemlendi. Sepsisli grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grup kendi aralarında değerlendirildiğinde ise 3. grupta anlamlı olarak azaldığı saptandı. Lökosit değerlerinin sepsis oluşturulan grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı derecede artışı gözlemlendi.

Periton biopsisinde peritonit şiddetinin sepsis oluşturulan grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı derecede artışı gözlemlendi. Sepsisli grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grup kendi aralarında değerlendirildiğinde ise Grup 3'de istatistiksel olarak azaldığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; E. Coli verilerek peritonit oluşturulan ratlarda CO₂ pneumoperitoneum uygulaması peritonitin şiddetini ve oluşan inflamatuvar yanıtı azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Rat, intraabdominal sepsis, CO₂ pneumoperitoneum, peritonit

ABSTRACT

The aim of the present experimental study was to investigate the effects of carbondioxyde pneumoperitoneum on inflammatory response in experimental sepsis and peritonitis severity score in .experimental peritonitis.

Twenty-one wistar albino rats were included. The experiments were assigned into 3 groups. Group 1 (n=7) consisted of control subjects; group 2 (n=7) and 3 (n=7) consisted of subjects with peritonitis and sepsis induced by intraperitoneally injected Escherishia coli. In addition, pneumoperitoneum was caused using carbodioxyde insufflation in group 3. Peritonit severity score, C-reactive protein level and white blood cell count were assessed in all groups.

Peritonitis severity score, C- reactive protein level and white blood cell count were significantly higher in group 2 and 3 than group 1 (both, $p<0.05$), while signicantly lower in group 3 than group 2 ($p<0.05$).

In conclusion, carbondioxyde pneumoperitoneum decreases the peritonitis severity and systemic inflammatory response in experiments with Escherishia coli peritonitis and sepsis.

Key words. Rat, intraabdominal sepsis, CO₂ Pneumoperitoneum , peritonitis.

İÇİNDEKİLER

	sayfa
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pneumoperitoneum.....	3
2.2. Laparoskopik cerrahide pneumoperitoneum	3
2.3. Karın içi enfeksiyonları şiddetinin belirlenmesi.....	4
2.4. Karın içi enfeksiyonları sınıflandırılması.....	4
2.5. İntraabdominal enfeksiyonlara karşı konağın savunması.....	5
2.6. Periton bakteriyolojisi ve intraabdominal enfeksiyonlar.....	6
2.7. İntraabdominal enfeksiyon gelişimi.....	7
2.8. Sepsis	8
2.9. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu.....	9
2.10. Septik şok	10
2.11. Sepsis etiyojisi	11
2.12. Sepsis patofizyolojisi.....	10
2.13. Sepsisin hemodinamik etkileri	12
2.14. Sepsiste hemodinamik bozukluklar.....	13
2.16. Sepsisle ilgili hastalıklar.....	13
2.17. Enfeksiyon ve akut faz reaktanları.....	14
3. MATERYAL METOD	16
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	29
7. KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR

APACHE II	Acut Physiology And Chronic Health Evaluation
SAPS	Simplified Acut physiology Score
MOF	Multibl Organ Failuer
MPI	Mannheim Peritonit Index
PIA	Peritonit İndex Altone
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
PAF	Platelet Aktivatör Faktör
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendrom
MDF	Miyokardiyal Depresan Faktörü
DIK	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
SIRS	Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu
MODS	Multiorgan Disfonksiyon Sendromu
CRP	C Reaktif Protein
E. COLİ	Esherishia Coli

TABLULAR

	sayfa
TabloI Periton biopsisinin histopatolojik değerlendirmesi.....	18
TabloII Grublarda peritonun histopatolojik incelemesinin peritonit Şiddetinin değerlendirme sonuçları.....	21
TabloIII 1 ve 2 gruplar arasında CRP, WBC ve periton biopsisi değerlendirilmesi...21	
TabloIV 2 ve 3 gruplar arasında CRP, WBC ve periton biopsisi değerlendirilmesi...21	
TabloV 1 ve 3 gruplar arasında CRP, WBC ve periton biopsisi değerlendirilmesi...22	



RESİMLER

	sayfa
Resim 1 CO ₂ pneumoperitoneum oluşturma düzeneği.....	17
Resim 2 Kontrol grubunda periton biopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi.....	19
Resim 3 Sepsis grubunda periton biopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi.....	20
Resim 4 Sepsis ve CO ₂ pneumoperitoneum grubunda periton biopsisinin histopatolojik değerlendirilmesi	20



ŞEKİLLER

	sayfa
Şekil 1 CRP değerlerinin kontrol sepsis ve sepsis CO ₂ pneumoperitoneumun.....	23
gruplarının karşılaştırılması.....	
Şekil 2 WBC değerlerinin kontrol sepsis ve sepsis CO ₂ neumoperitoneumun.....	24
gruplarının karşılaştırılması.....	



1. GİRİŞ

Minimal invaziv cerrahi tekniklerin popülaritesi son yıllarda giderek daha hızla artmaktadır. Açık cerrahiye göre minimal invaziv cerrahi uygulamaların birçok üstünlükleri vardır. Daha kozmetik olması yanında, hastanede yatış süresinin daha kısa olması, postoperatif ağrının daha az görülmesi, günlük aktiviteye daha çabuk dönülmesi gibi avantajları vardır. Bunun yanında laparoskopik girişimlerde operasyon süresi daha kısa olmakta ve postoperatif ileus gibi komplikasyonlar daha az görülmektedir (14). Yapılan çalışmalarda açık cerrahi ile laparoskopik cerrahi arasında önemli derecede fizyolojik, metabolik ve immünolojik farklılıklar da ortaya konulmuştur.

Operasyonun hemen başında laparoskopik girişim sırasında kullanılacak trokar veya diğer enstrümanların karın içine güvenle sokulabilmesi ve ekspozurun daha iyi olması için intraabdominal bir gaz verilerek pnömoperiton oluşturulması gerekir. Pnömoperiton için nitroz oksit (NO₂), helyum (He) ve karbondioksit (CO₂) gibi gazlar kullanılmıştır. Bu gazlar arasında en uygunu CO₂ gazıdır.

Pneumoperitoneum oluşturulmasında volümden bağımsız olarak ortalama 14 mmHg'lık çalışma basıncına ulaşılır (8,45,57,59,60). Operasyon sırasında pnömoperitoneumun gerek intraabdominal basınç artırıcı etkisi ve gerekse kullanılan CO₂ difüzyonu nedeniyle sistemik etkili olabileceği öne sürülmüş ve araştırılmıştır (16,17,24).

Peritonit varlığında CO₂ pneumoperitoneum kullanımının sepsisin şiddetini artırdığı ve jeneralize peritonite sebep olduğu bildirilmiştir. Ancak akut apandisit, gangrenöz kolesistit gibi lokalize peritonite neden olan patolojilerde laparoskopinin güvenle uygulanabilmesi, generalize peritonit olgularında da laparoskopinin uygulanabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir. Çalışmamız sepsisli ratlarda CO₂ pneumoperitoneumun peritonitin şiddetine ve inflamatuvar yanıtta etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Laparaskopi çok uzun bir süreden beri jinekolojide tanı amaçlı kullanılmaktadır. Endoskop ile batın içini ilk kez gözleyen ve bunu bilimsel makale haline getiren kişi olarak Georg Kelling olarak bilinmektedir. Bindokuzyüzbir yılında pnömoperiton için normal hava bir iğne ile köpek batınına verilmiş ve ayrı bir trokardan sistoskopi girerek laparaskopiyi gerçekleştirmiştir. Bu işlem 'coelioskopie' adını vermiştir. 1900 tarihinde Dimitri Ott, vajene yaptığı kesiden ayna ile batın ön duvarına ışığı yansıtarak karın içini gözlediğini yanılanmıştır. Bu işleme 'Ventroskopi' adı verilmiştir. Bugün uygulanan tekniğin Kelling'in tanımladığına daha yakın olduğu anlaşılmaktadır (44).

İnsanlar üzerinde kullanım ile ilgili yayın 1911'de, Fransa'nın Lyon kentinde Philippe Mouret gerçekleştirmiştir (44). Genel cerrahi alanında popülerite kazanması ilk kez 1988'de Dobois ve Perissat tarafından laparoskopik kolesistektominin tanımlanmasıyla olmuştur (40). Teknolojik gelişme bu alanda kullanılan enstrümanların çeşitlenmesine neden olmuştur (12).

Genel tababetde endoskopi 20. yüzyıl başlarından beri, daha çok luminal organların iç kısımlarının gözlenmesi anlamındadır. Laparaskopi ise abdominopelvik boşluğun teleskopik gözlenmesi anlamındadır. Jacobaeus 72 hastada toraks ve abdomen 115 kez gözlenmiş ve işleme "laparothorakoskopie" adı verilmiştir. Benzer zamanlarda Bernheim, John Hopkins Üniversitesinde iki hastada laparoskopik inceleme yaptığını yayınlamış ve işleme 'organoscop' adını vermiştir.

Kalk adlı Alman Hepatolog, 1929'da laparoskopik işlem için ilk kez dual trokar ve 135 derecelik lens sistemini kullanmıştır. 1937'de J.C. Ruddock, "peritoneoscopy" adlı makalesinde 500 olguluk tecrübesini bildirmiş ve 39 vakadan biopsi aldığı yazmıştır. 1938'de Jones Veress, emniyet için pnömoperiton iğnesini tanımlamıştır. 1960'da Kurt Semm, otomatik insuflasyon ve endoskopik abdominal cerrahide kullanılacak enstrümanları tanımlamıştır. Bu gelişmeler sonucu terapötik cerrahi yaklaşım mümkün olmuştur.

2.1. Pneumoperitoneum

Pneumoperitoneum perkütan yolla ve veress iğnesi ile, ya da açık yolla Hasson tekniği ile oluşturulur. Genellikle perkütan yolla yapılmakla birlikte, daha önceden operasyon geçirmiş ve yapışıklıkların olabileceği tahmin edilen olgularda açık yöntem tercih edilmektedir. Karın içinde yeterli boşluk oluşturmak için 10-14 mmHg basıncına ulaşmaya kadar CO₂ verilir. Takiben umbilikal alt veya üst katlantısına yapılan 1

cm.lik kesiden 10mm.lik trokar batına sokulur. Umbilikal trokardan videokameraya bağlı laparoskop batına sokulur. Umbilikal girişe ilaveten operasyon çeşidine göre üç trokar daha batına yerleştirilir.Gerektiğinde beşinci hatta altıncı trokarla da eksojuru iyi sağlamak amacıyla batına girilebilir(11,12,27,29,47,59,60). Pneumoperitoneum altında yapılan ekspolaryonda, karın içi organlar gözden geçirilir.Yan görüşlü laparoskop kullanımı özellikle porta hepatis ve hepatoduedenal ligamanın değerlendirilmesinde kolaylık sağlar. Bu portlarda girilen aletlerle laparoskopik cerrahi işlem gerçekleştirilir.

2.2. Laparoskopik cerrahide pneumoperitoneum

Karın içinde görüntü sağlayabilmek için şart olan pneumoperitoneum, kapalı ve açık teknik olmak üzere iki şekilde sağlanabilir. Kapalı teknikte Veress iğnesi ile karına girilerek pneumoperitoneum sağlanır. Ancak, özellikle geçirilmiş ameliyatlardan sonra barsakların karın duvarına yapışması olasılığında mini laparotomi yapıp parmak kontrolü veya gözle kontrollü olarak ilk trokar karına yerleştirilip sonra pneumoperitoneum sağlanır. Pneumoperitoneum için tercih edilecek gazın periton irritasyonunun az olmalı, ucuz olmalı ve yanma özelliği bulunmamalıdır. Bu amaçla değişik gazlar denenmiş ve yapılan çalışmalar sonucu ideale en yakın gazın CO₂ olduğu saptanmıştır.

Pneumoperitoneum için CO₂'in tercih edilme nedenleri

- 1-Temini kolaydır.
- 2-Ucuzdur.
- 3-Süratle emilir.
- 4-Yanmayı süprese eder.
- 5-Gaz embolisi riski azdır.

Nitrik oksit (NO₂) ve oksijen (O₂) gazları, yanma özellikleri ve emboli olasılıkları fazla olduğu için tercih edilmezler.

2.3. Karın içi enfeksiyonların şiddetinin belirlenmesi

Hastalığın şiddetini belirlemeye yönelik objektif kriterlerin olmaması nedeniyle karın içi enfeksiyonu olan hastalara yönelik eski çalışmaların yorumlanması, tartışılması ve sonuçlarının karşılaştırılmasında sorunlar yaşanmıştır. Bunu önlemek amacıyla 1980'li yılların başlangıcından itibaren değişik parametreler kullanılarak karın içi enfeksiyonun şiddetini belirlemeye yönelik çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Bu skollama sistemlerinin basarisini, risk grublarını guvenilir bir sekilde ortaya koyabilmesi, mortalite riskini dogru olarak tahmin edebilmesi, agresif cerrahi girisim gerekecek hastaları belirleyebilmesi ve değişik tedavi yöntemlerinin uygulandığı hasta gruplarının karşılaştırabılme imkanı vermesine bağlıdır (15,31,49,50).

Karın içi enfeksiyonların şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılan prognostik skollama sistemlerinden bazıları, Acut Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acut Physiology Score (SAPS), Multipl Organ Yetmezliği (MOF), Mannheim Peritonit Index (MPI) ve Peritonit Index Altone (PIA)dir. Bunlardan sadece MPI ve PIA peritonitlere özel skollama sistemleri olup diğerleri yoğun bakım ünitelerinde yatan tüm kritik hastalar için kullanılmaktadır. PIA, 1987 yılında Wache ve arkadaşları, MPI ise yine aynı yıl içinde Wittman ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Bu iki sistemden MPI'nin daha çok taraftarı olup karın içi enfeksiyonlar ile ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skollama sistemi yaş, cinsiyet, organ yetersizliği, malignite varlığı, peritonit süresi, hastalığa kolon katılımı, yayılımın genişliği ve periton sıvısının özellikleri gibi parametrelerin puanlaması ile hesaplanmaktadır. Fuegger, MPI skoru 21'in altında olan hastalarda mortaliteyi % 2-3, 21-29 olanlarda % 22, % 29'un üzerinde olanlarda ise % 59 olarak bildirmektedir. APACHE II , hastanın yaşı, kronik sağlık durumu ile klinik ve labaratuvar sonuçlarından oluşan 12 fizyolojik değişkenin ağırlıklı puanlaması ile oluşur (31,49,50).

2.4. Karın içi enfeksiyonların sınıflandırılması

Karın içi sepsis, karın içi enfeksiyon ve peritonit terimleri çoğunlukla klinikte aynı anlamda kullanılmaktadır (15,31,50). Peritonit, peritonun bir kısmının veya tamamının inflamasyonudur. Klinik olarak peritonun bakteriyel inflasyonu ile nonbakteriyel (safra, kan, pankreatik enzimler, mide asidi vb.ile oluşan) iflamasyonunu birbirinden ayırmak oldukça zordur. Zira peritonun her iki irritasyonda verdiği cevap başlangıçta aynıdır. Bu nedenle bu dönemde peritonit terimi tercih edilmelidir. Eğer irritasyona yol açan mikroorganizma inflamatuvar cevabı değiştirebiliyor ve buna bağlı olarak enfeksiyon bulguları hastanın kliniğine yansiyorsa, o zaman karın içi enfeksiyondan sözedilir.

Bazen lokal bir sorun, bazen de tüm sistemleri etkileyen morbidite ve mortalitesi yüksek ciddi bir patoloji olarak karşımıza çıkabilen karın içi enfeksiyonları daha kolay anlayabilmek için bir çok sınıflandırma yapılmıştır. Karın içi enfeksiyonları dört ana başlıkta incelemek mümkündür (15,31,49,50).

Karın içi infeksiyonların sınıflandırılması

1. Primer peritonitler

- A. Spontan peritonitler
- B. Protezlere ait peritonitler
- C. Granülomatöz peritonitler

2. Sekonder peritonitler

- A. Perforasyona ait peritonitler
- B. Postoperatif peritonitler
- C. Posttravmatik peritonitler

3. Tersiyer peritonitler

- A. Patojen mikroorganizma olmaksızın oluşan tersiyer peritonitler
- B. Mantarların neden olduğu tersiyer peritonitler
- C. Düşük virülanslı patojenlerle gelişen tersiyer peritonitler

4. Karın içi apseler

- A. Primer peritonitlerden gelişen karın içi apseler
- B. Sekonder peritonitlerden gelişen karın içi apseler
- C. Tersiyer peritonitlerden gelişen karın içi apseler

2.5. İntraabdominal infeksiyonlara karşı konağın savunması

İnfeksiyonla başa çıkmada üç ana peritoneal savunma mekanizması vardır

1. Bakterilerin lenfatikler yoluyla mekanik temizliği
2. Bakterilerin bağışıklık hücreleri tarafından fagositozla öldürülmesi
3. Bakterilerin difüzyonunu sınırlamak için abse oluşumuyla mekanik sekestrasyon (31,49,50).

Diafragmatik hareket sıvının lenfatiklere doğru akmasını sağlar. Küçük boyutları nedeniyle bakteriler kolayca diafragmatik orifisten duktus torasikus'a ve sistemik dolaşıma geçerler. Bu gastrointestinal sistem hastalıklarının neden titreme ve ateşle karşımıza çıktığını açıklar. İkinci savunma komponenti bağışıklık hücrelerinin direk aktivasyonudur. Periton makrofajları dahil tüm makrofajlar respiratuar patlama yoluyla fagositozla direk mikrobik öldürmede rol oynar. Bu proteolitik enzimlerin salınımı inflamatuvar cevabın ana komponentini oluşturur ve bu olay daha sonra sitokinler tarafından da indüklenir. İnflamasyon sırasında görülen parankim hasarından kısmen nötrofiller sorumludur. Nötrofiller, direkt olarak hücre zarını sindirerek bakteri üzerinde toksik etkiye yol açan granüler enzimleri içerirler. Bu savunma mekanizması süperoksit radikaller yaratabilmek için mutlaka oksijen molekülüne ihtiyaç duyar.

Ölmüş dokuları olan hastalar ve şoktaki hastalarda bu savunma komponentini engelleyen yetersiz oksijen dağılımı söz konusudur. İnflamatuar süreçten etkilenen kan damarları ve lenfatiklerdeki örten endotel hücreleri de zarar görür. Bu permabilitiyi artırarak sadece sıvı değil makrofaj ve nötrofillerin de sistemik dolaşımdan intraabdominal boşluğa geçmesine izin verir. Mezotel hücreleri nötrofilleri infeksiyon alanına çeken değişik inflamatuvar moleküller salgılar. Trombosit aktive edici faktörlerin salınımı sonucu trombosit aktivasyonu ve adezyonu görülür. Monosit etkileşimi immünglobülin salınımına yol açar (15,31,50).

Sistemik inflamatuvar hücrelerin infeksiyon bölgesine gelirler. Kemotaktik ajanların salınımı nötrofilleri bu bölgeye toplar ve endotele yapışık inflamasyon bölgesine geçmeleri için indükler. Lökositlerde sistemik dolaşımdan infeksiyon alanına geçmelidir. Hücre önce kan akımının merkezindeki sirkülatuvar konumunu terk eder, kapiller noktada hasarlı endotele sıkıca yapışır ve daha önce bahsedilen kemotaktik ajanlar tarafından aktive edilir. Migrasyon integrinlerin yapışık ektravasküler boşluğa hareketi ile olur (15,31,49,50).

2.6. Periton bakteriyolojisi ve intraabdominal infeksiyon

Kolondaki bakterilerin çoğu anaerobiktir ve intraabdominal infeksiyonlarda çok az rol oynar. Klinik infeksiyonlarda en çok izole edilen bakteriler *Escherichia Coli*, *Enterabacter*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas*'tır. Bunlar normal kolon florasının % 0.1'den azını oluştururlar. En sık görülen anaerobik patojen olan *Bacteriodes fragilis* bile floranın sadece % 1'ini oluşturur. Çok sayıda patojen olmayan bakterinin varlığı, patojenik olma potansiyeli taşıyan bakterilerin büyümesini baskılayarak konağa bir çeşit koruma sağlar. Bu denge genellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinde bozulur ve kalan bakterilerin virulansının artmasına yola açar. Bakteri konsantrasyonu da gastrointestinal kanal boyunca değişir. Mide yoğun asit içeriğinden dolayı 10^3 bakteri/mm³ içerir, ancak asit baskılayıcı tedavide bu miktar artar. Proksimal incebarsakta 10^4 - 10^5 bakteri/ mm³ bulunurken terminal ileumda 10^9 / mm³'e ulaşır. Kolonda ise distalde daha fazla olmak üzere 10^{12} /mm³'e çıkar (15,31,49,50).

Perforasyon sonrası çeşitli türde bakteriler peritona yapışır ve mezoda kolonize olur. *B. fragilis* en fazla rastlanan mikroroganizmadır ve intraabdominal abse gelişiminde ana faktördür. Anaerobik ve aerobik bakteriler arasında sinerji infeksiyonun şiddetini artırır. Safra tuzları ve pankreatik salgılar, pudra, pamuk bez parçacıkları, dikişler ve baryum gibi yabancı maddeler de peritoneal kontaminasyona bağlı morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır.

2.7. İntraabdominal infeksiyonun gelişimi

Tek bir bakterinin peritona inokülasyonu her zaman infeksiyona yol açmaz. Diğer fakültatif ajanların varlığında bakteriler ve ölü dokuların kombinasyonu peritonit riskini artırır. Kontaminasyonun sınırlanması ve debrisin evakuasyonu ne kadar çabuk olursa rezolüsyon şansı o kadar iyidir. Erken tanı anahtar rolü oynasa da her hastada klasik ateş, lökositoz ve karın ağrısı görülmeyebilir. İlk fizyolojik cevap zararlı etkenlerin, üçüncü boşluğa sıvı birikimi ile seyreltilmesidir. Hasta bundan sonra voltüm kaybı belirtileri gösterir, ancak lokalize peritonit olmaz. Alt lob pnömonisi gibi pnömonik olaylar da yansıyan somatik yollar nedeniyle intraabdominal bir olayı andırabilir. Bu yüzden batına herhangi bir girişim yapmadan önce göğüs muayenesi yapıp görüntülenmelidir (15,31,49,50).

Viseral perforasyon varlığında düz karın radyogramlarında serbest hava görülür. Abdominal abselerde serbest hava görülmeyebilir. Karaciğer veya dalak üzerinde hava-sıvı seviyeleri subfrenik abseyi düşündürür.

Peritonitli hastaların preoperatif hazırlığı intravasküler hacmin restorasyonunu içerir. Terapötik dozda geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Asidoz veya solonum yetmezliği gelişen hastalar düzgün bir şekilde entübe edilmeli ve solonum desteği sağlanmalıdır. Metabolik asidoz sadece infeksiyona bağlanmamalıdır. Yetersiz resusitasyon olabileceğide düşünülmalıdır. Resusitasyon yeterli olduğunun ölçüleri kan basıncı ve idrar çıkışının monitorizasyonu ile belirlenir.

Sepsisdeki hastalara farmakolojik dozda kortikosteroid verilmemelidir. Bazı çalışmalarda yüksek dozda verilen steroidlerin sepsiste erken mortaliteyi geciktirdiği gösterilmişse de, bütün olarak sonucu değiştirmedeği görülmüştür. Steroidlerin yararlı olduğu tek durum; hipotansif ve ateşli klinik tablonun peritoniti andırdığı akut adrenal yetmezliktir.

2.8.Sepsis

Enfeksiyona karşı gelişen sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır. Sepsis özellikle yaşlı, immün yetersizlikli ve ağır hastalarda artan oranlarda morbidite ve mortalitenin sebebidir. Halen koroner olmayan yoğun bakım hastalarındaki ölüm sebeplerinin en başta gelenidir. 1980' lerde mortalitesi % 40-80 olarak bildirilen bu antitenin, son 10 yıl içinde daha iyi anlaşılması, daha yeni tedavi yöntemleri kullanılması, daha güçlü antimikrobiyal ajanlar gelişmesine rağmen mortalitesi hala % 50' nin üzerindedir. Artan insidansın yeni etiyolojilere, daha potent ve geniş spektrumlu

antibiyotiklerin ve immünoşüpresif ajanların kullanımına ve enflamatuar, enfeksiyöz, neoplastik hastalıkların tedavisinde invaziv teknolojilerin kullanılmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (15,31,49,50).

Yıllarca sepsis ve enfeksiyon terimleri birbirlerinin yerine alternatif olarak kullanılmalarına rağmen, son çalışmalar sepsisin invazyon yapan organizmadan çok hastanın immünolojik yanıtı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Sepsis terimi enfeksiyondan kaynaklanan klinik yanıtı ifade eder. Ancak enfeksiyon olmadan da benzer, hatta aynı yanıt ortaya çıkabilir. Bu nedenle sebepten bağımsız olarak inflammatuar yanıtı tanımlamak için sistemik inflammatuar yanıt sendromu terimi kullanılmaktadır. Sistemik inflammatuar yanıt enfeksiyöz olayların yanı sıra; pankreatit, iskemi, multitravma, ve doku yaralanması, hemorajik şok, immün sistemin başlattığı doku hasarı ve inflammatuar olayın mediatörlerinden olan “tümör nekroz faktörü” ve diğer sitokinlerin eksojen yollarla uyarılması gibi non-enfeksiyöz patolojik sebeplerle de başlayabilir (15,31).

Sistemik inflammatuar yanıtın en sık komplikasyonu, organ sistemlerinde disfonksiyon gelişmesidir ki, bunlar da akut akciğer hasarı, şok, böbrek yetmezliği ve multiorgan disfonksiyon sendromu gibi iyi tanımlanmış klinik durumlardır. Bu tanımlara göre; steril dokuda mikroorganizmanın varlığı enfeksiyon olarak, kanda bakterilerin varlığı ise bakteriyemi olarak tanımlanmıştır.

2.9.Sistemik inflammatuar yanıt sendromu

Sebebi ne olursa olsun inflammatuar yanıtı tanımlamak için kullanılır. Sistemik inflammatuar yanıt aşağıdaki durumlardan 2 ya da daha fazlasının varlığıyla belirlenir:

- 1.Vücut sıcaklığının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması
- 2.Kalp atım sayısının 90/dk'nın üzerinde olması
- 3.Solunum sayısının 20/dk'nın üzerinde veya P_aCO_2 32 mmHg'nin altında olması
4. Lökosit sayısı 12.000/ mm^3 'nin üzerinde veya 4.000 / mm^3 'nin altında olması yada periferik yaymada immatür bant formunun %10'nun üzerinde olmasıdır.

2.10.Septik şok

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen beraberinde perfüzyon anormallikleri de bulunan, hipotansiyon ile seyreden sepsistir. Perfüzyon anormallikleri, laktik asidoz, oligüri, veya mental durumda ani değişiklikler gibi olabilir. İnotropik veya vazopressör

ajan ile tedavi edilen hastalar perfüzyon anormalliklerinin olduğu durumlarda hipotansif olmayabilir (15,31,49,50).

2.11.Sepsis etiyojisi

Sepsise sebep olan mikroorganizmaların spektrumuna bakıldığında, en fazla izole edilen patojenlerin gram (-) enterik patojenler olduğu (*E.coli*, *K.pneumonia*, *Enterobakterler*, *P.aureginosa*), ardından stafilokok ve enterokok türlerinin geldiği görülmektedir. Immüsuprese olmuş kişilerde mantarlar da bakteri gibi sepsis ve septik şoka sebep olur. Geçmişte yapılan çalışmalar göstermiştir ki, septik şokların 2/3' ünden gram (-) mikroorganizmalar, 1/3' ünden ise gram (+) mikroorganizmalar sorumludur. En sık rastlanan gram (-) basiller; *E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeroginoza*, *Enterobakter* ve *Proteus* türleridir. Gram (+) mikroorganizmalar ve özellikle streptokoklar ve stafilokoklara bağlı sepsis sıklığında artış olmuştur. Hospitalize ve kritik olan hastalarda, potansiyel bakteriyemi kaynakları oldukça fazladır. Gastrointestinal kanal ve içerdiği gram (-) aerobik basil popülasyonu hazır bir kaynaktır. Pyelonefrit ve genitoüriner enfeksiyonlar olasılıkla fekal kontaminasyon sonucunda oluşur. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyona gereksinim duyan solunum yetmezlikli hastalarda, yapay hava yolu normalde olan protektif mekanizmaları devre dışı bıraktığından trakeobronşial ağaç gram (-) mikroorganizma kolonizasyonuna açıktır. Bu kolonizasyon pnömoni için potansiyel bir kaynaktır ve sepsise neden olabilir (15,31,49,5).

Sepsis için birçok predispozan faktör vardır. Bunlar:

1. Yaş (sepsisli hastaların % 50'si 60 yaşından büyüktür.)
2. Büyük operasyonlar
3. Politravmalar
4. İmmüsupresyon ve kanser kemoterapisi
5. Diabetes mellitus, üremi, konjestif kalp yetmezliği
6. Organizmadaki yabancı cisimler (respiratuvar, üriner, intraabdominal)
7. Prematür doğum
8. Artmış invaziv girişimler gibi savunma mekanizmasını bozan faktörler
9. Alkolizm

2.12. Sepsis patofizyolojisi

Sepsisin kesin patofizyolojisi tam anlaşılammış olmakla birlikte, sepsis gelişimindeki olaylar zincirindeki ilk basamağın bir mikroorganizma tarafından hastanın enfekte olması olduğu düşünölmektedir. Tetikleyici faktörler arasında; idrar yolu enfeksiyonları, pnömoniler abseler ve peritonit gibi olaylar yer alır. Bunu mikroorganizmalar veya toksik ürünlerinin kan dolaşımını invazyonu takip eder. Kan dolaşımında yalnızca mikroorganizmaların varlığı, sepsisi tetiklemek için yeterli değildir. Gereklı olan, potansiyel endojen mediyatörlerin aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtın başlatılmasıdır.

Sepsisteki endojen mediyatörler karmaşık ve çok sayıdadır. Bunlar intrinsek koagülasyon döngüsü, aktive kompleman, kininler, sitokinler (interlökinler ve TNF), araşidonik metabolizma ürünleri, miyokard depresan faktör, endorfinler, histamin, lizozomal enzimler, PAF ve toksik oksijen radikalleridir.

İnfeksiyon veya bakteriyemi varlığında vücudun ilk savunması fagositik hücreler (makrofajlar, monositler, PMN granülositler) ve kompleman yoluyla sağlanır. Bu spesifik olmayan bir yanıttır. Hemen ardından immünglobülinler ve immünkompetan hücreler spesifik bir immün yanıtı başlatırlar. Bu yanıtın en önemli aktivatörleri; bakteri hücre duvarı bileşenleridir. Bunlar gram (-) bakteriler için endotoksinler (lipit A) ve gram (+) bakteriler için teikloik asittir. (12,14,56,57).

Bunlar organizmanın yanıtı ve inflamatuvar kaskadların başlaması için tetikleyici moleküller olarak görev yapar. Sitokinler; TNF, IL-1 ve komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunun bir ürünü olan anafilatoksin, ilk çıkan mediatörlerdir ve bunlar sırasıyla mediatörlerin salınımı ile birlikte olan yoğun hücreseel yanıtları, kemotaksis ve granülosit aktivasyonunu tetikler.

Sekonder mediatörler hem fagositik hücrelerin hem de inflamatuvar yanıtı yayan inflamatuvar kaskadların reaktivasyonundan sorumludur. Bu olayın sıkça rastlanan sonucu septik şoka veya multiple organ disfonksiyonu sendromuna ilerlemedir. Ancak, bu mediatörlerin pek çoğu spesifik inhibitörlerle nötralize edilebilir. Bunlar da inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkarlar ve hatta bazılarının hem inhibitör hem de mediatör olarak çift görevi olabilir. Buna örnek PGE₂'dir. Bunun bilinen inflamatuvar mediatör özellikleri dışında makrofaj ve monositler tarafından TNF, IL-1 yapımını da inhibe ettiğı bilinmektedir.

Gram (-) bakterilerin endotoksinleri en fazla üzerinde durulan tetikleyici moleküllerdir. Bunlar dirençli ve yüksek mortaliteye sahip en ciddi septik şoklardan sorumludur. Fagosit, endotel hücreleri, lenfosit ve fibroblast gibi hücrelerle,

komplemanın direkt aktivasyonundan ve monosit ve makrofajların ürettiği sitokinleri indükleyerek inflamatuvar kaskadlarının indirekt aktivasyonundan sorumludur.

Bu lipopolisakkaritlerin diğer biyolojik etkileri, makrofajlar tarafından endojen peptidlerin ve lipid mediatörlerin (Thromboxan, Lökotrien, PAF gibi) sekresyonudur. Sepsis sırasında, kanda lipopolisakkaritlerin varlığı oldukça kısa sürelidir. Genellikle bunlar tespit edilemez, çok erken ve muhtemelen çok kısa bir süre için kanda bulunurlar, ama monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve PMN aktivasyonu ile birlikte kompleman ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile erken inflamatuvar reaksiyonu başlatırlar. Ancak benzer akut inflamatuvar reaksiyonların lipopolisakkaritle olmasa bile diğer mikroorganizmalar, patojenik virüsler ve gram (+) bakterilerle de oluşacağı bilinmektedir. Lipopolisakkaritler monositlerden direk olarak sitokin salınımı başlatır. Aynı zamanda, enfeksiyon odağındaki mikroorganizmalar fagosite edilir. Bu; makrofajların O₂ tüketimini artırır ve aktif O₂ radikalleri (süperoxid anyon, hidrojen peroxide) ile patojenleri parçalayan hidrolaz ve proteazlar yapılır. Makrofaj aktivasyonu kontrolden çıktığında bu hücreler generalize bir inflamatuvar yanıtın gelişmesine ve diğer hücre ve dokuların lokal harabiyetine katkıda bulunur (15,31,49,50).

Sitokinler sepsisteki inflamatuvar yanıtın erken mediatörleridir. Lipopolisakkaritler monosit ve makrofajları sırasıyla TNF, IL-1, IL-6, IL-8 üretimi için uyarır. Sepsis ve SIRS'da plazmada bu sitokinlerin artmış seviyeleri gözlenir. Diğer hücreler ve kan elemanları üzerine (PMN, endotel hücreleri, fibroblastlar ve plateletler) etkilidirler. Bu hedef hücrelerde, geç inflamatuvar yanıtı başlatacak olan mediatörlerin üretimini ve salınımını indüklerler. IL-8 özellikle PMN'ler üzerine aktiftir, TNF ve IL-1 de PMN ve endotel hücreleri üzerine etkilidir. Günümüzde özellikle IL-6'nın sepsisin ciddiyeti ile ençok alakalı sitokin olduğu düşünülmektedir.

Endotel; vasküler tonus, koagülasyon ve geçirgenliğin kontrolünde aktif olan pekçok molekül üreterek veya metabolize ederek maddelerin vasküler giriş ve çıkışını kontrol eden, arttıran aktif bir bariyerdir. Bu moleküller, endotelin, prostasiklin, nitrik oxid, PGE₂, aktif aminlerdir. Endotel hücreleri, lipopolisakkaritler veya sitokinlerle direkt aktive olduklarında, thromboplastin, PAF salınımı ile prokoagulan ve prothrombotik fonksiyona sahip olurlar. Aktive edildiklerinde, endotel hücreleri, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8), PAF, protasiklin, endotelin, (vasküler tonusa aittir), NO₂ gibi inflamatuvar mediatörleri salgılar. Vazodilatasyon etkisinden dolayı NO₂, vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Sepsis sırasında fazla

üretimi söz konusudur ki, bu; hipotansiyon, hipoperfüzyon ve şoka sebep olur (15,31,49,50).

İnfeksiyon odağının varlığı, endotoksinlerin salınımı, sitokinlerin üretimi ve koagülasyon kaskadının aktivasyon PMN lökositleri aktive eder. Bunlar pekçok kemotaksik faktörlerle infeksiyon alanlarına çekilir, örneğin sepsisin sık komplikasyonlarından ARDS'de, PMN'lerin pulmoner alveoler alanlara göçü iyi bilinen bir durumdur. PMN'lerin degranülasyonu ve makrofajlar tarafından yapılan O₂ türevleri, fazla miktarda yapıldığında özellikle endotelial hücreler için sitotoksiktir. Doğal endojen protektörler bunların üretimini durdurmaya çalışırlar. Bunlar;

- 1) süperokside dismutaz
- 2) katalaz
- 3) glutatyon peroksidaz'dır.

Sonuçta inflamasyon, infeksiyöz ajanları yoketmek için normal bir organizma cevabıdır. Ama sepsis ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda, inflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimi, inflamatuvar hücrelerin aşırı aktivasyonu söz konusudur ki, bu da metabolik düzensizliğe sebep olur. Vücudun savunma mekanizmaları etkilenir ve vücut kendi inflamatuvar yanıtını kendisi kontrol edemez hale gelir.

2.13. Sepsisin hemodinamik etkileri

Septik şokun en özgün hemodinamik özelliği kalp debisinde artış, sistemik vasküler dirençte azalma ve kan basıncında azalmadır. Taşikardi kan basıncının dengelenmesinden kısmen sorumludur. Yapılan araştırmalarda sepsisin hiperdinamik ve hipodinamik fazlarını tanımlamış ve kalp debisinin, azalmış debi preterminal bir olay olarak gelişmesine dek, yüksek kaldığını gösterilmiştir. Septik şokta sağ ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonları azalır. Hipovolemik şokun aksine, volüm yükleyerek preloadu arttırmak sol ventrikül atım gücünü yalnızca minimal düzeyde artırır. Bu ventriküllerin değişen kompliyans özelliklerine bağlıdır. Sıkça erkenden gelişen pulmoner arter hipertansiyonu da sağ ventrikül disfonksiyonundan kısmen sorumludur. Şokta açığa çıkan bir mediyatör olan miyokardiyal depresan faktörü (MDF)' ün miyokardiyal disfonksiyonda önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (5,15,31,49,).

Dolaşan plazma volümünde, artmış kapiller permeabiliteye bağlı olarak azalma, sepsisin hemodinamik fizyopatolojisinde majör bir etkidir. İntravaskülerden interstisyel alana aktif sıvı geçişine ek olarak; periferik göllenme,hepatosplenik venöz göllenme ve gastrointestinal veya yara yerinden kayıplar da kardiyak preloadı azaltırlar.

2.14. Sepsiste metabolik bozukluklar

Sepsise metabolik yanıtın kapsamı yalnız hastalığın süresi ve ağırlığına değil, premorbid beslenme ve immünolojik duruma da bağlıdır. Sistemik O₂ tüketimi azalsa da, sepsiste metabolik hız belirgin ölçüde artmıştır. Hiperglisemi, insülin rezistansı yaygındır. Sitokinlere yanıt olarak katekolaminlerin artışı lipolizi indükler. Hipertrigliseridemi artmış hepatik sentezin ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu gelişir. Albumin ve transferrin üretimi azalır.

Klinik özellikler

A) Semptomlar ve belirtiler

Sepsis çok geniş bir klinik semptom spektrumuna sahiptir. Bu belirtiler;

- 1) Hipertermi veya hipotermi
- 2) Taşikardi
- 3) Takipne, respiratuar alkaloz
- 4) Artmış kardiyak output, azalmış SVR
- 5) Lökositoz (sola kayma ile birlikte) veya lökopeni
- 6) Artmış hücre metabolizması ve artmış O₂ tüketimi
- 7) Artmış insülin ihtiyacı
- 8) Artmış sitokin seviyeleri (TNF, IL-1, 6, 8)
- 9) Kutanöz bulgular
- 10) Organ disfonksiyonu

Septik hastada fizik muayene ile infeksiyonun kaynağı veya şok durumlarının varlığını belirlenir. Bu fizyopatolojik olaylara ve metabolik bozukluklara yol açan septik şok tablosu ateş, titreme, taşikardi, takipne, mental değişiklikler ve hipotansiyon ile aniden başlar, kolayca tanınabilir. Ancak ileri yaş, mevcut başka hastalıklar, steroid tedavisi gibi çeşitli faktörler klinik bulguları zayıflatarak tanıyı zorlaştırabilir. Ateş ve titreme hemen daima vardır. Hastaların % 13' ünden fazlasında, özellikle yaşlılarda ve alkoliklerde hipotermi görülebilir. Erken dönemde görülen hiperventilasyon sonucu solunumsal alkaloz ve mental değişiklikler son derece önemli belirtilerdir. Çoğunlukla ateş, titreme ve hipotansiyondan önce oluşurlar. Başlangıçta kan basıncı normal veya hafif düşük olabilir ve extremitelere perfüzyon genelde yeterlidir. Ama septik şok ilerledikçe, hipotansiyon gelişir ve extremitelerin perfüzyonu bozulur, cilt siyanotiktir ve soluk bir hal alır. Oksijenin periferik dokularda kullanımında bozulma vardır.

Değişen sıklıkta görülen deri belirtileri spesifik değildir. Sepsisle ilişkili olarak olarak gelişen yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK.) sonucu peteşi, ekimoz, siyanoz gibi deri belirtileri klinik tabloya eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık 1/3' ünde gastrointestinal bulgular görülür. Bulantı, kusma, diyare veya ileusu içeren bu bulgular akut gastroenterit şüphesi ile tanıyı geciktirebilir. Sepsisin oluşturduğu safra sekresyonundaki defekt ile ilişkili orta derecede sarılık görülebilir. Şok sonucu gelişen hepatik nekroza bağlı sarılık nadirdir. (15,31,49,50).

Septik şokun klinik bulguları ;

1. Vital bulgular hipotansiyon, taşikardi, takipne, hipotermi veya hipertermi, titremeler
2. Ciltte peteşi, purpura, ekimoz, siyanoz
3. Koagülasyon anormallikleri kanama, DİK
4. Hematolojik anormallikler granülositoz, trombositopeni
5. Akciğer, karaciğer, böbrek, kalbi içine alan multiorgan yetmezliği

B. Laboratuvar bulguları

Genç serinin artmış yüzdesiyle lökositoz, genel bulgudur. Ancak, az sayıdaki bir hasta yüzdesinde nütropeni gözlenebilir. Artmış protrombin zamanı, artmış fibrin parçalanma ürünleri ve azalmış fibrinojen düzeyleriyle DİK de yaygındır, % 50 hastada trombositopeni olur. Bu reaktif vasküler endotele trombositlerin endotelial adherensine bağlı olabilir. Aşırı kanama % 5 hastada bildirilmiştir. Hiperglisemi yaygındır ve epinefrin, glukagon, kortizol gibi hormonların aktivitesini yansıtır olabilir. Hipoglisemi sıkça preterminal bir olaydır. Karaciğer fonksiyon testleri bilirubin, aminotransferaz ve alkalen. fosfataz artışı gösterir. Arteriyel kan gazı, tipik olarak ılımlı hipoksemi ve metabolik asidozu gösterir. Ağır solunum kası güçsüzlüğü yoksa, PaCO₂ genelde normal veya hafif artmıştır. Venöz kan gazı, artmış Hb saturasyonunu gösterir. Periferik O₂ dağılımı artsa da periferik O₂ tüketimi ve O₂ ekstraksiyonu azalır. Arteriyel ve venöz O₂ içeriği gradiyenti azalır ve 3 ml/dl'nin altında olabilir (15,31,49,50).

2.18. İnfeksiyon ve akut faz reaktanları

Akut faz reaktanları, infeksiyon, travma ve diğer hücre hasarı yapan olaylara karşı bir reaksiyon olarak, interlökin (IL)-1 aracılığıyla karaciğerde sentezlenen proteinlerdir. Birçok hastalıkta tanı kriteri ve klinik seyrin izlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, kompleman komponenti (C) 3,

1-asit glikoprotein, alfa1-antitripsin, elastaz alfa1-proteinaz inhibitör (E1-PI) ve haptoglobulin bilinen bir çok akut faz reaktanından bir kaçıdır. Hızlı, otomatik ve kantitatif immunoassay yöntemlerinin geliştirilmesi, akut faz reaktanlarının klinik kullanımlarını artırmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtan klasik bir yöntemdir. Bunlardan CRP mol ağırlığı yaklaşık olarak 11000 dalton olan bir pentamerdir. Normal serumda belirli bir miktarda bulunur. İnfeksiyon hastalıkları sırasında serumda düzeyi yüz kata kadar yükselebilir. İnfeksiyon geçtikten sonra düzeyi normale döner (52).



3.MATERYAL METHOD

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, Mikrobiyoloji ve Patoloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Deneysel çalışma:

Çalışma için aynı çevre şartlarında yaşamış olan Wistar Albino cinsi, 10-12 haftalık, ortalama 250-300 gr ağırlığında dişi ratlar kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm ratlar 10 gün süre ile aynı çevre şartlarında tutuldu ve standart rat yemi ve su ile beslendi. Tüm deneysel çalışmalar aseptik koşullar altında gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan 21 rat 7'şerli üç gruba ayrıldı.

Grup 1. Kontrol grubu

Grup 2. Peritonit oluşturulan grup

Grup 3. Peritonit ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grup

Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı. Çalışma sonunda aşırı eter dozu ile sakrifiye edilen bu ratlardan 10cc'lik 21 G uçlu enjektör ile intrakardiyak girilerek ortalama 5 cc kan alındı ve sitratlı tüpler içine konuldu.

İkinci gruptaki ratlara %10 povidon-iyodin (Batikon sol, Baxter) solüsyonu ile gerekli cilt antisepsisi sağlandıktan sonra, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda üretilen *Esherishia Coli* basilinin H110 şuşu (10⁵/ml) periton içerisine 1 cc olarak verildi. 24 saat sonra aşırı eter dozu ile sakrifiye edilen bu ratlardan 10cc'lik 21 G uçlu enjektör ile intrakardiyak girilerek ortalama 5 cc kan alındı ve sitratlı tüpler içine konuldu.

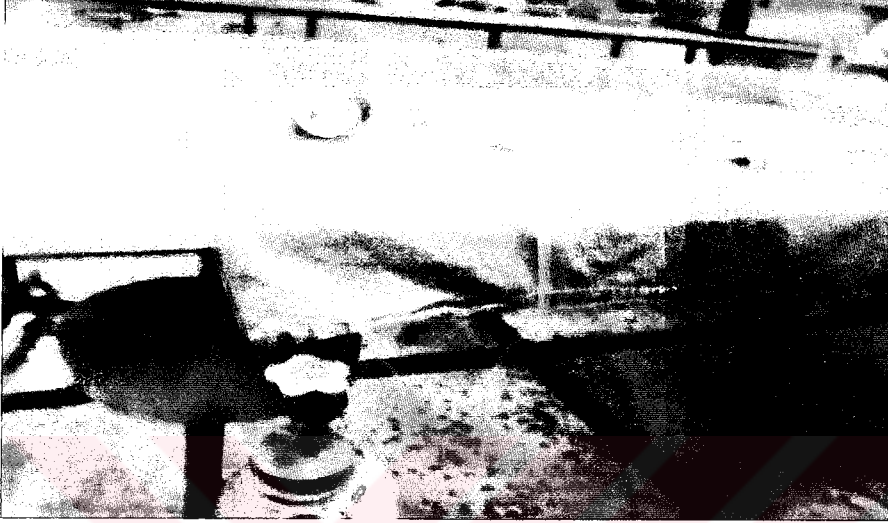
Üçüncü gruptaki ratlara da aynı şekilde cilt antisepsisini takiben, aynı miktarda *Esherishia Coli* şuşundan 1 cc (10⁵/ml) intraperitoneal verilerek 24 saat bekletildi. Eter anestezisi altında uyutulan ratlara aşağıda anlatılan bir düzenek ile CO₂ gazı verilerek pnömoperitoneum oluşturularak 4 cm su basıncı altında bir saat bekletildi. Aşırı eter dozu ile sakrifiye edilerek, diğer gruplarda uygulanan yöntemle her rattan ortalama 5 cc kan sitratlı tüpler içine alındı.

Her üç grubdaki ratların karın ön duvarından 1cm² ebadında periton dokusu eksize edilerek Harran Üniversitesi patoloji labaratuvarında histopatolojik olarak değerlendirildi.

Pnömoperitoneum oluşturma düzeneği:

CO₂ tüpünün başlığına, CO₂ gazını nakledecek plastik bir hortum bağlandı Bu hortumun diğer ucuna üçlü musluk yerleştirildi. Üçlü musluğun diğer iki ucundan birine intraabdominal basıncı ölçmek için bir manometre (Cuff Pressure Gauge)

yerleştirildi. Üçlü musluğun kalan ucuna G18 numara bir kanül bağlandı. CO₂ gazı oluşturulan bu düzeneğ ile ratların peritonuna perkütan yerleştirilen kanül yardımı ile intraperitoneal olarak verildi. Ratların intraabdominal basıncı sisteme adapte edilmiş olan manometre ile ölçülerek 4 cm su seviyesinde tutuldu (Resim 1).



Resim.1 CO₂ pneumoperitoneum oluşturma düzeneği.

Biyokimyasal analiz:

Alınan kan örneklerinde Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında total lökosit sayısına ve CRP değerlerine bakıldı. Lökosit sayımı Cell-Dyne 3700 cihazı (Abbott) ve CRP Cobas Integra 800 (Roche) analizatör cihazı ile değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme:

Periton biopsisinin histopatolojik değerlendirmesi Harran Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Periton biopsi örnekleri %10'luk formalin ile tesbit edilerek ince kesitler ayrıldı. Preperatlar hematoxilen-eosin boyası ile boyandı. Histopatolojik peritonit siddet skorlaması Tablo I de gösterilen bulguların varlığına göre 0, 1, 2 ve 3 üzerinden değerlendirildi (4,26) .

Tablo.1 Periton biopsisinin peritonit şiddet skoru açısından değerlendirilmesi

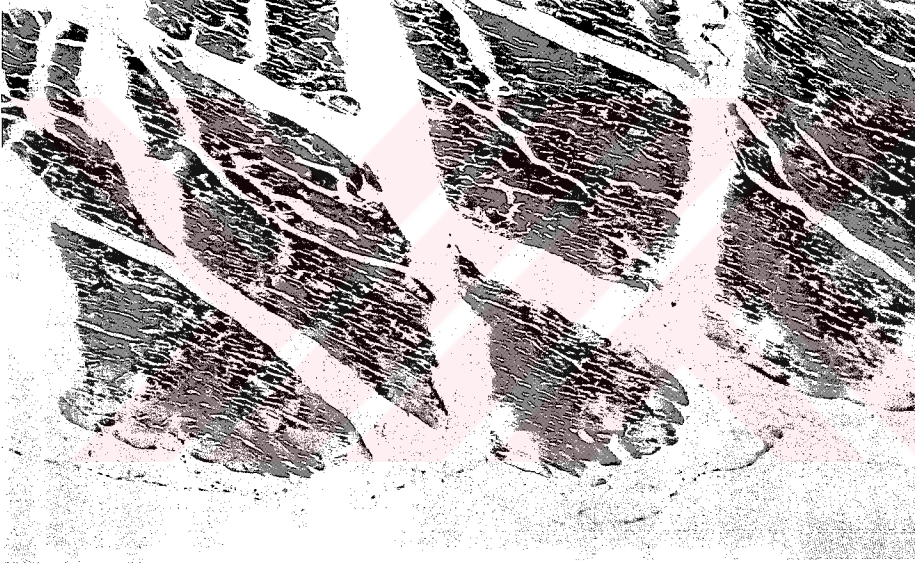
Peritonit şiddet skoru	Histopatolojik değerlendirme kriterleri
0	İnflamasyon ve doku değişikliği yok.
1	Subserozal kapiller damarlarda dilatasyon, peritoneal yüzeyde kalınlaşma, mezotelial hücrelerde şişme.
2	Mezotel hücrelerinde fokal deskuamasyon ve eksudatif fibrin varlığı, bir sahada 10 lökositden daha az bulunması.
3	Yoğun eksudatif fibrin ve mezotel hücrelerinde diffüz deskuamasyon bir sahada 10 lökositden fazla bulunması veya fokal mikroabseler bulunması.

İstatistiksel değerlendirme:

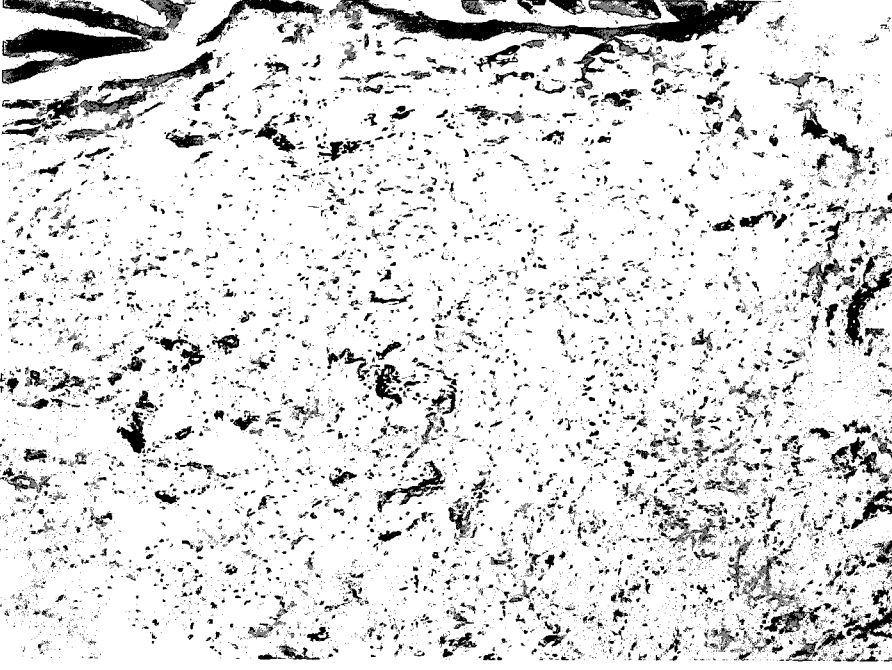
İstatistiksel değerlendirme, SPSS for Windows bilgisayar programının 10.0 standart versiyonda Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

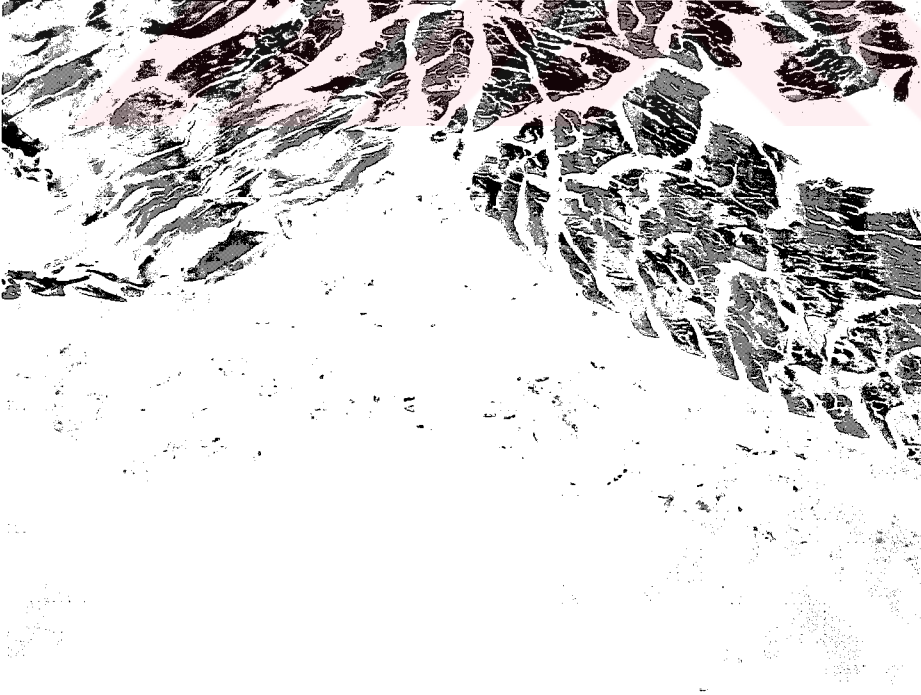
Periton biopsisi histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonuçları Tablo II'de gösterilmektedir (Resim 2,3 ve 4). Grupların karşılaştırılmasında peritonit şiddeti birinci grupta 0.4286 ± 0.53452 , ikinci grupta 2.7143 ± 0.46795 ve unc grupta 1.5714 ± 0.5352 olarak bulundu. Grupların karşılaştırılmasında ikinci ve unc gruplarda peritonitin şiddeti kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ($p < 0.05$). *E coli* peritoniti oluşturulan grup ile (2. grup), *E coli* peritoniti ve CO2 pneumoperitoneum (3. grup) oluşturulan gruplar arasında, peritonit şiddeti 3. grupta anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.05$).



RESİM 2 Kontrol grubunda düzenli yapıda periton dokusu izlenmektedir (HEX100).



Resim 3. Sepsis grubunda periton biopsisinin histopatolojik görüntüsünde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HEX100).



Resim 4. Sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubda periton biopsisinde hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HEX100).

Tablo II. Grublarda peritonun histopatolojik incelesinin peritonit şiddetine göre değerlendirme sonuçları.

1. grub	2.grub	3. grub
0	3	2
0	3	1
1	3	1
1	2	2
0	3	2
0	2	1
1	3	2

Tablo III. 1ve 2 gruplar arasında CRP, lökosit ve periton biopsilerinin değerlendirilmesi.

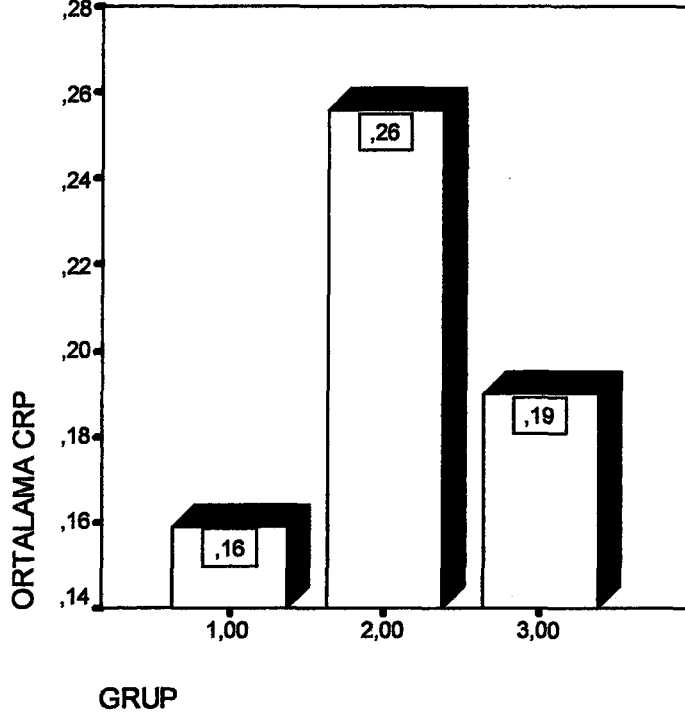
	GRUP	N	Ortalama± Standart Sapma	p
CRP	1,00	7	0,16±0,05	p<0,05
	2,00	7	0,35±0,12	
LÖKOSİT	1,00	7	419±146	p<0,05
	2,00	7	918±315	
PERİTONİT	1,00	7	0,42±0,53	p<0,05
	2,00	7	2,7±0,4	

Tablo 1V. 2ve 3 grublar arasında CRP, lökosit ve periton biopsisi değerlendirilmesi.

	GRUP	N	Ortalama± Standart Sapma	p
CRP	2,00	7	0,18±0,12	p<0,05
	3,00	7	0,18±0,11	
LÖKOSİT	2,00	7	918±315	p>0,05
	3,00	7	716±308	
PERITON	2,00	7	2,7±0,48	p<0,05
	3,00	7	1,5±0,53	

Tablo V. 1ve 3 grublar arasında CRP, lökosit ve periton biopsilerinin değerlendirilmesi.

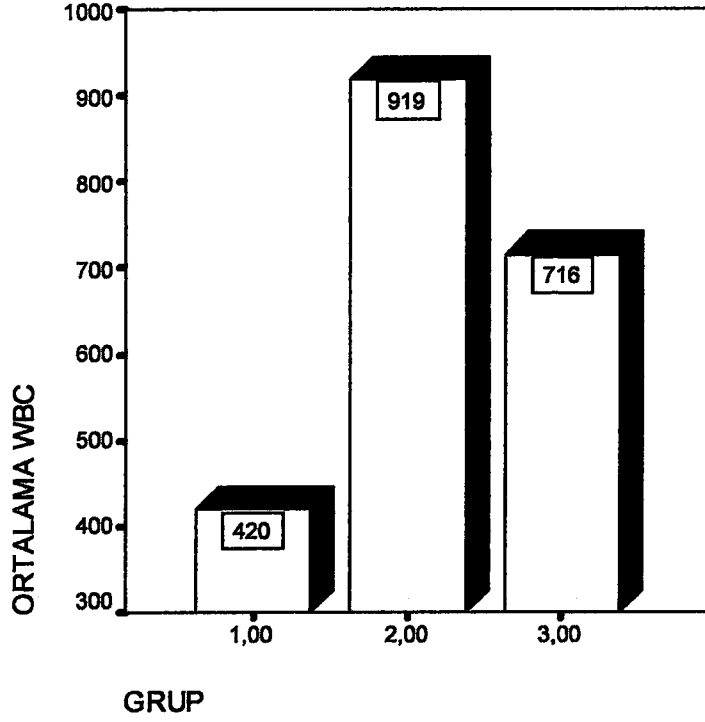
	GRUP	N	Ortalama± Standart Sapma	p
CRP	1,00	7	0,16±0,05	p>0,05
	3,00	7	0,18±0,11	
LÖKOSİT	1,00	7	419±146	p<0,05
	3,00	7	716±308	
PERITON	1,00	7	0,42±0,53	p<0,05
	3,00	7	1,5±0,53	



Şekil 1.Kontrol, sepsis, sepsis ve CO₂ Pneumoperitoneum oluşturulan grubun karşılaştırılması.

CRP değerlerinin sepsis oluşturulan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı derecede ($p < 0.005$) artışı gözlemlendi.

Sepsisli grubun kendi aralarında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak azaldığı ($p < 0.005$) gözlemlendi .



Şekil 2. Kontrol, sepsis ve sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubun karşılaştırılması.

Lökosit değerlerinin sepsis oluşturulan grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grubun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı derecede ($p<0.005$) artışı gözlemlendi.

Sepsisli grup ile sepsis ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grup kendi aralarında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak azaldığı ($p<0.005$) gözlemlendi .

5.TARTIŞMA

Laparoskopik girişimler, pek çok avantajları nedeni ile açık cerrahiye tercih edilmektedir. Bununla birlikte, pneumoperitoneum için kullanılan gazların intraabdominal basıncı arttırması ve devamlı olarak uygulanan gaz insüflasyonunun neden olduğu türbulansın peritonitin ve sepsisin şiddetini arttırabilmesi nedeni ile jeneralize peritonit varlığı klasik kitaplarda laparoskopinin mutlak kontrendikasyonları arasında sayılmaktadır (15, 26, 49,50). Ayrıca, CO₂ pneumoperitoneumun peritonitli olgularda malign hiperkapniye ve toksik sok sendromuna neden olabileceği de düşünülmektedir. Peritonitli olgularda karbondioksit absorpsiyonundaki artışa ilaveten intraperitoneal basınç artışından dolayı sirkülasyondaki toksin salınımının fazlaştığının bildirilmesi de bu düşünceyi destekler niteliktedir (56). Bununla birlikte, gangrenöz kolesistit ve akut apandisit gibi lokalize peritonit olgularında laparoskopik yöntemin güvenle uygulanabiliyor olması, hatta bu konu ile ilgili yapılan yayınlarda açık yöntemlerden daha olumlu sonuçlar alındığının bildirilmesi, laparoskopik cerrahinin jeneralize peritonitlerde de uygulanabileceğini düşündürmektedir (34,37). Ancak, bu konu halen tartışmalı olup, bununla ilgili yapılan çok az sayıdaki deneysel çalışmalarda CO₂ pnömoperitoneumun peritonitin şiddeti üzerine olumsuz etkisinin olduğu rapor edilmekle birlikte (15,49,50), bunun aksini iddia eden yayınlarda mevcuttur (26,56). Bizim yaptığımız deneysel çalışmada, E. Coli ile oluşturulan peritonit varlığında CO₂ pnömoperitoneumun peritonitin şiddeti üzerine olumsuz bir etki oluşturmadığı, hatta daha az inflamatuvar yanıtı neden olduğu gözlemlendi.

Bildirilen bazı deneysel çalışmalarda peritonit oluşturmak için çekal ligasyon ve çekumun delinmesi yöntemi kullanılmıştır (14). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan ratlara eşit sayıda *E. coli* periton kavitesi içerisine verilerek, peritonit oluşturuldu. Bu metod deneysel peritonit modelleri arasında sıklıkla kullanılmaktadır (27,36,45). Bizim çalışmamızda bu yöntemin seçiliş nedeni, bu yöntemle oluşturulan peritonitin daha kontrollü olduğunu düşünmemizdir.

Peritonit ile ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda peritonite karşı oluşan inflamatuvar yanıtın şiddeti lökosit sayımı, CRP gibi akut faz reaktanları ve histopatolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir (4,14,26,28,29). Bu parametrelerin kullanıldığı bizim çalışmamızda total lökosit sayısının, peritonit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Ancak, peritonit ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan grupta sepsis grubuna göre lökosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. Lökosit sayısının peritonit ve CO₂ pneumoperitoneum grubunda, peritonit grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması, peritonitli ratlarda CO₂

pneumoperitoneumun infeksiyon şiddetinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Literatür verileri incelendiğinde CO₂ pneumoperitoneum gruplarında laparotomi gruplarına göre lökosit sayısının daha az yükseldiği rapor edilmiştir (14,53). Eric ve arkadaşlarının çekal ligasyon ve çekal perforasyon yöntemi ile peritonit oluşturdukları deneysel çalışmalarında, 3 mm Hg basıncında CO₂ pneumoperitoneum oluşturdukları grup ile laparotomi grubunu karşılaştırmışlardır. Postoperatif 24 saat sonra ratlardan alınan kan örneklerinde lökosit sayısı ve nötrofil sayısının sepsis ve CO₂ pnömoperitonum grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Sonuç olarak CO₂ pneumoperitoneumun, sepsis durumunda akut faz inflamatuvar cevabı azalttığını bildirmişlerdir (14).

Ure ve arkadaşlarının peritonit oluşturmadan yaptıkları deneysel çalışmada 2. ve 48. saatlerde ölçülen lökosit sayılarının laparotomi grubunda, CO₂ pnömoperitoneum grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada lökosit sayısı CO₂ pnömoperitoneum grubunda hava pnömoperitoneum grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (53). Elde edilen bu sonuç, CO₂'in peritonitte oluşan lökositöz yanıtını direkt olarak baskılamasına bağlı olabileceği gibi, bazı çalışmalarda gösterilmiş olan CO₂'in bakterisitik veya bakterisidal etkisinin bakteri sayısını azaltmasının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir (1,38,42, 46).

Çalışmamızda akut inflamatuvar yanıtı değerlendirmek amacı ile ölçülen CRP değerleri, sepsis grubu ile peritonit ve CO₂ pnömoperitoneum grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Peritonit ve CO₂ pnömoperitoneum grubundaki CRP değerlerinin peritonit grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunması, CO₂ pnömoperitoneumun peritonite karşı oluşan akut faz cevabını azalttığını göstermektedir. Are ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, CO₂ pnömoperitonumun sepsiste akut faz cevabını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (1). İn vitro koşullarda yapılan çalışmalarda CO₂ pnömoperitoneumun PMNL ve makrofajların metabolik cevabını baskılandığı gösterilmiştir. (35,53,54). Açık laparotomi ile CO₂ pneuoperitoneumun peritoneal cevap üzerine olan etkisinin sepsis oluşturulan sıçanlarda araştırıldığı deneysel bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde dört gruba 1 ml E.Coli süspansiyonu periton kavitesi içerisine verilmiş ve inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için IL-6 ve CRP ölçülmüştür. Bu değerlerin CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grupta anlamlı düşük olduğu gözlenmiş olup, CO₂ pneuoperitoneumun sepsiste, açık cerrahiye göre daha az peritonun inflamatuvar yanıtına neden olduğu sonucuna varılmıştır (6).

Peritoneal, sistemik ve uzak organ inflamatuvar cevabının hava ve CO₂ pneumoperitoneum oluşturulan domuzlarda karşılaştırıldığı deneysel bir çalışmada, CO₂ pneumoperitoneum grubunda, hava pneumoperitoneum ve laparotomi gruplarına göre PMNL ve makrofaj yüzdesindeki artış anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnflamatuvar yanıtın daha az olmasının yanında, CO₂ pnömoperitoneumun akut peritonitte bakteriyemi artırmadığı veya metabolik ve hemodinamik bozukluk oluşturmadığı bildirilmiştir (53). Pnömoperitoneum için CO₂, helyum ve havanın kullanımını karşılaştıran başka bir çalışmada da CO₂ kullanılan grupta, serum sitokinlerin de azalma olduğu bildirilmiştir (58).

Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve literatürde rapor edilen veriler, inflamatuvar yanıt ve peritonit şiddetinde meydana gelen azalmanın pnömoperitoneumun direk etkisinden ziyade, CO₂ gazının etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. CO₂ pnömoperitoneumun bakteriyeminin şiddetini azaltmasının nedeni olarak CO₂'in kendisinin bakterisit ve bakteriyostatik etkisine bağlanmaktadır (1,26,56,28). Gill ve arkadaşları CO₂'in *E.coli* üzerine bakterisidal ve bakteriyostatik etkisini göstermişlerdir (22).

Çalışmamızda periton biopsi ile değerlendirilen peritonit şiddet skorunun peritonit ve CO₂ pnömoperitoneum grubunda peritonit grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. İpek ve arkadaşlarının yaptığı ve bakteriyemi ve peritonit derecesi üzerine CO₂ pnömoperitoneumun etkilerini araştıran çalışmada, peritonun histopatolojik incelenmesinde CO₂ pnömoperitoneum ile kontrol grubu arasında peritonit şiddet skorları çekostomi oluşturulduktan bir saat sonra, CO₂ pnömoperitoneum grubunda daha yüksek bulunmuş, ancak, çekostomiden 3 ve 6 saat sonra yapılan değerlendirmelerde gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda yazarlar peritonitli olgularda laparoskopik operasyonların açık operasyonlar kadar güvenle yapılabileceğini bildirmişlerdir (26).

Jacobi ve arkadaşları da peritonit varlığında, laparoskopik işlemlerin bakteriyemi ve endotoksemi arttırıp arttırmadığını araştırmak amacı ile yaptıkları deneysel çalışmalarında, 20 rata laparotomi ve yine diğer 20 rata da fekal inokulasyon yaparak peritonit oluşturmuşlardır. Her iki grupta da hiçbir işlem yapmadıkları kontrol grubuna göre bakteriyemi ve endotokseminin daha fazla geliştiği gözlemlenmiştir. Bir hafta sonra kontrol grubu ve laparoskopik gruba göre laparotomi grubunda intraperitoneal abse sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve sonuçta laparoskopinin peritonitli olgularda bakteriyemi ve abse durumunu arttırmadığını bildirmişlerdir (27).

Köpeklerde *E.coli* ile peritonit oluşturulduktan sonra bir gruba intraperitoneal CO₂ verilerek, diğer grupla karşılaştırılan bir çalışmada, peritonitte laparoskopik pnömoperitoneumun bakteriyemiği artırmadığı veya metabolik ve hemodinamik olarak kötüleştirme oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (7). Yapılan diğer çalışmalarda da CO₂ pnömoperitoneumun laparotomi grubuna göre endotoksemi veya bakteriyemi riskini arttırmadığı (23), peritoneal makrofaj aktivitesinin daha az bozulduğu bildirilmiştir (45). Laparotomi ile birlikte hava ve CO₂ pnömoperitoneumu karşılaştıran bir çalışmada CO₂ pnömoperitoneum oluşturulan grupta peritoneal makrofaj aktivitesinin daha az bozulduğu rapor edilmiştir (46). Bu iki çalışmada da, CO₂ pnömoperitoneumun inflamatuvar reaksiyonları azaltıcı etki yaptığı gösterilmiştir. (45,46).

Intraperitoneal alandaki gazın bakteriyel translokasyon ve sitokin yanıt üzerine etkisini araştıran bir deneysel çalışmada inflamatuvar yanıtın azalması, CO₂ gazına bağlanmıştır (41).Değişik çalışmalarda karbondioksitin aerobik bakteriler için bakteriyemik ve bakteriyostatik olduğu vurgulanmış ve CO₂ pnömoperitoneumda gözlenen bakteriyemisinin şiddetini azaltmasının nedeni CO₂'in bu etkisine bağlanmıştır (1,20,26,28,51,56,).

Peritonitli ratlarda CO₂ pnömoperitoneumun laparotomiye göre daha olumlu sonuçlara neden olduğunu bildiren çalışmalara karşın, aksini iddia eden çalışmalar da vardır. Blöchle ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada peptik ülser perforasyonu yaptıkları ratlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında laparoskopi sonrası bakteriyemi ve peritonitin şiddeti ve genişliğinin arttığını bildirmişlerdir (3). Yine, laparoskopi sonrası pozitif kan kültürlerinde laparotomiye göre anlamlı artış bildirilmiştir Bu çalışmada laparoskopi sonrası bakteriyemi insidansının daha yüksek olduğu, ancak sistemik inflamatuvar yanıtın hafifçe arttığı rapor edilmiştir (42). Bakteriyemideki artış intraabdominal basıncın artışına bağlı lenfatik açıklıkların artması ve peritoneal sıvının bu yolla sistemik dolaşıma geçişine bağlanmıştır (28, 51).

Klinik çalışmaların değerlendirmesinde, peritonitli olgularda pnömoperitoneumun sistemik immün cevabı daha az baskıladığı ve daha iyi sonuçlar alınmasını sağladığı bildirilmiştir (29). Yapılan çalışmalarda ise, peritonitli olgularda laparoskopik ve açık cerrahi arasında endotoksemi ve akut faz cevabı arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (19). Bununla birlikte pnömoperitoneum esnasında artan karın içi basıncın bakteriyemisinin şiddetini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (19). Bu klinik çalışmalarda peritonitin şiddetini etkileyen başka faktörler de bulunabilir. Nitekim, bakteriyemisinin şiddetini arttırmada kullanılan gazın yalnızca minör bir rol oynadığı bildirilmiştir (25). Laparoskopik ve açık yöntemle yapılan appendektomiler esnasında

6.KAYNAKLAR

1. Are C, Talamini A, Murata K, De Maio A. Carbon dioxide pneumoperitoneum alters acute phase response induced by lipopolysaccharide, **Surg Endosc**, 2002; 16,1464-1467.
2. A.Halevy, G.Lin, R.Gold-Deutsch, et.al, Comparison of serum C-reactive protein concentrations for laparoscopic versus open cholecystectomy, **Surg Endosc**, 1995; 9,280-282.
3. Bloechle C, Emmermann A, Treu H, et al: Effect of a pneumoperitoneum on the extent and severity of peritonitis induced by gastric ulcer perforation in rat, **Surg Endosc**, 1995; 9:8, 898-890.
4. Bloechle C, Emmermann A, Treu H, et al.,
Effect of pneumoperitoneum on the extent and severity of peritonitis induced by gastric ulcer perforation in rat, **Surg Endosc**, 1995; 8, 898-901.
5. Bongard F. S, Piani N.A, Leighton T. A., et al., Laparoscopic Operation., **Surg Gynecol Obstet**, 1993; 177:2,140-146.
6. Balague C, Targarona EM, Pujol M, et al, Peritoneal response to septic challenge. Comparison between open laparotomy, pneumoperitoneum laparoscopy, and wall lift laparoscopy, **Surg Endosc** 1999;13:8,792-796.
7. Collet e Silve FD, Ramous RC, Zantut LF, et al, Laparoscopic pneumoperitoneum in acute peritonitis does not increase bacteremia or aggravate metabolic or hemodynamic disturbances, **Surg Laparosc, Endosc Percutan Tech**. 2000;10:5. 305-310.
8. Clements .F.S., Harpole D.H., Quill T., et al, Estimation of Left Ventricular Volume and Ejection Fraction by Two-Dimensional Transoesophageal Echocardiography: Comparison of short Axis Imaging and Simultaneous Radionuclide Angiography, **Br J Anaesth.**, 1990;64:331-336.
9. Critchley L.A.H, Critchley J.A.J.H., Gin T., Haemodynamic Change in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy, Measurement by Transthoracic Electrical Bioimpedance , **Br J Anaesth**, 1993; 70:680-683.
10. Cuning AJ., Turner J., Rosenbaum S., et al., Transoesophageal Echocardiographic Assessment of Haemodynamic Function during Laparoscopic Cholecystectomy, **Br J Anaesth.**, 1993; 70:6,621-625.
11. Dubois F., Jcard P., Berthelod G., Levard .H, Coelioscopic Cholecystectomy, **Ann Surg**, 1990;211:1.60-62
12. Duppler W.D.: Laparoscopic Instrumentation, Videoimaging and Equipment Disinfection and Sterilization, **Surg Clin North Am**, 1992; 72:5,1021-1031.

13. Dugue L, Fritsch A, Gossot D, Colomer S, et al. Effect of intraperitoneal insufflation on hematogenous seeding of abdominal infections. Preliminary result of an experimental study in rat, **Ann. Chir**, 1995; 49,423-426.
14. Eric J, Hanly, MD, Mario Mendonze –Sageon, MD, Kazanuri Murata, MS, et al., CO₂ Pneumoperitoneum Modifies the Inflammatory Response To Sepsis, **Annals of surg**, 2003; 237: 3, 343-350.
15. Engin A, Anadol A.Z., Bozkurt B.Ş., ve ark., Genel Cerrahi cilt1. Atlas kitapçılık ltd. şti. 2000; 268-270
16. Fitzgibbons R.J.Jr, Annibali R., Litke B.S., Gallbladder and Gallstone Removal, Pen Versus Closed Laparoscopic ,and Pneumoperitoneum, **Am J Surg**,. 1991;165:4, 497-504.
17. Frazee R.C., Roberts J.W., Symmonds R., et al: What are the Contraindications for Laparoscopic Cholecystectomy, **Am J Surg**, 1992;164,494-95.
18. Freeze R.C., Roberts J.W., Okosen G.C., Open Versus Laparoscopic Cholecystectomy, **Ann Surg**, 1991;213,654.
19. Fabian TC, Croce MA, Steward RM, Pritchard et al., A Prospective analysis of diagnostic laparoscopy in trauma, **Ann Surg**, 1993; 217,557-565.
20. Gill CO, DeLacy KM. Growth of Escherichia coli and Salmonella typhimurium on high-pH beef packed under vacuum or carbon dioxide, **Int J Food Microbiol**, 1991;13:1,21-30.
21. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy, **Ann Surg**, 1995;221:4,372-380.
22. Gill CO, DeLacy, .Growth of Escherichia Coli and Samonella typhimurium on high pH beef packed under vacuum or carbondioxide, **Int J Food Microbial**, 1991;13,21-30.
23. Gurtner GC, Robertson CS, Chung SCS, Ling TKW, et.. al. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on bacteremia and andotoxemia in animal model of peritonitis. **Br J Surg**, 1995; 82,844-848.
24. Hunter J.G.: Exposure ,Dissection and Laser Versus Electrosurgery in Laparoscopic in Laparoscopic Cholecystectomy, **Am J Surg**,. 1993;165,492-496.
25. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation, 1998; **Surg Endosc**, 12, 266-269.
26. İpek T. Paksoy, M. Colak ,T. Polat, et al, Effect of carbondioxide pneumoperitoneum on bacteriemia and severity of periton experimental model, **N. Surg Endosc** 1999 ;12:5,432- 435.

27. Jacobi CA,Ordeman J, Bohm B, et al, Does laparoscopy increas bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model?. **Surg Endosc**, 1997; 11:3, 235-238.
28. Jacobi CA,Ordeman J,Ziere H.U, et. all :Increased Systemic inflammation After Laparatomy vs Laparoscopy in Animal Model of Peritonitis, **Archieve of Surg**, 1998; 133,258
- 29.J.Neudecker, S.Sauerland, E. Neugebauer, et.Al: The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery,**Surg Endosc**, 2002;16,1121-1143
- 30.Joris J, Cigarini I ,Legrand M., et al, Metabolic and Respiratory Changes after Cholecystectomy .Performed via Laparoscopic, **Br J Anaesth.**,1992; 69,341-345.
- 31.Kalaycı G. ,Acarlı K., Demirkol K. ,ve ark, Genel Cerrahi cilt.1 Nobel tıp kitabevi 2002 ; 221-222
- 32.Kalser S.C., National İnstitues of Healt Consensus Development Conferance Statement on Gallstones and Laparaskopic Cholecystectomy, **Am J Surg**, 1993; 165, 390- 396.
- 33.Kitano S., Iso Y., Tommikawa M, et al, A Prospective Randomize Trial Comparing Pneumoperitoneum and U-shaped Recto Elevation for Laparaskopic Cholecystectomy, **Surg Endosc**,1996; 7.4, 311-314.
- 34.Knolmayer TJ, Bowyer MW, Egan JC, Asbun HJ. The effects of pneumoperitoneum on gastric blood flow and traditional hemodynamic measurements,. **Surg Endosc**. 1998;12;2,115-118.
- 35.Kopernik G,Avinoach E, Grossman Y, Levy R, Yulzari R, Rogachev B, Douvdevani A. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells-relevance to carbon dioxide pneumoperitoneum, **Am J Obstet Gynecol**, 1998;179;6 ,1503-1510.
- 36.Linhares L, Jeanspire H, Borie F, et al, Lavage by laparoscopy fares better lavage by laparotomy: experimental evidence, **Surg Endosc**, 2001; 15,185-189.
37. Loeckinger A, Kleinsasser A, Hoermann C, Gassner M, Keller C, Lindner KH. Inert gas exchange during pneumoperitoneum at incremental values of positive end-expiratory pressure **Anesth Analg**, 2000; 90;2,466-471.
- 38.Le Blance-Louvry I,Coquerel A, Koning E, et.al. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus, **Dig.Dis.Sci**,2000; 45,1703-1713.
- 39.Macfadyen B.V., Jr., Ponsky J.L. Laparaskopic for the **General Surg Clin**, Nort Am., 1992; 72,5.

40. Motew , Ivankovich AD, Bieniarz J, et al: Cardiovascular Effect and Acid- Base and Blood Gas Changes during Laparoscopic, **Am J Obstet Gynecol.**,1973; 115,1002-1012.
41. Matsumoto T, Tsuboi S, Dolgor B, et al: The effect of gases in the intraperitoneal space on cytokine respons and bacterial translocation in rat model, **Surg Endosc**, 2001; 15: 1,80-84.
42. Odeberg S, Ljungqvist O, Sollevia A. pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy is not associated with compromised splanchnic circulation,1998; **Eur J Surg**, 164,843-848.
43. Perssat J, Laparaskopic Cholecystectomy: The European Experience , **Am J Surg**, 1993;165,444-449.
44. Pucci R.O., Seed R.W.: Case Report of Laparaskopic Cholecystectomy in the Third Trimester Pregnancy , **Am J Obstet Gynecol.**, 1991;165,401-402.
45. Pross M, Mantke R, Kunz D, et al: Reduced neutrophil sequestration in lung tissue after laparoscopic lavage in rat peritonit model, **World J Surg**, 2002; 26:1,49-53.
46. Romen C, Impellizzer P, Antonuccio P, et al: Peritoneal macrophage activity after laparoscopy or laparotomy, **J Pediatr Surg**, 2003 ; 38 :1, 97-1001.
47. Stellato T.A., History of Laparaskopic Surgery, **Surg Clin North Am.**,1992; 72:5; 997-1001.
48. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines?. The methodological quality of clinical practice guidelines in the perreviewed medical litareture, 1999; **J Am Med Assoc** 1999; 81,1900-1905.
49. Schwartz cerrahi prensipler .cilt 2.nobel tıp kitabevi. 729.
50. Sayek İ.,cilt 1, 2.baskı 1996.Temel Cerrahi. Güneş kitabesi, 1996; 131-138, 235.
51. Tsifibary EC, Wissing SL. Lymphatic Absorption from the peritoneal cavity:regulation of patecy of mixed anerobic surgical infections,**Antibiot Khimioter.**1995;40.46-60
52. Ustaçelebi Ş, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş kitabevi1999; 121-122
53. Ure BM, Niewold TA, Bax NM, et al, Peritoneal, systemic and distant organ inflammatory respons are reduce by laparoscopic approach and carbon dioxide versus air, **Surg Endosc**, 2002; 16:5, 836-842.
54. West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbondioxide:relevance to laparoscopic surger, **Ann Surg**, 1997;226:2,179-190.

55. Yandara V,D. De Vega S, Escriu N, et al: Acid-Baz balance in alteration in laparoscopic cholecystectomy, **Surg Endosc**, 1997;11:707-710.
56. Yavez B, Tasseti V, J. Scohy J, et al. Laparaskopic manegement of acute peritonitis. **Br J of Surg**, 1998; 85, 32-36
57. Yathanson L.K., Shimi S., Cuschieri A., Laparaskopic Cholecystectomy The Dundee Tecnique, **Br J Surg**, 1991;78,159.
58. Yoshida T, Kobayashi E, Suminaga Y, Yamauchi H, Kai T, Toyama N, Kiyozaki H, Fujimura A, Miyata M. Hormone-cytokine response, **Surg Endosc**, 1997;11;9,907-910.
59. Zucker K.A., Bailey R.W., Flowers J. Laparaskopic Manegement of Acut and Chronic Cholecystitis., **Surg Clin North Am**, 1992;72:5, 1045-1046.
60. Zucker K.A., Bailey R.W., Flowers J, et al: Laparascopic Manegement of Acut cholecystitis, **Am Surg**, 1993;165, 508-541.

