

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
KUZEY GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ
ÇEKAL LİGASYON VE PUNCTURE YÖNTEMİ UYGULANAN
RATLARDA ERTAPENEM ETKİNLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak Göl Serin

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şükran Köse

İzmir, 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yetişmemde büyük emeği olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Şükran Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Süheyla Serin Senger'e, Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. Neval Ağuş'a, Başasistan Doç. Dr. Sabri Atalay, Başasistan Uzm. Dr. Gürsel Ersan, Uzm. Dr. Gülgün Akkoçlu, Uzm. Dr. Melda Türken, Uzm. Dr. Selim Topaloğlu, Uzm. Dr. Şakir Güler, Uzm. Dr. Bengü Gireniz Tatar, Uzm. Dr. Sevgül İşeri ve tecrübelerinden faydalandığım diğer uzmanlara, birlikte çalışma mutluluğu duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerine ve klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi yapma sürecimde bana yardımını eksik etmeyen arkadaşım Dr. İlkay Akbulut'a, Patoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Gülden Diniz'e, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Mehmet Yıldırım'a, Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı Sorumlusu Prof. Dr. Osman Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Harun Akar'a, Göğüs Hastalıkları Birinci Servis Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Salih Zeki Güçlü'ye, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Uzm. Dr. Mehmet Helvacı'ya ve Mikrobiyoloji ve Tüberküloz Laboratuvarı Sorumlusu Doç. Dr. Can Biçmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteğiyle yanımda olan eşim Süha'ya, en değerli varlığım Defne'ye, tüm yaşamım boyunca benim için emek harcayan, desteklerini sevgiyle gösteren anneme, babama ve abime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Başak Göl Serin

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	ii
Özet.....	iv
İngilizce Özet (Abstract).....	v
Kısaltmalar.....	vi
Tablo Listesi.....	x
Şekil Listesi.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Sepsis, Tanımlar.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.3. Etyoloji.....	15
2.4. Fizyopatoloji.....	9
2.5. Klinik Bulgular.....	17
2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	20
2.7. Prognoz.....	21
2.8. Tedavi.....	23
2.9. Periton.....	27
2.10. Peritoneal Adezyon Fizyopatolojisi.....	28
2.11. Adezyonların Klinik Önemi.....	30
2.12. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi ve Önleyici Maddeler.....	31
2.13. Ertapenem.....	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

ÖZET

Çekal Ligasyon ve Puncture Yöntemi Uygulanan Ratlarda Ertapenem Etkinliğinin Gösterilmesi

Giriş ve Amaç: Karın içi yapışıklıklar halen önemli bir sorundur. Bakteriyel dekontaminasyon sağlanmasıyla karın içi yapışıklıkların azalacağı düşünülmektedir. Geçmişte çeşitli antibiyotikler septik karında adezyon formasyonunun önlenmesi için kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı çekal ligasyon ve puncture yöntemi ile sepsis modeli oluşturulan ratlarda (sıçanlarda) ertapenem etkinliğinin gösterilmesidir.

Materyal ve Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, erkek cinsi, 28 adet Wistar cinsi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda çekal ligasyon ve puncture yöntemiyle bakteriyel peritonit oluşturuldu. Grup 1 sham grubu olarak kabul edildi; grup 2'ye serum fizyolojik (SF), grup 3'e ertapenem tek doz, grup 4'e ertapenem her gün günde bir doz intraperitoneal yolla verildi. Cerrahiden 7 gün sonra karın içi yapışıklıklar değerlendirildi, histopatolojik inceleme yapıldı, elde edilen asitesten mikrobiyolojik inceleme yapıldı. Ratlardan alınan serumlardan TNF- α çalışıldı.

Bulgular: Ertapenem uygulaması ile adezyon skoru anlamlı derecede azaldı ($p<0,001$) ve fibrozis skorları anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($P:0,005$). Tüm gruplar arasında, antibiyotik uygulaması ile koloni sayısındaki azalma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p:0,109$). Tek doz ertapenem verilen grup ile multiple (çok doz) ertapenem verilen grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p:1$).

Sonuç: Bu veriler ışığında septik karında, ertapenemle peritoneal lavajın adezyonu önlemede etkin olduğu görülmektedir. Tek doz ile çok doz antibiyotik uygulaması sonunda adezyon skorlarında fark saptanmadığından operasyon sonrası tek doz uygulamanın yeterli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ertapenem, sepsis, rat

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Evaluation of Ertapenem Efficacy in Sepsis of Rats induced by Cecal ligation and Puncture

Objective: Intra-abdominal adhesions are still a major problem which are expected to be reduced by the provision of bacterial decontamination. Various antibiotics have been used to prevent the formation of adhesion in septic abdomen. The aim of this study is to demonstrate the efficacy of ertapenem in sepsis of rats induced by cecal ligation and puncture.

Materials and Methods: Twenty eight male Wistar rats in weights ranging from 200 to 250 g, were used in this study. Rats were divided into 4 groups randomly. In all groups, bacterial peritonitis was created by cecal ligation and puncture method. Group 1 was considered as sham group. Groups 2, 3, and 4 were given, respectively, saline, a single dose of ertapenem and a dose of ertapenem intraperitoneally every day. Intra-abdominal adhesions were assessed 7 days after surgery by histopathological examination. Microbiological examination was performed through the ascites obtained. TNF- α was measured from blood taken from rats.

Results: Adhesion score decreased significantly by the application of ertapenem ($p < 0.001$) and fibrosis scores were found to be significantly lower ($p:0.005$). Among all groups, the relationship between the decrease in the number of colonies and antibiotics application was not statistically significant ($p:0.109$). No statistically significant difference was found between the group given single dose of ertapenem and the group given multiple ertapenem ($p:1$).

Conclusion: In the light of the data provided, peritoneal lavage with ertapenem appears to be effective in preventing the adhesion in septic rat abdomen. As no difference was detected at the end of a single dose and multiple dose administration of antibiotics in the adhesion scores, a single dose after surgery seems to be enough. It is thought that, the results need to be interpreted with a clinical study.

Key words: Ertapenem, sepsis, rat

KISALTMALAR

IE: İnteraabdominal enfeksiyon

PDGF: Platelet derived growth factor

TGF- β : Transforming growth factor- β

FGF: Fibroblast growth factor

EGF: Epidermal growth factor

MMP: Matriks metalloproteinaz proenzimleri

GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

ACCP: American College of Chest Physicians

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

MODS: Çoklu organ yetersizliği sendromu

Pa O₂: Parsiyel arteryal oksijen basıncı

Fi O₂: İnspire edilen havanın oksijen yüzdesi

PEEP: Pozitif end ekspiratuvar basınç

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

TPN: Total parenteral nutrisyon

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

GIS: Gastrointestinal sistem

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LPS: Lipopolisakkarid

TSST: Sitotoksik şok sendromu enterotoksini

LBP: Lipopolisakkarid bağlayan protein

CD: Cluster of differentiation

TLR: Toll-like reseptör

NF-kb: Nükleer faktör-kb

IL-1: İnterlökin-1

IL-2: İnterlökin-2

IL-4: İnterlökin-4

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IL-12: İnterlökin-12

IL-13: İnterlökin-13

IL-15: İnterlökin-15

IL-18: İnterlökin-18

PAF: Trombosit aktive edici faktör

GM-CSF: Granülosit monosit koloni stimulan faktör

ICAM-1: İntraselüler adezyon molekülü-1

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

MIP-1 α : Makrofaj inflamatuvar protein-1 α

TNF: Tümör nekroz faktör

DİK: Yaygın damar içi koagülasyon

DF: Doku faktörü

NO: Nitrik oksit

sTNFR: Solubl tümör nekroz faktör reseptör

IL-1 Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonist

PAI-1: Plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1

APC: Aktive protein C

EPCR: Endotel protein C reseptörü

PZ: Protrombin zamanı

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS: Akut solunum yetmezliği sendromu

AT-III: Antitrombin-III

CRP: C reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni

MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*

ScVO2: Santral venöz O2 satürasyonu

CVP: Santral venöz basınç

rhAPC: Rekombinant insan aktive protein C

tPA: Doku tipi plazminojen aktivatörü

uPA: Ürokinaz tip plazminojen aktivatörü

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

MIK: Minimal inhibitör konsantrasyon

SF: Serum fizyolojik

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

MCP-1: Makrofaj kemotaktik protein

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Konak yanıtını etkileyen risk faktörleri

Tablo 2. Septik şok patogeneğinde rol oynayan bakteriyel yapılar

Tablo 3. Sepsiste rol oynayan mediyatörler

Tablo 4. Sepsiste rol oynayan sitokinler

Tablo 5. Ampirik antibiyoterapi rejimleri

Tablo 6. Adezyon oluşumunu önleyici maddeler

Tablo 7. Adezyon skorlaması

Tablo 8. Histolojik Skorklama Sistemi

Tablo 9. Grupların adezyon skorları

Tablo 10. Assit sıvısının kültür sonucuna göre koloni sayılarının gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 11. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 12. Barsak kesitlerindeki kollajen birikimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 13. Barsak kesitlerinin neovaskülarizasyon skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 14. Barsak kesitlerinin fibrozis skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 15. Barsak kesitlerindeki inflamatuvar hücre birikimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 16. Grupların adezyon skoru ve histolojik parametreler açısından birbiriyle karşılaştırılması

Tablo 17. Tüm gruplar arasında adezyon skorunun histolojik parametreler ile korelasyonu

Tablo 18. Tüm gruplar arasında koloni sayısı ve histolojik parametrelerin korelasyonu

Tablo 19. Tüm gruplar arasında TNF- α değeri ile Adezyon skoru arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sepsiste organ yetersizliği gelişimi

Şekil 2. Koagülasyon kaskadı

Şekil 3. Çekumun disseke edilip ortaya çıkarılması ve ileoçekal valfin proksimalinden sütür ile bağlanması

Şekil 4. Çekumun antimezenterik (avaskülizan) bölgesine “puncture” (delik) açılması

Şekil 5. Batın katları ve cildin iki tabaka şeklinde kapatılması

Şekil 6. Grupların adezyon skor dağılımı

Şekil 7. Barsak kesitlerindeki neovaskülarizasyonun gruplara göre dağılımı

Şekil 8. Barsak kesitlerindeki fibrozisin gruplara göre dağılımı

Şekil 9. Kesitlerdeki inflamatuvar hücre birikimlerinin gruplara göre dağılımı

Şekil 10. Grupların TNF- α değerleri

Şekil 11. Grup 2’deki bir ratta tüm batın içi organlarda fibrozis

Şekil 12. Grup 3’teki bir ratta omentumdan abdominal duvara uzanan fibrotik bant

Şekil 13. Sham grubundan bir ratın tüm kat ince barsak duvar kesidi: İnflamasyon yok.

Şekil 14. Grup 3’teki bir ratın tüm kat ince barsak duvar kesidi: Yoğun inflamasyon mevcut.

Şekil 15. Grup 2’deki bir ratın serozasında derece 3 fibrozis varlığı

Şekil 16. Grup 2’deki bir ratın serozasında derece 1 fibrozis varlığı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sepsis, mikroorganizma ile vücudun bağışıklık, inflamasyon ve koagülasyon sistemlerinin etkileşimi sonucu birçok organı etkileyen, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok ve organ yetmezliğine ilerleyerek ölüme neden olan klinik tablodur (1).

İntraabdominal sepsis kavramı ile intraabdominal enfeksiyon (IE) terimi eş anlamlı olarak kullanılabilir. IE peritonun mikroorganizmalara, onların çeşitli yapı ve toksinlerine karşı verilen inflamatuvar yanıt sonucunda oluşmaktadır ve başlıca iki tipi vardır; peritonit ve intraabdominal apse. Enfeksiyon lokalize edilebilirse peritonit lokal olarak sınırlanır. Eğer savunma yetersiz kalırsa genelize peritonit ve sepsis gelişir (2).

Mikroorganizma ve toksinlerinin yapmış olduğu kimyasal, fiziksel ve biyolojik hasardan sonra anatomik ve fonksiyonel yenilenme sürecinin bir parçası olarak, intraabdominal enfeksiyonlarda peritoneal adezyonlar meydana gelir. Bu adezyonlar fibrin depozitlerden oluşur ve inflamasyonun başlangıç aşamasında oluşur (3). Makrofaj ve lenfositler bir takım büyüme faktörleri üretirler. Bu maddeler fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini düzenler. Bunlar platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), interleukin-1 (IL-1) ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)'dır. PDGF ve TGF- β fibroblast kollojen sentezini artırır. TGF- β plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 sekresyonunu artırır. Tüm bu maddeler kollajen sentezini ve hücrel proliferasyonu artırarak adezyon oluşumunu kolaylaştırır (4).

Cerrahi, enfeksiyon veya irritasyon nedeniyle oluşan periton yaralanması, fibrinöz eksüda ve fibrin oluşumu ile ilişkili inflamasyonu başlatır. Peritoneal yaralanma sonrası, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü tetikler. Oluşan fibrin fibrinolitik sistem aktivasyonuna bağlı parçalanır. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile intraabdominal fibrinler lizise uğrar. Peritoneal hasarlanmadan sonra koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki denge bozulur, denge koagülasyon lehine kayar. Bunun sonunda fibrin depozitler fibrinokollajenöz dokunun büyümesi için bir matriks oluşturur. Böylece fibroblastlar ekstraselüler matrikste depolanır. Matriks metalloproteinaz proenzimleri (MMP) ekstraselüler matriksi parçalarsa normal iyileşme olur. Eğer doku inhibitörleri tarafından MMP inhibe edilirse peritoneal adezyonlar oluşur. Peritoneal hasarı takip eden 5-7 gün içinde fibrinoliz gelişmezse geçici fibrin matriks oluşur ve kollajen salgılayan fibroblastlar organize olur. Böylece adezyonlar oluşur (5). Yapılmış bir çalışmada da adezyon formasyonunun ortalama 5-7 günde oluştuğu gözlemlenmiştir (6).

Fibrin depozitler karın içi adezyon (yapışıklık) ve abselere neden olabilir (7, 8). Bu yapışıklıklar kronik karın ağrısı, intestinal obstruksiyon ve kadınlarda inferitiliteye neden olmaktadır (9). Mortalitesi %17 ile %38 arasında değişmektedir (10,11,12,13). İntraabdominal sepsisler genellikle gram negatif ve anaerob bakterilerle meydana gelmektedir. Bakteriyal kontaminasyonun azaltılması ve lokal ve sistemik inflamasyonun azaltılmasıyla fibrin depozit ile karın içi yapışıklıkların daha az görülebileceği düşünülmektedir (3). Yapılmış bir çalışmada intraabdominal olarak çeşitli antibiyotikler kullanılmış, salin verilen kontrol grubuna göre yapışıklık derecesinin daha az olduğu saptandığı belirtilmiştir (9).

Son yıllarda toplum kökenli enfeksiyonlarda genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) salgılayan bakteri suşlarında artış olmakta ve beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir (14, 15). IE polimikrobiyal oluşmakta ve metronidazol tek başına komplike IE tedavisinde tercih edilmemektedir. İmipenem ise geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir (karbapenem grubu), ancak yaygın kullanılması *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* türlerinde direnç ve panrezistan suşların artmasına neden olmaktadır (16).

Ertapenem, gram pozitif, gram negatif, aerobik ve anaerobik patojenleri de içeren geniş etki spektrumuna sahip yeni molekül bir karbapenemdir. Bununla birlikte GSBL ve/veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten birçok *Enterobacteriaceae* üyesine karşı etkindirler. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir (17). Ertapenem kullanımının *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* gibi bakterilerin direnç profillerini, diğer karbapenemlerde olduğu gibi etkilemeyeceği düşünülmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımı ve zaman içinde artan antibiyotik direncinden ötürü ileride kullanımı daha da yaygınlaşacak olan ertapenemin, deneyde kullanılması tercih edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı deneysel sepsis modelinde ertapenemin, intraperitoneal uygulanmasının adezyon oluşumu üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsis, Tanımlar

Sepsis kelime olarak Yunanca'da çürüme anlamına gelen, Hipokrat ile tıbbi literatüre giren, o zamanlar hastalığa veya ölüme neden olan doku yıkımını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Bakterilerin neden olduğu bir durum ve kanda bakterilerin görülmesi ve dokunun mikroorganizmalar tarafından işgali olarak tanımlanmıştır. Günümüzde sepsis; mikroorganizma ile vücudun bağışıklık, inflamasyon ve koagülasyon sistemlerinin etkileşimi sonucu birçok organı etkileyen, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok ve organ yetmezliğine ilerleyerek ölüme neden olan klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır (1).

Son iki dekadda tekrarlayan toplantılar sonucunda sepsisle ilgili çalışmalar ve tanımlar tek bir çatı altında tanımlanmaya başlanmış, bu alandaki kafa karışıklıkları giderilmeye çalışılmıştır. Ağustos 1991'de, sepsis ve sepsis sekellerinde ortak bir terminoloji bulmak amacıyla Amerikan Göğüs Hastalıkları (American College of Chest Physicians-ACCP) ve Yoğun Bakım Dernekleri (Society of Critical Care Medicine-SCCM) biraraya gelmiştir. Sepsis tanısı, izlemi ve tedavisinde belirli standartlar oluşturmak amacıyla konsensus konferansı yapılmıştır (18). Buna göre;

Enfeksiyon: Mikroorganizmalarla ya da bu mikroorganizmaların normalde steril olan konak dokusuna invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği inflamatuvar yanıtla karakterize mikrobiyal bir olaydır (18).

Bakteriyemi: Kan dolaşımında canlı bakteri varlığıdır ve kültürle gösterilmesi gerekmektedir (18).

Septisemi: Kanda mikroorganizmaların bulunması ve bu mikroorganizmaların toksinleri ile kanı enfekte etmesidir. Bakteriyemiden daha ağır, ateş ve sistemik yakınmaların eşlik ettiği klinik tablolar için kullanılır. Günümüzde bu terim, verilerin yorumlanmasında karışıklığa neden olduğu için konsensus toplantısında kabul edilen tanımlar arasından çıkarılmıştır (18).

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): Çeşitli klinik durumlara karşı geliştirilen sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. SIRS, enfeksiyon dışında travma, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), otoimmün bozukluklar, malignite, yanık, pankreatit, hemorajik şok gibi birçok klinik tabloda görülebilmektedir.

SIRS tanısı için hastada şu şartlardan en az ikisi olmalıdır (18):

- Ateş (vücut ısısı $> 38.0^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi (vücut ısısı $< 36.0^{\circ}\text{C}$),
- Taşikardi (kalp hızı $> 90/\text{dakika}$),
- Takipne (solunum sayısı $> 20/\text{dakika}$) veya hipokarbi ($\text{pCO}_2 < 32 \text{ mm/Hg}$),
- Lökositoz (lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$) veya lökopeni (lökosit sayısı $< 4.000/\text{mm}^3$) veya lökosit formülünde genç formların %10' un üzerinde olması

Sepsis: Kanıtlanmış veya klinik olarak şüphelenilen enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıttır. Sistemik inflamasyon bulgularının doğrudan enfeksiyona bağlı olduğu durumlarda kullanılmalıdır (1, 19, 20).

Ağır sepsis: Sepsis tablosuyla birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon bulguları veya hipotansiyonun bulunmasıdır (1). Enfeksiyonla beraber aşağıdaki bulguların olması ağır sepsisi düşündürmektedir (19,20):

- Sepsisin indüklediği hipotansiyon (Hipotansiyona neden olacak başka bir neden yokken sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$ olması veya ortalama arteriyel basınç $< 40 \text{ mmHg}$ olması veya sistolik kan basıncında $> 40 \text{ mmHg}$ 'dan fazla düşme olması)
- Laktatemi
- Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen iki saatlik sürede idrar çıkışının $< 0.5 \text{ ml/kg/saatten}$ az olması
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda akut akciğer hasarı ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250 \text{ mmHg}$)
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında akut akciğer hasarı ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200 \text{ mmHg}$)
- Kreatinin $> 2\text{mg/dL}$
- Bilirubin $> 4 \text{ mg/dL}$
- Platelet sayısı $> 100.000 \text{ microL}^{-1}$
- Koagülopati ($\text{INR} > 1.5$)

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen (30 ml/kg/saat kristaloid infüzyonu gibi), hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oliguri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Buna vazopressör veya inotrop ilaçlarla normotansif

olanlar da dahildir (18). Sistemik vasküler direncin azalması ve sıklıkla artan kardiyak atım sonucu oluşur (19,20).

Çoklu organ yetersizliği sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde müdahale edilmeksizin homeostazın sağlanamadığı ve düzeltilemeyen organ fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlayan klinik tablodur (18). MODS primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir:

- Başlangıçtaki olay direkt organ hasarına veya hemodinamik değişikliklerle (hipotansiyon ve/veya kardiyak outputda düşüş) birlikte organ disfonksiyonu ve yetmezliğine neden olabilir. Buna primer MODS denir.
- Hastalığın ileri dönemlerinde ve sıklıkla şok ve sepsisle ilişkili organ disfonksiyonu ve yetmezliği tablosuna ise sekonder MODS denir. SIRS tablosu içinde tanımlanan da sekonder MODS'tur.

MODS için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler bulunmamaktadır. Ancak her organla ilgili kendi içinde fonksiyonlarını ne ölçüde yapabildiği ve yapamadığı biçiminde tanımlar getirilmiştir (21-24). Bu tanımlar aşağıda özetlenmiştir:

Kardiyovasküler disfonksiyon: Sepsis dışında başka bir nedene bağlı olmaksızın, yüksek dolum basınçlarına rağmen yetersiz dolaşım, hipofüzyon, hipotansiyon (sistolik arter basıncının ≤ 90 mmHg olması veya sistolik arter basıncında > 40 mmHg düşüş gözlenmesi), aritmilerin varlığı, sistolik arter basıncını ≥ 90 mmHg veya ortalama arter basıncını ≥ 65 mmHg düzeyinde koruyabilmek için inotropik veya vazopressin ihtiyacı, santral venöz basınç veya pulmoner kapiller wedge basıncında artıştır.

Pulmoner disfonksiyon: PaO₂/FiO₂ oranında düşüş (PaO₂/FiO₂ < 300) veya oksijen ihtiyacında artış; oksijenizasyonda değişiklik, pozitif end ekspiratuvar basınç (PEEP) düzeyi ve/veya mekanik ventilatör ihtiyacı, 72 saatten fazla ventilatör desteği gereksinimidir. Sepsise bağlı akut akciğer hasarı ve ciddi hipoksemi gelişmesidir.

Renal disfonksiyon: İdrar çıkışında azalma (oligüri, anüri) (ortalama idrar miktarı yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen iki saat için < 0.5 ml/kg/saat, üç saat için < 30 ml idrar çıkışı veya < 700 ml/24 saat idrar çıkışı), renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması veya serum kreatinin düzeylerinde artış (2 mg/dL veya daha yüksek olması) olarak tanımlanır.

Hematolojik disfonksiyon: Trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$) ya da son üç gün içinde trombosit sayısında %50 azalma olması, lökositoz veya lökopeni, açıklanamayan koagülopati (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, fibrin yıkım ürünlerinde artış veya yaygın damar içi pıhtılaşmanın diğer bulguları) olmasıdır.

Açıklanamayan Metabolik Asidoz: Aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması;

- $\text{pH} \leq 7.30$ ya da baz açığının $\geq 5 \text{ mEq/L}$
- Plazma laktat düzeyinin normal üst sınır değerinin < 1.5 katı olması

Nörolojik disfonksiyon: Glaskow Koma Skorunun 6 ya da daha az olması, koma, konfüzyon, psikoz, ensefalopati bulgularının olmasıdır.

Hepatik disfonksiyon: Serum transaminaz, laktat dehidrogenaz veya alkalen fosfataz seviyelerinde artış, serum bilirubin düzeylerinde belirgin artış (2 mg/dL 'nin üzerinde olması) veya sarılık gelişmesidir.

Gastrointestinal disfonksiyon: Gastrointestinal kanama, akalküloz kolesistit, pankreatit, ileus, enteral beslenmenin tolere edilmemesi, intestinal iskemi veya infarkt, gastrointestinal perforasyon olarak tanımlanır.

Endokrin disfonksiyon: İnsülin direncine bağlı hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipoalbuminemi, kilo kaybı, renal yetmezlik ve hiperkatabolizma olarak tanımlanır.

İmmün sistem disfonksiyonu: Hastane enfeksiyonlarının gelişimi, pireksi, lökositozda artış, immün aktivitede değişikliklerdir.

2.2. Epidemiyoloji

Sepsis gelişen hastalarda sıklıkla altta yatan başka bir hastalık olduğundan ve klinik bulgulardan en az sepsis kadar altta yatan hastalıkların da sorumlu olabileceğinden, sepsis tanısının konması çoğu kez güçtür ve insidansı tam olarak saptanamamaktadır (25).

Sepsis görülme insidansı her geçen yıl artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) retrospektif yapılmış bir çalışmada sepsis ve septik şok oranının 1998'den 2009'a kadar 100.000 'de 13 'ten 78 'e yükseldiği saptanmıştır (26). Sepsis oranındaki artışta klinisyenlerin sepsisi daha iyi tanıması olabileceği gibi, eşlik eden kronik hastalıkların daha fazla görülmesi,

artmış kemoterapi ve radyoterapi tedavileri, HIV pozitif olgu sayısında artış, agresif invaziv girişimler ve immünsüpresif tedaviler önemli yer tutmaktadır (27-29).

Sepsis, gelişmiş ülkelerde bile morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak yer almaktadır. Sepsiste kaba mortalite oranı yaklaşık %30 olup, ağır sepsisten septik şoka ve MODS'a doğru gittikçe mortalite oranı da artmaktadır. Yapılmış bir çalışmada mortalite oranları SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şokta sırasıyla %7, %16, %20, %46 olarak saptanmıştır (30). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık 750.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 250.000 ölümle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (27).

Yine ABD'de yapılan bir çalışmada ağır sepsis insidansı her 1000 kişide 3 olarak belirlenmiştir ve yaklaşık 22.100 USD maliyete yol açtığı belirlenmiştir (25).

Sepsis insidansı farklı ırk ve etnik gruplarda değişir, en sık olarak Afroamerikan erkeklerde daha sık görülür (27). Sepsis insidansı en çok kış aylarında artmaktadır, nedeni artan respiratuvar enfeksiyonlara bağlanabilir (31). Ağır sepsis ise en sık 65 yaş ve üzeri kişilerde görüldüğü saptanmıştır (27).

Yoğun bakımda yatan hastaların yaklaşık %50'sinde nozokomiyal enfeksiyon bulunmaktadır. Dolayısıyla sepsis daha çok yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülmektedir (32). İngiltere'de yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastaların %27'sine sepsis tanısı konmuştur. (33). Yine yoğun bakım ünitesinde yapılan bir başka çalışmada %28 olguda sepsis, %24 olguda ağır sepsis, %30 olguda septik şok tanımlanmış, mortalite oranı %53.6 olarak gözlenmiştir (29).

Ülkemizde nozokomiyal sepsis insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (34, 35). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 7 yıllık süreçte, gram negatif sepsis insidansı 4,2/1000 saptanmış ve mortalite oranı %45 olarak rapor edilmiştir (36).

Yoğun bakımda takip edilme dışında sepsis oluşumuna zemin hazırlayan diğer risk faktörleri ise bakteremi, ileri yaş, immunsupresyon (asplenizm, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, neoplazi, AIDS vb.), diyabetes mellitus varlığı, toplum kaynaklı pnömoni, immün yetmezlik

sendromları, yabancı cisim varlığı, obstrüksiyon yaratan durumlar olarak sayılabilir (28, 37-40)

Ülkemizde yoğun bakımda sepsis tanılı olguların değerlendirildiği bir çalışmada, sepsis için risk faktörleri; APACHE II skorlarının yüksek olması, komorbidite, idrar sondası, mekanik ventilasyon kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ve yatış süresinin 6 günden uzun olması şeklinde belirtilmiştir (41).

2.3. Etiyoloji

Sepsis etiyojisinde en sık bakteriler, sonra mantarlar, virüsler ve parazitler yer almaktadır. Önceleri ağır sepsisli hastaların çoğunda Gram negatif bakteriler izole edilmekteyken, son 20 yılda Gram pozitif bakterilerin (*Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar [KNS] ve enterokoklar) sepsis etkeni olarak izole edilme oranlarında artış saptanmıştır (27-29).

2000 yılında Amerika'daki bir çalışmada gram pozitifler %52.1, gram negatifler %37.6, polimikrobiyal enfeksiyon %4.7, mantarlar %4.6, anaeroblar %1.0 oranında tespit edilmiştir (25). Başka bir çalışmada toplum kökenli sepsiste Gram pozitif etkenler ön planda iken, hastane kaynaklı ve yoğun bakım kaynaklı sepsiste Gram negatif etkenler ön planda rapor edilmiştir (29). Ağır sepsisli olgularda geçen yıllara göre özellikle fungal enfeksiyonlarda (*Candida* spp) artış görülmektedir. Son çalışmalarda *Candida* spp %5-20 sıklıkla etken olarak gösterilmiştir (28, 42, 43). Ancak fungal etkenlerin sıklığı bakteriyel olanlara göre halen daha düşüktür (20, 27).

Sepsise yol açan etken, enfeksiyonun edinildiği yere göre değişiklik gösterir. Toplumdan gelişen sepsislerde; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ve diğer barsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir.

Nozokomiyal sepsislerde ise en sık etkenler; *S.aureus*, KNS, *Enterococcus* spp. *E.coli* ve diğer barsak bakterileri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalar sayılabilir. Anaerob bakterilerin ise nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilme şansı düşüktür (43).

Ciddi sepsise neden olan enfeksiyon odakları başlıca solunum yolları, gastrointestinal sistem (GIS), üriner sistem ve primer bakteriyemi olarak tanımlanabilir ve ciddi sepsis kaynaklarının %75'ini oluşturur. Toplum kaynaklı sepsislerde en sık odaklar pyelonefrit, pnömoni, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, kolanjit-kolesistit, menenjit, endokardit iken, hastane kaynaklı

sepsislerde ise üriner sonda ilişkili pyelonefrit, ventilatörle ilişkili pnömoni, karın içi enfeksiyon (sekonder peritonit, abse), yabancı cisim enfeksiyonları ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır.

2.4. Fizyopatoloji

Sepsis fizyopatolojisi karmaşık bir olaydır. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Hastalığın ortaya çıkışını konağın immün sistemi ve bakteriyel virülans faktörleri belirler (44). Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir. Sepsis triadı sistemik inflamasyon, bozulmuş koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizdir. Sonuç, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır (45-47).

Konak cevabının oluşabilmesi için konağa ait deri ve mukozalar gibi bariyerlerin sağlam olması gerekmektedir. Anatomik bariyer mikroorganizmaların derin dokuların içine invaze olmalarına engeldir. Travma, yanıklar, kemoterapi ve radyoterapi, dekübit ülserleri, invaziv girişimler, damar içi kateterler ve entübasyon tüpleri bu bariyerin zarar görmesine neden olabilir. Böylece mikroorganizmalar için kolaylaştırıcı bir giriş kapısı oluşmaktadır (48). Nozokomiyal sepsislerde giriş kapısı olarak damar içi kateter, üriner kateter ve entübasyon tüpleri genel olarak rol oynar. Bu yüzden yoğun bakımlarda nozokomiyal pnömoniler, üriner sistem enfeksiyonları ve kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ön plana çıkmaktadır (49). Diğer önemli bir savunma mekanizması ise vücut sekresyonlarının normal akımıdır. Bu bölgelerin obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına ve bakteriyel çoğalmaya neden olur. Sepsis için konak yanıtını etkileyen bazı risk faktörleri gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Konak yanıtını etkileyen risk faktörleri

Konağa ait faktörler	Tedaviye ait faktörler
Altta yatan malignite varlığı	Yoğun bakım ünitesinde yatma
İleri yaş	Damar içi kateter kullanımı
Siroz	İnvaziv cerrahi girişim
KOAH	İmmüsupresif tedavi kullanımı
Malnütrisyon	Üriner kateter kullanımı
Diyabetes mellitus	Hemodiyaliz
Kronik böbrek yetmezliği	Entübasyon
Granülositopeni	Endotrakeal tüp
Geniş travma ve yanıklar	Mekanik ventilatör
Yabancı cisim varlığı	Total parenteral nutrisyon
Lokal enfeksiyonlar	Kemoterapi

Mikroorganizmalar doğal bariyeri geçtikten sonra bağışıklık sistemine ait hücrelerle (nötrofiller, monositler ve dendritik hücreler) karşılaşmaktadırlar. Bu hücreler üzerlerinde bulunan reseptörler ve moleküler yapılar sayesinde mikroorganizmaya ait antijenik yapıları ve toksinleri tanırlar. Böylece endojen mediyatörler açığa çıkar, kompleman ve koagülasyon sistemleri aktive olur. Antijenik yapı ve toksinler arasında en çok bilinen mikrobiyal molekül, Gram negatif bakterilerde bulunan lipopolisakkarittir (LPS) (1). Endotoksin (LPS, lipid A) dışında Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), muramil dipeptid, kapsül polisakkaritleri ve ekzotoksinler (*S. aureus*'un toksik şok sendromu enterotoksinleri [TSST], *S.pyogenes*'in pirojenik toksinleri ve M proteini, *P.aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral ve paraziter antijenler, süperantijenler, enzimler ve diğer ekzotoksinler de sepsis kaskatını başlatan diğer önemli hücresel yapı ve toksinlerdir (50, 51) (Tablo-2).

Tablo 2. Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar (50)

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün Gram negatif bakteri	<i>E. coli</i> sepsisi Meningokoksesemi
Peptidoglikan Lipoteikoik asit	Bütün bakteriler Gram pozitif bakteri	
Ekzotoksinler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E.coli</i> <i>Aeromonas</i> spp.	α - hemolizin Streptolizin - O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, Streptokokal pirojenik ekzotoksin
Enzimler	<i>S. pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	1L-1b konvertaz Fosfolipaz C

Dolaşımda bulunan LPS'ler, LPS-bağlayan proteine (LBP) bağlanır. LPS-LBP kompleksi; dolaşımdaki monosit, makrofaj ve nötrofiler üzerindeki CD14 (cluster of differentiation 14) reseptörüne bağlanır (1). CD14 vasıtasıyla makrofaj yüzeyinde bulunan ve bir dizi transformasyon genini uyarabilen bir reseptör ailesinin üyesi olan Toll-like reseptör-4 (TLR-4) uyarılır (52). TLR-4 ilk tanımlanan ve LPS bağlayan reseptördür (53). TLR-2 ise Gram pozitif bakterilerin peptidoglikanını bağlayan reseptördür. TLR-4'ün uyarılması ile nükleer faktör-kb (NF-kb) aktive olur ve nükleusta uygun transkripsiyon bölgelerine bağlanarak bir dizi inflamatuvar yanıtı başlatır. Sonuç olarak monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF- α), interlökin (IL) - 1, IL-6, IL-8, IL-12 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) açığa çıkmaktadır (45, 50). IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granülosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlar (45, 46).

Ayrıca kemokinler (IL-8, intraselüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1], vasküler hücre adezyon molekülü-1 [VCAM-1], makrofaj inflamatuvar protein-1 α [MIP-1 α]) ve nitrik oksit (NO) gibi mediyatörler de inflamatuvar yanıtta rol almaktadır. Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanır. Endotelin zedelenmesi ise hemodinamik değişiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (54).

Sepsis patogenezindeki mediyatörler arasında en önemlisi TNF- α 'dır. Dolaşımdaki endotoksin düzeyi ne kadar fazla ise TNF- α düzeyleri de o kadar fazladır ve klinik sonuç da o kadar kötüdür. TNF- α , lökosit yüzeyindeki adezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücresinin zedelenmesini kolaylaştırır (50). TNF- α ; ateş, lökosit artışı, taşikardi, hipotansiyon, miyokard depresyonu, kapiller sızıntı, oligürik böbrek yetmezliği, renal kortikal nekroz, asidoz ve yaygın damar içi koagülasyon (DİK) oluşumunda rol alır. Sepsiste rol alan mediyatörler Tablo-3' de gösterilmiştir.

Organizma, mediyatörleri serbestleştiren mekanizmayı kontrol altında tutabilir ve inhibe edecek maddeleri üretebilir. Bu mediyatörlerin bir kısmı inflamasyonu arttırıcı (TNF- α , IL-1, IL-6) ve bir kısmı ise inflamasyonu önleyici (IL-4, IL-10) özelliğe sahiptir (Tablo-4). T helper (Th) - 1 hücreleri proinflamatuvar sitokin salınımına neden olurken, Th - 2 hücreleri antiinflamatuvar sitokinleri salgılar. Eğer olay kontrol altına alınamazsa ve sitokin cevabı dengelenmezse endotel yapısı bozulur ve aşırı geçirgen hale gelir, böylece birçok mediyatör sistemik dolaşıma katılıp ulaştıkları kapillerlerde yeni inflamatuvar olaylara sebep olurlar (55). Bu reaksiyonların sonucu olarak sepsis klinik tablosu ortaya çıkar.

Tablo 3. Sepsiste rol oynayan mediyatörler (46)

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18, IL-12, IL-15	⇒	Nötrofil, lenfosit, endotel aktivasyonu, koagülasyon/kompleman sistemi aktivasyonu, adezyon molekülleri, prostaglandin, nitrik oksid sentetaz, akut faz proteinleri, ateş
Kemokinler IL-8, MIP-1	⇒	Enflamatuvar hücrelerin mobilizasyonu ve aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu
Lipid Mediyatörler, Tromboksan A2, Platelet aktive edici faktör (PAF), Prostaglandinler, Lökotrienler Doku faktörü (DF)	⇒	Vasküler endotel ve ekstresek koagülasyon yolunun aktivasyonu, vazokonstriksiyon / vazodilatasyon
Oksijen Radikalleri Süperoksit ve hidroksil Radikaller, Nitrik oksit (NO)	⇒	Antimikrobik etki, vazokonstriksiyon/ vazodilatasyon

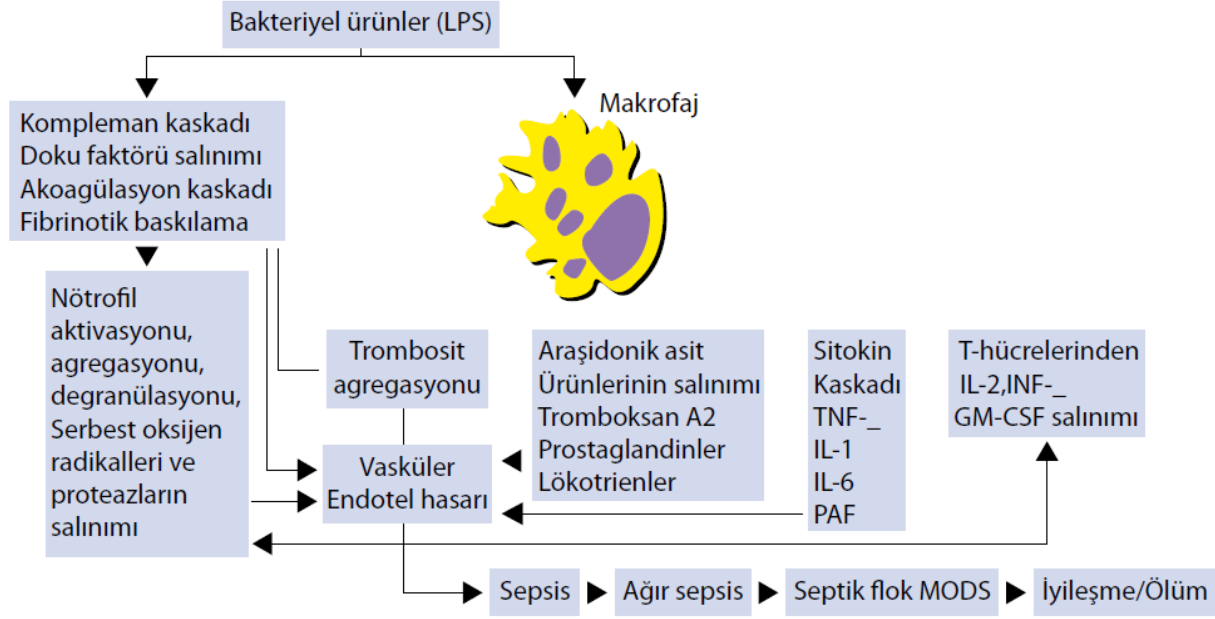
Tablo 4. Sepsiste rol oynayan sitokinler (56)

Proinflamatuvar sitokinler	Anti-inflamatuvar sitokinler
TNF- α	IL-4
IL-1	IL-10
IL-6	IL-13
IL-8	sTNFR (solubl tümör nekroz faktör reseptör)
PAF	IL-1 Ra (<i>interlökin-1 reseptör antagonist</i>)

Nötrofiller; doğal immüitenin önemli bir elemanıdır. Patojenik mikroorganizmaların tespit edilmesi, tanınması ve yok edilmesinde önemli bir işlev göstermektedir. Nötrofiller vasküler endotele, integrinler ve L-selektin ile adezyon yaparlar. Kemotaksis ile doğrudan inflamasyon ve enfeksiyon alanlarına yönelirler. Ayrıca fagositoz ile partiküllerin alımı ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aracılığıyla süperoksit ve hidrojen peroksit gibi oksidanları üreterek öldürme işlevini gerçekleştirirler. Nötrofiller dışında mononükleer hücreler de organizmaya giren patojenlerin tanınması, fagositoz, sekresyon aktivitesi ve mikrobiyal öldürme gibi işlevleriyle temel rol oynarlar.

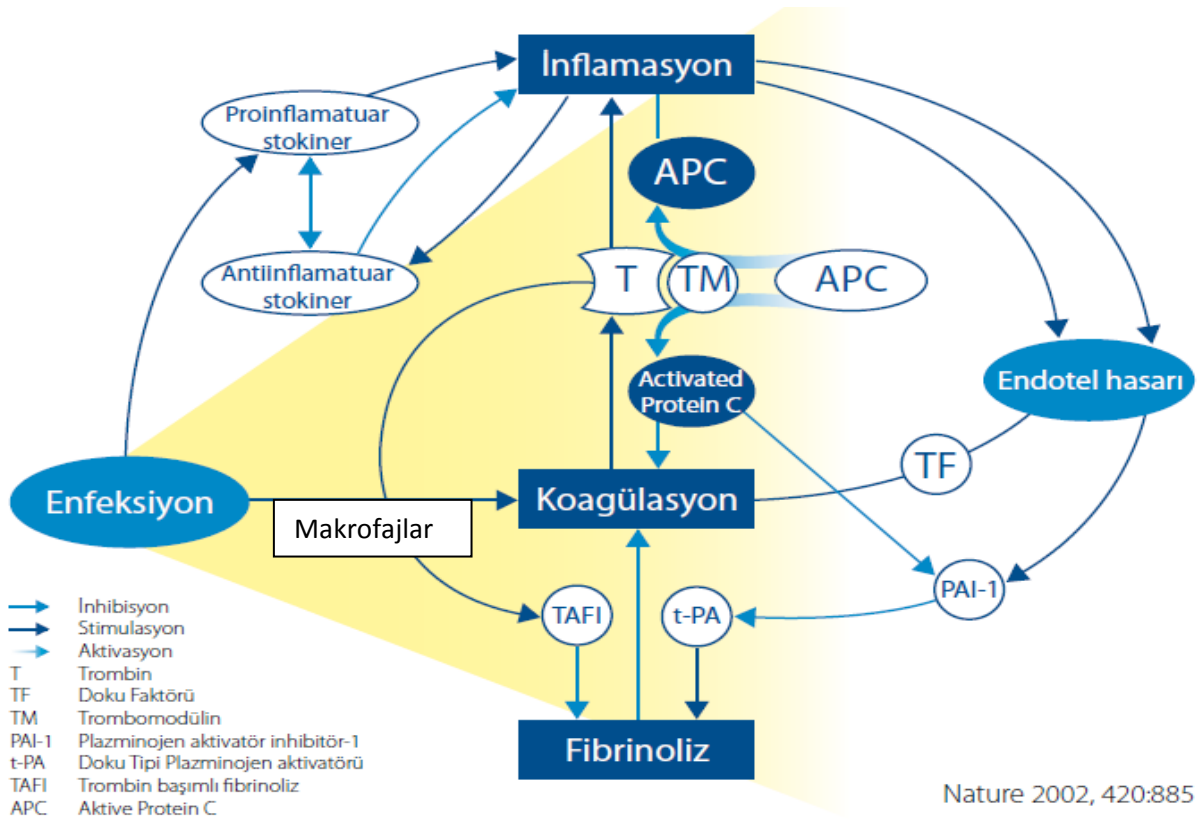
Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve NO endotel geçirgenliğini artırır (50). Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyarak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar ve damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden faktör olarak bilinen NO sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur (50). Degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir (45, 46, 56, 57) (Şekil-1).

Sepsiste Kaskat Sistemi



Şekil 1. Sepsiste organ yetersizliği gelişimi (45)

Sepsis gibi inflamatuvar durumlar esnasında koagülasyon sistemi ve bu koagülasyon sisteminin dengesini sağlayan hücrelerde birçok düzeyde anlamlı değişiklikler gözlenmektedir. Koagülasyon yolları, mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. $TNF-\alpha$, IL-1, PAF ve LPS arachidonic asitten lökotrien, tromboksan A2, prostosiklin E2 ve I2 oluşumunu aktive eder. Tromboksan A2 güçlü vazokonstriktör, prostaglandinler ise vazodilatör etkiye sahiptir. LPS, endotel hücrelerini aktive edip doku faktörünü düzenleyerek koagülasyonu aktive eder. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombin trombine dönüşür ve nihayetinde fibrinojenden fibrin oluşumuna neden olur. Bu arada fibrinolitik aktivite de artar. Doku plazminojen aktivatörü, fibrini yıkan plazmin oluşumunu başlatır. D-dimer başta olmak üzere fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetersizlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır. Sonuçta fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma söz konusudur (55). Böylece kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu, tromboz, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ile sonuçlanan ve sepsiste kötü prognozla ilişkili DİK tablosu ortaya çıkar (55). Koagülasyon kaskadı Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Koagülasyon kaskadı (46)

Sepsiste koagülasyonu tetikleyici bir diğer mekanizmada da antikoagülanların (antitrombin, protein C ve doku faktörü) azalmasıdır. Protein C, endotel membran glikoproteini olan trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olur. Aktive protein C (APC) oluşuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptörü (EPCR)'nden ayrılır. Böylece faktör 5a ve 8a inaktive, koagülasyon kaskadı bloke olur. Sonuç olarak koagülasyon ve inflamasyon azalır, fibrinoliz artar. APC'nin söz konusu etkilerinden dolayı sepsis tedavisine katkı sağladığı, APC replasmanının sepsis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (46, 50, 56, 58).

Sepsise bağlı multiorgan yetersizliğinin patogeneğinde birçok faktör etkilidir. Fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması ve trombosit aktive edici faktör (PAF), histaminler ve prostanoidler gibi vazoaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması sayılabilir. Özellikle nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu

doğrudan hasara uğrattır. Oksijen radikalleri, mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı hipokside miyokard hasarına katkıda bulunur. NO salınımı da hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olur. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilir. Bu aşamada artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiştir (45, 59).

Ortaya çıkan mediyatörlere bağlı venöz göllenme ve endotel permeabilite artışı sonucu damar içi efektif volümde azalma oluşur. Bu durum vazokonstriksiyon ve düşük kardiyak atımın hakim olduğu şok tablosuna yol açar. Ağır sepsis ve septik şokta makrovasküler dolaşım sağlanmasına rağmen metabolik asidoz ve yüksek laktat düzeyleri saptanabilir. Doku hipoksisini gösteren bu durum mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlıdır. Sepsiste mikrovasküler şantlar saptanmıştır. Bunlar mikrotrombüslere, hasarlanan endotel hücrelerinin şişerek damar lümeninin tıkanmasına, lökositlerin endotel adezyonuna bağlıdır (60).

2.5. Klinik Bulgular

Sepsiste görülen klinik belirti ve bulgular sepsisin evresine, enfeksiyon odağına, mikrobiyolojik etken ve kişisel faktörlere (yaş, altta yatan hastalık, immünsupresyon varlığı gibi.) göre değişmekte olup MODS gelişmemiş sepsiste primer enfeksiyon odağına ve sistemik inflamasyona bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkar. MODS tablosu geliştiği durumda mortalite oranı yükselir. Sepsiste erken tanı ve tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir.

Sepsiste görülen primer belirti ve bulgular; ateş, titreme, hiperventilasyon, hipotermi, cilt lezyonları, mental durumda akut değişikliklerdir. Sepsiste; hipotansiyon, kanama, lökopeni, trombositopeni, organ yetmezliği; akciğerler (siyanoz, asidoz), böbrek (oligüri, asidoz), karaciğer (sarılık), kalp (konjestif kalp yetmezliği) vs gibi komplikasyonlar görülebilir. Primer bulgular ve komplikasyonlar arasında kesin bir sınır yoktur. Hipotansiyon, kanama, hipoksi, asidoz, sarılık gibi komplikasyonlar bizi tanıya götüren ilk bulgular olabilir.

Sepsisli hastalarda vücut ısısı yükselebilmekle beraber hipotermi de görülebilir. Bazı hastalarda da ateşin normal sınırlarda olabileceği unutulmamalıdır (61). Termal hemostazdaki bozukluklar ve immünsupresyona bağlı olarak ateş yanıtı olmadan sepsis gelişebilir. Hipotermi, yenidoğanlarda, yaşlılarda, üremi ve alkolizm gibi kronik altta yatan hastalığı olanlarda, nötropenik ve immünsupresif hastalarda daha fazla görülür. Hipotermi kötü

prognoz işaretidir. Vücut ısısındaki değişikliklerden önce hiperventilasyon ortaya çıkabilir ve respiratuvar alkaloz oluşur. Bu değişiklik sepsisin en erken belirtisi olabilir (1). Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir (62).

Sepsis tanılı hastalarda kognitif fonksiyonlarda azalma ve santral sinir sistemi bozuklukları görülebilmektedir. Oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon görülebilir. Özellikle yaşlı hastalarda bilinç değişikliği ve konfüzyon ağır sepsisin erken bulgusu olabilir. Bu nedenle açıklanamayan her türlü mental değişiklik, özellikle yaşlı hastalarda başka bulgular olmasa da sepsisi akla getirmelidir. Serebral fonksiyonların geri dönüşümlü olması beklenir. Ensefalopati varlığı kötü prognoz göstergesidir (1).

Uzun süredir (>1 hafta) ağır hastalığı olan kişilerde periferik nöropati beklenen bir bulgudur. Periferik nöropati polinöropati ve myopati şeklinde görülebilir. Klinik olarak bu durum, ventilatörden ayırmada güçlük, ekstremitelerde yaygın erime, yaygın güçsüzlük (tetraparezi) şeklinde kendini gösterir (1).

Sepsiste etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişik özellikte deri lezyonları oluşabilmektedir. Gram pozitif mikroorganizmaların sepsisinde, pirojenik ve eritrojenik toksinlere bağlı selülit ve eritrodermi olabilir (63). Gram negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilir. *P.aeruginosa* bakteriyemisi için patognomonik cilt lezyonu ektima gangrenozumdur. Ektima gangrenozum oluşumunda doku hasarı, bakteri invazyonu, *P.aeruginosa*'nın oluşturduğu proteaz enzimi ve ekzotoksinleri sorumludur. *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophilia*, *Serratia* spp., *Klebsiella* spp.ve *Enterobakter*, *Bacteroides* septisemilerinde de benzer cilt lezyonları gelişebilir. Endokarditte görülen Osler nodülleri, Janeway lezyonları ve septik emboliler, meningokoksesemi de görülen peteşi, purpura ve ekimozlar, dissemine gonokoksesemi de görülen püstüler lezyonlar, ve dissemine kandidiyazisde görülebilen eritemli nodüler lezyonlar da cilt bulguları arasındadır (30).

Sepsisin erken döneminde kalp hızı ve kardiyak output artar, periferik damar direnci azalır, arter kan basıncı düşer. Hiperdinamik faz denen bu dönemde hipotansiyon, taşikardi, takipne, periferik vazodilatasyon gelişir. Deri sıcak ve kurudur (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyonu bozulur. Deri soğuk ve nemlidir (soğuk şok), nabız filiform alınır. Bu döneme hipodinamik faz denir. Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen olgularda MODS tablosu gelişir ve bunu ölüm izler (1, 64).

Sepsis en sık DİK nedenidir. DİK tablosuna bağı trombositopeni, protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) uzama, fibrin yıkım ürünlerinde artma sonucu, peteşi, purpura, hemorajik büller ve kanamalarla karakterize deri lezyonları tipiktir. Büyük deri altı hematomları ve derin doku içine kanamalar gözlenebilir. Gram negatif bakteri sepsislerinde DİK görülme sıklığı daha fazladır.

Sepsiste organların fonksiyon bozukluğuna bağı olarak belirti ve bulgular görülebilir. Tutulan organ ve sistem sayısı arttıkça mortalite riski de artmaktadır. Dört ve üzeri sayıda sistemde fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ise bu oran %80'leri aşmaktadır (36).

Hiperventilasyon, respiratuvar alkaloz, arteryel hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltrasyon varlığında akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) veya şok akciğeri düşünülmelidir. Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olarak görülebilir. ARDS veya şok akciğeri, Gram negatif bakteriyel sepsislerde daha sık izlenir. Klinik tablo hipoksi, sağ sol şant ve diffüz akciğer infiltrasyonuna bağı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. ARDS tablosu düzelen hastalarda iyileşme sonrası önemli ölçüde fonksiyonel yetmezlik gelişir (1, 28).

Ağır sepsisteki hastalarda kanda laktat düzeyi de artar. Doku oksijenizasyonundaki bozulma, glikolizdeki artış sonucu piruvat üretiminin artması, karaciğerde laktat klirensinde bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon bu durumdan sorumludur.

Sepsiste böbrek yetmezliğine bağı olarak üremi, oligüri, proteinüri izlenir. Sepsise bağı böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür (1).

Septik şok tablosunda gelişen şantlar nedeniyle mezenterik dolaşım bozulur, gastrointestinal sistemde hipoperfüzyona bağı ileus gelişebilir. İleus, şok düzeldikten sonra bir veya iki gün devam edebilir. Bunun yanında visseral organlarda hipoperfüzyon nedeniyle barsakların mukozal bariyer fonksiyonları bozulabilir ve kan dolaşımına bakteri translokasyonu olur. Sepsisin karaciğer tutulumunda kolestatik sarılık gelişebilir. Ağır sepsisteki hastalarda alkalin fosfataz, bilirubin ve aminotransferaz enzimlerinde artış siktir ancak ağır karaciğer yetmezliği çok nadirdir (64, 65).

Sepsiste endokrin değişiklikler de görülebilmektedir. Hipofizer hormonların pulsatil salınımı bozulur. ACTH uyarısına yetersiz kortizol yanıtı ile karakterize rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir (66).

2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Sepsiste erken tanı ve tedavi mortaliteyi azaltmaktadır. Bundan ötürü hastalardan ayrıntılı anamnez alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle sepsise zemin hazırlayan kronik hastalık varlığı ve predispozan faktörlerin; invaziv girişimler, operasyon öyküsü, travma, immünsüpresif tedavi kullanımı, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, seyahat öyküsü, sinek/böcek/kene ısırığı sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanıda enfeksiyonun yeri ve kaynağının belirlenmesi hem etken mikroorganizmalar hem de seçilecek antibiyotığın kimyasal ve farmakokinetik özellikleri yönünden önemlidir. Bilinç durumu, deri lezyonları, sarılık varlığı, cerrahi girişim yerinde lokal enfeksiyon bulgularının olması, kateter çevresinde hiperemi ve akıntı olması, enfekte dekübit ülseri varlığı, üriner kateterde pyüri olması fizik muayenede dikkat edilmesi gereken noktalardır. İmmünsupresif ve nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt olmayabilir. Endurasyon, fluktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksudasyon gözlenmeyebilir. Klasik üriner sistem enfeksiyonu belirtileri olmayabilir; menenjit durumlarında, menengial irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu hasta grubunda enfeksiyon odağını saptamak zordur (1, 64).

Sepsis tanısı laboratuvar bulgularıyla desteklenmelidir. Periferik yaymada nötrofilik lökositöz, sola kayma, nötrofillerde toksik granülasyon ve vakuolizasyon saptanabilir. Lökosit sayısı $12.000/\text{mm}^3$ üstündedir. Lökomooid reaksiyonda lökosit sayısı $50.000-100.000/\text{mm}^3$ kadar çıkabilir. Lökosit sayısı $4000/\text{mm}^3$ altına inerse lökopeniden söz edilir. Myelosüpresif hastalar, yaşlılar, yenidoğan ve alkolikler lökopeni ile seyredebilir. Nötrofillerin periferde kullanımı ve yıkımı, bununla beraber kemik iliğinin inflamatuvar mediyatörlerle baskılanması sonucu nötropeni gelişebilir. Nötrofil yanıtı değişken olabileceğinden ayırıcı tanıdan çok tedavi etkinliğinin takibinde faydalı olduğu düşünülebilir. Eritrosit yapımının azalmasına bağlı olarak uzun süreli sepsislerde anemi görülebilir (67). Sepsiste trombositopeni de görülebilmektedir. Trombositopeni varlığında akla ilk olarak DİK gelmelidir. Trombosit sayısı kemik iliği süpresyonu ve immün yıkıma bağlı olarak da azalabilir. Hastada DİK tablosu gelişmiş ise trombositopeni ile beraber PZ ve aPTZ'de uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde (D-dimer) artış, koagülasyon inhibitörlerinde (AT-III, Protein-C) azalma saptanır. DİK gelişen hastaların periferik kan yaymasında eritrositlerde parçalanma ve şistositler görülür (63).

Sepsisin erken döneminde respiratuvar alkaloz daha sonra da metabolik asidoz gelişir. Akut tübüler nekroz sonucu kreatinin artışı, azotemi, oligüri veya anüri gelişebilir. Sepsisli

hastalarda hepatobiliyer sistem tutulumu olmadan da karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Orta derecede transaminaz ve bilirubin düzeylerinde artış ile kolestatik enzim düzeylerinde artış saptanabilir (1, 45).

C reaktif protein (CRP); TNF- α , IL-1 ve IL-6 uyarısıyla sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP düzeyindeki artış inflamasyonun klasik bir bulgusudur. Sepsis tanısında duyarlılığı %68-98.5 arasında, özgüllüğü %40-78 arasında bulunmuştur. Günlük ölçümünün hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir olması nedeniyle tanı ve tedavi yanıtının değerlendirmesinde önemlidir (47).

Prokalsitonin (PCT), sepsisin erken tanısında en çok kullanılan moleküllerden biridir. Özellikle ağır bakteriyel enfeksiyonlarda PCT düzeyi artar, viral ve inflamatuvar hastalıklarda düşük düzeylerde kalır. CRP ile karşılaştırıldığında kanda daha erken yükselir, yarılanma ömrü daha kısadır ve dinamik bir seyir gösterir. Bu nedenle sepsisin erken tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünülmektedir (68, 69).

Sepsisli hastalardan primer enfeksiyon odağını saptamaya yönelik şüphelenilen bölgelerden kültürler alınmalıdır. Alınan örnekler hücre tipi ve sayısı, mikroorganizma varlığı açısından direkt mikroskopik inceleme, boyalı mikroskopik inceleme ile değerlendirilmelidir. Kültür için gönderilecek örnekler steril koşullarda alınmalıdır. Kan kültürleri aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce, değişik venlerden en az üç set alınmalıdır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir. Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50-60' ında kan kültürü pozitifliği elde edilmektedir (1). Pozitif kültür sonucu sepsiste tanı koymayı kolaylaştırır.

2.7. Prognoz

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen mortalite oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda mortalite oranları %10–52 arasında bildirilmektedir (27, 33, 70, 71). Sepsis nedeniyle tedavi görüp taburcu olan hastalarda, taburculuk sonrası ölüm, sepsise girme ve hastaneye rekürren yatış oranları artmıştır. Mortalite riski takip eden altı ay içinde artmış olup bu durum hastanın yaşı, immün baskılanma, yoğun bakıma ait komplikasyonlar, altta yatan kronik hastalıklar, organ yetmezliklerine bağlanabilir. Sepsis nedeniyle rekürren yatış oranları, önceki hospitalizasyon nedeninin enfeksiyon, özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonu, olmasıyla ilişkilidir (72). Bunun yanında sepsis sonrası sağkalan hastalarda takip eden bir yıl içinde yaşam kalitesinde azalma izlenmiştir (73, 74).

Gram negatif bakteriyel sepsislerde ölüm oranı %45-50, Gram pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30 ve anaerop sepsislerde ise ölüm oranı %15-30 dur (1). Etkenlere göre ölüm oranları farklılık gösterir. En yüksek ölüm oranı *P.aeruginosa* sepsislerinde bildirilmektedir (1). Genelde entübe olan hastalarda 48 saat sonra gelişen pnömonide mutlaka ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) düşünülmelidir ve *P.aeruginosa* enfeksiyonu akılda tutulmalıdır. Ancak diğer olası etkenler için lokal epidemiyolojik veriler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (75).

Trombositopenisi olan sepsis hastalarının mortalitesini değerlendirmede, trombosit sayısının bağımsız bir faktör olduğu ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu ifade edilmiştir (76).

Mekanik ventilasyon da prognostik değere sahip olup entübasyon süresi arttıkça VİP ihtimali artmakta, dirençli enfeksiyona bağlı mortalite oranı artmaktadır (77, 78).

Konak immün yanıtı da prognozu etkilemektedir. Ateş yanıtının olmaması, hipotermi, lökopeni, hiperkloremi, koagülasyon bozuklukları, hastaya ait komorbiditeler kötü prognozla ilişkilidir (79, 80). Hastaya ait komorbiditeler arasında ileri yaş, HIV, karaciğer hastalığı, malignite, alkol bağımlılığı, malnütrisyon ve immünsüpresyon sayılabilir (81-84).

Enfeksiyonun yeri sepsis prognozunda önem taşır. En düşük mortalite oranı üriner sistem enfeksiyonlarındadır (85). İntraabdominal ve pnömonilerle karşılaştırılan çalışmalarda kaynağı üriner sistem olan sepsis hastalarında mortalite çok düşük saptanmıştır (85, 86).

Enfeksiyonun tipi de önemli prognostik faktörlerdendir. MRSA, *P.aeruginosa*, kandida dışı mantarlar gibi nozokomiyal patojenlere bağlı gelişen sepsiste toplum kökenli patojenlere göre mortalite oranı daha yüksektir (87, 88).

Bakteriyemik sepsiste uygun antibiyoterapi rejiminin olumlu etkisi vardır. Erken başlanan uygun ampirik tedavi ile mortalite oranında %50'ye varan azalma görülmüştür (79). Bunun yanında sepsis tanısı almadan önce son 90 gün içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda mortalite oranı artmaktadır (89). Bu durumun dirençli mikroorganizmalara bağlı olarak artmış antibiyotik direnciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sepsis olgularında destek tedavisine mümkün olduğu kadar erken başlanması, organ perfüzyonu ve hidrasyonunun sağlanması mortaliteyi etkilediğinden prognoz açısından oldukça önemlidir (90).

2.8. Tedavi

Sepsis tedavisinde etiyolojik tanının doğru ve erken konulması, destekleyici ve uygun tedavinin erken başlanması tedavi başarısında önemlidir. Sepsis yönetiminde temel basamaklar havayolunun sağlanması, solunum ve dolaşım desteği, sıvı desteği ile organ perfüzyonunun sağlanması, hemodinaminin stabilize edilmesi ve antibiyotik uygulanmasıdır (20, 91).

Antimikrobiyal tedavi

Sepsis ve septik şok tedavisinde aktif enfeksiyona göre erken ve efektif antibiyoterapi uygulanmasının tedavi başarısında çok önemli rolü vardır (20). Ağır sepsis ve septik şok durumunda kültür için örnekler alındıktan sonra, ilk 6 saat içinde intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedavinin mümkün olduğunca erken başlanmasının düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92).

Uygun antibiyotik seçiminde; hastanın yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsü, eşlik eden komorbidite ve immünsüpresyon varlığı, enfeksiyonun toplum ya da hastane kökenli olması, primer enfeksiyon odağı, hastanın kandidemi için risk faktörü taşıması, o bölgedeki en sık etken olabilecek mikroorganizmalar ve o bölgedeki antibiyotik direnç durumları göz önünde bulundurulmalıdır (89). Seçilen antibiyotik bakterisidal etkili olmalı, hastanın yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları hesaba katılarak antibiyotik dozu ayarlanmalıdır (93). Ampirik antibiyoterapide amaç hem Gram negatif, hem Gram pozitif enfeksiyonları içine alacak şekilde geniş spektrum elde etmek, polimikrobiyal enfeksiyona etkili olmak, direnç gelişimini önlemek ve sinerjistik etki elde etmektir.

Sepsisin geliştiği yer, sepsise neden olan mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarını belirleme açısından önemlidir. Hastane dışında gelişen bakteremi ve sepsiste etkenin büyük olasılıkla duyarlı bir bakteri olması söz konusu iken, aynı durum hastane içinde geliştiğinde bakterinin dirençli olma olasılığı çok daha yüksek olacaktır. Toplum kökenli ve hastane kökenli sepsislerde, primer enfeksiyon yerine göre muhtemel etkenler ve önerilen ampirik antibiyotik tedavisi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Ampirik antibiyoterapi rejimleri (54)

Şüphelenilen Enfeksiyon Bölgesi	Olası Patojenler	Ampirik Antibiyoterapi
Solunum yolları		
Toplum kökenli	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	İkinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin+makrolid
Hastane kökenli	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> <i>spp.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Antipseudomonal betalaktam + aminoglikozid / aztreonam Karbapenemler Kinolonlar
Genitoüriner sistem		
Toplum kökenli	<i>E. coli</i> , enterokok	3.kuşak sefalosporin/ kinolon/ geniş spektrumlu penisilinler ± aminoglikozid/ aztreonam
Hastane kökenli	Enterik bakteriler, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> , Stafilokoklar	Betalaktam-betalaktamaz inhibitörü± aminoglikozid/ kinolon/ aztreonam
İntraabdominal ve bilier sistem		
Toplum kökenli	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>B. fragilis</i>	Metronidazol / klindamisin + Aminoglikozid / aztreonam / kinolon / 3.kuşak sefalosporin
Hastane kökenli	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>B. fragilis</i>	Metronidazol / klindamisin + aminoglikozid / aztreonam / kinolon / 3.kuşak sefalosporin / sefepim Karbapenemler
Deri ve yumuşak doku		
Toplum kökenli	<i>S. aureus</i> , A grubu streptokok	Antistafilokokal penisilin/1.kuşak sefalosporin ± aminoglikozid
Hastane kökenli	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , Enterik bakteriler, Anaeroblar	Antipseudomonal betalaktam + aminoglikozid Aminoglikozid / kinolon / aztreonam + metronidazol / klindamisin (bası yarası varsa)
Kemik ve eklem	<i>S. aureus</i> , A grubu streptokok	Antistafilokokal penisilin / 1.kuşak sefalosporin ± aminoglikozid
Damar içi kateter	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter</i> <i>spp.</i>	Vankomisin ± aminoglikozid / kinolon / aztreonam

Fungal mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların insidansı artış göstermektedir. Uzun süredir hastanede yatan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan bir hastada ek olarak *Candida* spp. cinsi mantarların sepsis nedeni olabileceği hatırlanmalıdır. Kandidemi tedavisinde ilk olarak flukonazol tercih edilmelidir. Dirençli kandida enfeksiyonlarında ise vorikonazol, ekinokandinler veya amfoterisin-B tercih edilmelidir. Kandida dışı mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin-B uygun bir seçenektir (1).

Antibiyoterapi başlanan sepsis tanılı olgular, toksisite, tedaviye yanıt, direnç gelişimi ve gelişebilecek nozokomiyal süperenfeksiyon açısından yakın gözlem altında tutulmalıdır (94). Tedavi süresi 7-10 gün olmakla birlikte yavaş yanıt alınan, drenaj yapılamayan enfeksiyon odağı olan veya immünsüpresyon/immün yetmezliği olan olgularda antibiyoterapi süresi uzatılabilir (20). Nötropenik olgularda nötropeni düzelinceye kadar tedaviye devam edilmelidir. Çoklu dirençli mikroorganizmalarla ve fungal patojenlerle kolonizasyonu minimuma indirmek ve süperenfeksiyonu önlemek amacıyla, yeterli süre tedavi verilen ve nötropenisi olmayan hastaların antibiyoterapisi kesilmelidir.

Destek tedavisi

Sepsiste destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Sepsis kliniğinde olan olguya öncelikli yapılması gereken hava yolu açıklılığının ve solunumun sağlanması, sonrasında periferik organların reperfüzyonunun sağlanmasıdır (20). Solunum stabilizasyonu için hastaya oksijen desteği verilmeli ve monitörize edilmelidir. Miks venöz oksijen saturasyonu (Sv O₂) doku oksijenizasyonunu ve sistemik perfüzyonu gösterir ve %70'in üzerinde tutulmalıdır. İlerleyici hipoksemi, hiperkapni veya solunum kaslarında yetmezlik durumunda solunuma yardımcı olmak amacıyla entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Öncesinde kontrollü sedasyon sağlanmalıdır.

Hipoperfüzyonun belirtileri arasında hipotansiyon, oligüri, başlangıçta sıcak ve kuru olan derinin soğuması, laktat düzeylerinin artması sayılabilir. Reperfüzyonun sağlanması ve takibi için öncelikle santral venöz kateter, arteriyel kateter ve gerekli durumlarda pulmoner arter kateteri kullanılmalıdır. İdrar çıkışı takibi için de üriner kateter yerleştirilmelidir. Elektrokardiyografik ve arteriyel oksijenizasyon monitörizasyonu yapılmalıdır. Hastaların destek tedavisi arteriyel basınç, kalp atımı, idrar çıkışı, deri perfüzyonu, bilinç durumu ve doku perfüzyonu için kan laktat konsantrasyonu ve miks venöz oksijen saturasyonuna göre ayarlanmalıdır (1). Reperfüzyonun sağlanması amacıyla hastalara tanı konur konmaz uygun sıvı tedavisi başlanmalıdır. Sıvı tedavisinde kolloid solüsyonlar (plazma protein fraksiyonu,

albumin, jelatinler, dekstran) veya kristaloid solusyonlar (% 0.9 NaCl, Ringer laktat) kullanılabilir (95). Randomize klinik çalışmalar ve meta-analizlere göre sepsis ve septik şok tedavisinde kolloid solüsyonlar ile kristaloid solüsyonların birbirine üstünlüğü gösterilmemiş olup anlamlı fark saptanmamıştır (96, 97). Uygun sıvı tedavisi için hedefler ortalama arter basıncı > 65 mm-Hg olması, idrar çıkışı > 0.5 ml/kg/saat olması, santral venöz basınç (CVP): 8–12 mm-Hg olması ve santral venöz O₂ satürasyonu: (Sc VO₂) > %70 olmasıdır (20).

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen arter kan basıncı ve organ perfüzyonu sağlanamayan veya hayati tehdit eden ciddi hipotansiyon durumunda vazopressör tedavi uygulanmalıdır. İlk tercih norepinefrin veya dopamindir. Norepinefrin, α -adrenerjik etkisiyle vazokonstrüksiyon yapar. Kronotropik aktivitesi az olup oksijen debisi ve oksijen tüketimini arttırmamasından dolayı septik olgularda tercih edilir. Dopamin düşük dozlarda vazodilatasyon, yüksek dozlarda α -adrenerjik aktivitesiyle vazokonstrüksiyon yapar. Dopaminle tedavi edilen hastalarda venöz kapasitansta genel düşmeden dolayı pulmoner arter oklüzyon basıncı artabilir. Norepinefrin dopamine göre daha çok tercih edilmektedir (98). Diğer vazopressör ajanlar adrenalin, fenilefrin, vasopressin yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

Yeterli sıvı tedavisine rağmen kardiyak debisi düşük seyreden hastalarda inotropik tedavi uygulanmalıdır (99). İnotropik ajan olarak dobutamin tercih edilir (20). Dobutamin düşük dozlarda periferik etkilerinden dolayı sistemik arterlerde vazodilatasyona neden olduğu için kan basıncında düşmeye yol açabilir. Doz artırıldığında ise, kardiyak debinin artmasına bağlı olarak kan basıncı yükselir. Eğer düşük arter kan basıncı varlığında kullanılırsa, vazopressör tedavi ile kombine edilmelidir (20). Kalp yetmezliği gelişen olgulara dijital verilebilir.

Klinik deneyimler ve randomize çalışmalara göre hemogloblin düzeyi ≤ 7 g/dl seyreden sepsis tanılı olgulara eritrosit süspansiyonu verilmelidir (100, 101). Akut hemoraji, miyokard infarktüsü, şiddetli hipoksemi durumunda daha yüksek hemogloblin seviyeleri önerilmektedir. Trombosit sayısı $\leq 5.000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda trombosit transfüzyonu verilmelidir. Kanama riski olan olgularda, cerrahi veya invaziv girişim yapılacak olan olgularda trombosit düzeyi $50.000/\text{mm}^3$ üzerinde tutulmalıdır. Olguda DİK tablosu hakimse heparin tedavisi uygulanmalıdır. Ancak DİK'e bağlı kanama geliştiğinde heparin verilmemelidir. Tam kan, trombosit transfüzyonu ve kreosipitat ile yerine koyma tedavisi yapılabilir (1). Taze donmuş plazma ise aktif hemoraji veya invaziv girişim gibi durumlar öncesi ve varfarin doz aşımında verilebilir.

Glukokortikoidler de özellikle ciddi septik şok (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) durumunda yeterli sıvı tedavisi ve vazopressör ajana yanıt vermeyen olgularda kullanılabilir. İntravenöz hidrokortizon 200-300 mg/gün yedi gün süreyle uygulanması önerilmektedir. Hastalar hiperglisemi açısından yakın takip edilmeli ve ihtiyaç ortadan kalktığında steroid azaltılarak kesilmelidir (20).

Sepsise bağlı çoklu organ yetmezliği gelişmiş ölüm riski yüksek olan hastalarda (APACHE II ≥ 25 ve birden fazla organ yetmezliği olan) rekombinant insan aktive protein C (rhAPC) kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (102).

Sepsis olgularında beslenme desteği vücut kilosu ve kas kitlesi dengesi için önemlidir ancak mekanik ventilasyon, yatış süresi ve mortalite ile ilişkisi konusunda net veri yoktur. Öncelikle enteral beslenme tercih edilmelidir. Enteral beslenme, bağırsak mukozasını iskemik hasardan korumaya yardım eder ve bağırsaklarda bakteriyel translokasyonu azaltır. Kontrendikasyon varsa parenteral beslenmeye geçilir. Uzun süreli yatışı olan olgularda gastrointestinal kanama ve derin ven trombozu gelişimine yönelik profilaksi unutulmamalı, dekübit ülser gelişimi açısından takip edilmelidir (103).

2.9. Periton

Adezyon oluşumunun patofizyolojisini anlayabilmek için, peritonun yapısını ve iyileşmesini anlamak gerekir. İntauterin hayatın 4. haftasında, coelom transvers bir septum ile ayrılmaya başlar. Bu septum daha sonra diyafragmayı meydana getirecektir. Böylece göğüs ve karın boşluğu olmak üzere iki boşluk meydana gelmiş olur. Her iki boşluk seröz birer zarla kaplıdır. Karın boşluğunu kaplayan seröz zara “periton” adı verilir. Periton vücudun en büyük seröz membranıdır. Yüzey alanı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2 m² olup, deri yüzeyine yakındır. Peritonun iki tabakası vardır. Normalde az miktarda fizyolojik sıvı içeren potansiyel bir boşluktur. Erkeklerde bu boşluk dış ortama kapalıdır, kadınlarda fallop tüpleri peritoneal kaviteyi dış ortama bağlar (104,105).

Peritonun yüzeyini mezotel hücreler kaplar. Mezotelyal hücreler, çok gevşek desmozomlar veya interselüler bağlarla birbirine bağlanmış bir tabaka oluşturur. Mezotelin altındaki derin tabakada kollejen ve elastik lifler, yağ ve retikulum hücreleri ile makrofajları içeren gevşek bağ dokusu vardır. Elastik lifler peritonun hareketliliğini sağlar (106). Periton boşluğunda, normal dansitesi 1010’dan düşük, protein konsantrasyonu 3 g/dl’nin altında, milimetreküp hücre sayısı 3000’den az, transüda karakterinde yaklaşık 50 ml kadar serbest sıvı

bulunmaktadır. Hücrelerin çoğunu deskuame olmuş mezotel hücreleri ile makrofaj ve lenfositler oluşturur. Enfeksiyon olduğunda polimorf nötrofiller ve eozinofiller artar. Periton yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Fizyolojik olarak hücre dışı sıvı ile yakından ilişkilidir.

Periton salgılama ve emilim özelliği devamlılık göstermektedir (107). Periton boşluğunun plevra ile bağlantısı vardır. Peritoneal sıvının dolaşımı, diyafragmanın alt yüzünde bulunan lenfatikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Yirmi mikrondan daha büyük bakteriler ile partiküllü oluşumlar, diafragmatik mezotelyumdaki delikler ve lenfatik filtreler aracılığıyla temizlenmekte ve duktus torasikusa drene olmaktadır (108).

Adezyon oluşması veya engellenmesinde büyük rol oynayan peritonun iki özelliği vardır. Birincisi, peritonun çok ince bir yapıya sahip olması, diğeri ise; uniform şekilde ve hızla epitelizasyona uğramasıdır. İnce ve narin yapısı, travmalara karşı periton yüzeyinin çok duyarlı olmasına yol açar. İkinci özelliği olan, uniform ve hızla reepitelizasyona uğramasında travmanın büyüklüğünün önemi yoktur (109). Hertzler, peritonda bir defekt olduğunda tüm yüzeyin aynı anda epitelize olmaya başladığını, deri yaralarında olduğu gibi kenarlardan derece derece epitelize olmadığını ortaya koymuştur (110).

2.10. Peritoneal Adezyon Fizyopatolojisi

İlk olarak peritoneal adezyonlar 1836 yılında peritoneal tüberküloz nedeniyle ölen bir hastanın post-mortem incelemesinde tespit edilmiştir. Bunun açıklaması ise ilk olarak 1849 yılında öne sürülmüş ve pıhtılaşmış lenf damarlarının fibrin adezyonlara dönüştüğü öne sürülmüştür (111, 112). Bugüne kadar bu konula ilgili klinik ve deneysel birçok çalışma yapılmasına rağmen adezyon oluşum patofizyolojisi halen tartışmalıdır.

Fibrin yıkımı ve birikimi arasındaki denge normal periton iyileşmesi veya adezyon oluşumunu belirlemede önemlidir. Fibrin tamamen yıkılırsa normal periton iyileşmesi gerçekleşir. Tam tersine tam olarak yıkılamayan fibrin adezyon oluşumunda fibroblastlar ve kapiller damarlar için iskelet görevi görür.

Cerrahi, enfeksiyon veya irritasyon nedeniyle oluşan periton yaralanması, fibrinöz eksüda ve fibrin oluşumu ile ilişkili inflamasyonu başlatır. Peritoneal yaralanma sonrası, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrinogenin fibrine dönüşümünü tetikler. Oluşan

fibrin fibrinolitik sistem aktivasyonuna bağı parçalanır. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile intraabdominal fibrinler lizise uğrar. Peritoneal hasarlanmadan sonra koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki denge bozulur, denge koagülasyon lehine kayar. Bunun sonunda fibrin depozitler fibrinokollajenöz dokunun büyümesi için bir matriks oluşturur. Böylece fibroblastlar ekstraselüler matrikste depolanır. Matriks metalloproteinaz proenzimleri (MMP) ekstraselüler matriksi parçalarsa normal iyileşme olur. Eğer doku inhibitörleri tarafından MMP inhibe edilirse peritoneal adezyonlar oluşur. Peritoneal hasarı takip eden 5-7 gün içinde fibrinoliz gelişmezse geçici fibrin jel matriks oluşur ve kollajen salgılayan fibroblastlar organize olur. Böylece adezyonlar oluşur (5). Yapılmış bir çalışmada da adezyon formasyonunun ortalama 5-7 günde oluştuğu gözlemlenmiştir (6).

Makrofaj ve lenfositler bir takım büyüme faktörleri sentez ederek fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini düzenler. Bunlar platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), interleukin-1 (IL-1) ve tumor necrosis factor- α (TNF- α)'dır. PDGF ve TGF- β fibroblast kollajen sentezini artırır. TGF- β plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 sekresyonunu artırır. Tüm bu maddeler kollajen sentezini ve hücre proliferasyonu artırarak adezyon oluşumunu kolaylaştırır. Fibroblast proliferasyonu ile ilgili olmayan farklı bir yolla prostoglandinler, özellikle prostoglandin E2 mezotel onarımında rol oynar (4).

Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile plazminojen plazmine dönüşür. Oluşan plazmin, fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşmesinde rol oynar. Doku tipi plazminojen aktivatörü (t PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (u PA) plazminojen aktivatörleridir. Her ikisi de endotel, mezotelyal ve makrofajlarda üretilir. t PA temel plazminojen aktivatörüdür ve fibrine afinitesi yüksektir. t PA, fibrin molekülü yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. Bunun sonucu olarak t PA, fibrin varlığında güçlü bir aktivatörken fibrin yokluğunda zayıf bir plazminojen aktivatörü olarak davranır (113,114). Böylece gerekli olan yerlerde plazminojen aktivatörü etkili olur, sistemik aktivasyon engellenir. Peritoneal kavitede plazminojen aktivasyonunun %95'inden t PA sorumludur (115).

Plazminojen aktivasyonu plazminojen aktivatör inhibitör (PAI) - 1 ve PAI - 2 tarafından engellenir. PAI - 1, PAI - 2'den daha potenttir. PAI - 1 ve 2 de endotel hücresi, mezotel hücresi, monosit, makrofaj ve fibroblastlarda sentez edilir. Plazminojen aktivatörleri ve plazminojen inhibitörleri arasındaki denge sonucu normal doku iyileşmesi ya da adezyon

oluşumu gerçekleşir. Yüksek PAI konsantrasyonları yaygın adezyon oluşumuyla ilişkili saptanmıştır (116).

Adezyon oluşumunu tetikleyen nedenler olarak peritonda yapılan cerrahi müdahaleler, termal hasar, desikasyon, iskemi, yabancı cisim varlığı, kanama, bakteri varlığı ve enfeksiyonlar, radyoterapi, bazı ilaçlar ve genetik poliformizm sayılabilir.

2.11. Adezyonların Klinik Önemi

Peritoneal adezyonlar genellikle omentum, barsak ansları ve karın ön duvarı arasında uzanan patolojik bağlardan oluşmaktadır. Bu bağlar bağ dokudan oluşan ince bir band olabileceği gibi kan damarı ve sinirlerden oluşan kalın bir fibröz köprü (brid) şeklinde de olabilir (117). Etiyolojilerine göre doğuştan ya da kazanılmış, postinflamatuvar ve postoperatif, olarak gruplandırılır.

Peritoneal adezyonlar daha çok peritoneal kavitede yapılan cerrahi girişimlerden sonra görülmekle birlikte prevalansı % 63-97 arasında değişmektedir. Peritoneal adezyonların en sık görülen komplikasyonu intestinal obstrüksiyondur (118,119). Ek olarak kronik abdominal veya pelvik ağrı ile infertiliteye de yol açar.

Adezyonlar pelvik organların serbestçe hareket etmelerini engelleyerek kronik pelvik ağrıya neden olur. İnfertilite ise tubal abnormalite veya intrauterin adezyonlardan kaynaklanan sperm transportu ve embriyo implantasyonu engellenmesiyle meydana gelir. Kronik pelvik ağrıdan yakınan hastaların %20-50'sinde adezyon saptanmıştır. Adezyon gelişenlerin %50'sinde kronik pelvik ağrı, %15-25'inde ise infertilite geliştiği saptanmıştır (120). Peritoneal adezyonların mortalitesi %17 ile %38 arasında değişmektedir (10, 11, 12, 13).

Peritoneal adezyonlardan kaynaklanan komplikasyonlar hastaneye yatış, cerrahi iş yükü ve hastane masraflarını artırarak önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır. ABD'de adezyonla ilişkili komplikasyonların maliyetinin yıllık 2 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir (121).

2.12. Peritoneal Adezyonların Önlenmesi ve Önleyici Maddeler

Peritoneal adezyonları önlemede üç temel basamak vardır:

1. Postoperatif adezyonların önlenmesi için cerrahi tekniğin geliştirilmesi; peritoneal yaralanmanın azaltılması ve karın boşluğuna yabancı madde girmesinden kaçınılması
2. Farmakolojik engelleme; inflamatuvar cevabın azaltılması, koagülasyonun inhibisyonu veya fibrinolizisin teşviki
3. Doku ayrılması ve dokunun korunması; normal iyileşme oluşuyorken, adezyojenik yüzeylerin ayrılması, komşu yara yüzeyleri arasında bariyer oluşturulması

İdeal antiadezif şu şekilde olmalıdır:

1. Peritoneal mezotelial hücrelere zarar vermemeli. Yani tam intakt olmalı.
 2. Peritoneal yara iyileşmesini hızlandırmalı. Bu kesin şart değildir ama yararlıdır.
 3. Tam olarak absorbe olabilmeli.
 4. Doğru dozda uygulanmalı. İdeal bir antiadezif düşük ya da yüksek doz uygulanırsa yararsız olabilir. Hatta yüksek dozlarda absorbe olmadan granülomlar oluşturarak daha çok adezyona neden olabilir.
 5. Absorbsiyon süresi hızlı olmamalı (48 – 72 saat) ve çok yavaş da olmamalı (granülom riski).
 6. Yüzeyler arasında seperasyon sağlayabilmeli.
 7. Seperasyon sağlayabilecek kritik bir viskoziteye sahip olmalıdır (122).
- Daha önceden adezyon önleyici olduğu bildirilen bazı maddeler Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Adezyon oluşumunu önleyici maddeler

Fibrinolitik Ajanlar ve Antikoagulanlar	Antiinflamatuvar Maddeler	Mekanik Seperasyon Amacıyla Akışkan Uygulanan Maddeler	Mekanik Seperasyon Amacıyla Absorbe Olabilen Katı Maddeler
• Ürokinaz • Streptokinaz • Heparin • Fibrinolizin • Rekombinant İnsan Doku Plazminojen Aktivatörü • PAI-1'e Karşı Poliklonal Tavşan Antikoru	• Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar • Steroidler • İloprost • Kolşisin • Disodyum Kromoglikat • Nedokromil Sodyum • Aprotinin	• Dekstran • Povidone • Amnion Sıvısı • Hyaluronik Asit • N,O-karboksimetil Sitosan • Halofuginone • Nitrik Oksit	• Okside Rejenere Selüloz • Karboksimetil Selüloz • Hyaluronik Asit • Karboksimetil Selüloz Membran • Politetrafloretin Membran

2.13. Ertapenem

Ertapenem parenteral olarak kullanılan bir karbapenemdir (1- β -metil karbapenem). Geniş antibakteriyal etkinliğe sahiptir. Toplum kökenli enfeksiyonlara yol açan Gram pozitif ve negatif, aerob ve anaerob bakterilerin neredeyse tümüne etkilidir. Aynı zamanda hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde de kullanılır. Etkinliğini penisilin dirençli pnömokoklardan *Amp-c* tipi beta laktamaz ve GSBL üreten enterik patojenlere kadar uzanır, geniş spektrumlu antibiyotiklerden biridir. Ancak *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir (17)

Klinik kullanıma ilk giren karbapenem olan imipenem, böbrekte dihidropeptidaz enzimi tarafından parçalandığı için, bir enzim inhibitörü olan silastatin ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Meropenem ise, moleküle 1- β -metil grubunun eklenmesiyle bu enzime dayanıklı hale getirilmiştir. Her iki molekülde de 6-hidroksietil grubu β -laktamazlara karşı dayanıklılığı sağlar. Ertapenemde 1- β -metil grubu ve 6-hidroksietil grubuna ek olarak bir

benzoat anyonik yan zincir bulunmaktadır. Bu yan zincir molekülün proteine yüksek oranda bağlanmasını sağlar. Bundan ötürü ertapenemin yarı ömrü uzundur. Klinik kullanımda ertapenem, 1 gram/gün intramüsküler (IM) ya da intravenöz (IV) yoldan uygulanır (123).

Ertapenem bakterisidal etkilidir. Diğer β -laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak bakteri hücre duvar sentezini bozar. β -laktamazlara karşı dayanıklı olmasına karşın metallo- β -laktamazlar tarafından hidroliz edilirler (123).

Ertapenem plazma proteinlerine, özellikle albumine, %95 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 4 saattir. Damar içine 1 gram verildikten 30 dakika sonra, plazma konsantrasyonu 160 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaşır. Başlıca atım yolu böbrekler olup %80'i idrarla, %10'u dışkıyla atılır (123). Sağlıklı insanlarda 4 saat olan yarılanma ömrü kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 14 saate uzar. Bu yüzden kreatinin klirensi düşük hastalarda uygulanan dozu yarılamak gerekir. Uygulanan ertapenem dozunun %30'u hemodiyalizle uzaklaştığı için hemodiyalizden sonra 150 mg ek doz yapılması gereklidir (123).

Ertapenemin farmakodinamik özellikleri diğer karbapenemlere benzer. Gram negatif bakterilere, konsantrasyon bağımlı olmayan, hızlı bakterisid etki gösterir. Stafilokoklara özellikle MRSA'a etkisi konsantrasyona bağlıdır (123). *P. aeruginosa* hariç tüm Gram negatif bakteriler için minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri imipenemden düşüktür. Buna karşılık Gram pozitif patojenlere imipenem daha etkilidir (124).

Ertapenemin istenmeyen yan etkileri şunlardır: Diyare (en sık), baş ağrısı, bulantı, kusma, tromboflebit, enjeksiyonlara bağlı damar komplikasyonu, kadınlarda vajinit. İmipenemin tersine konvülziyon riski %1'in altındadır. Laboratuvar değişikliklerinden en fazla transaminaz yüksekliği yapar (123).

Ertapenem geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ancak MIK düzeyleri, çeşitli bakteri enfeksiyonlarında kullanımı belirler. Örneğin *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* için MIK değerlerinin yüksek oluşu, bu bakterilerle oluşan hastane enfeksiyonlarında kullanımı kısıtlar. Atipik pnömoni etkenlerine karşı etkinliği yoktur. MRSA ve vankomisin dirençli enterokoklara karşı da etkisizdir.

Ertapenem aerob ve anaerob miks bakteri enfeksiyonlarında monoterapi imkanı sağlar (125). Abdominal ve pelvik enfeksiyonlarda, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında, diyabetik ayak enfeksiyonlarında önemli bir tedavi seçeneğidir. Günde bir kez uygulanması hasta ve

sağlık personeli açısından kolaylık sağlarken aynı zamanda maliyeti azaltır. Yan etkilerinin azlığı, ilaç etkileşimlerinin azlığı, damar yolu sıkıntısı olan hastalarda IM kullanımının da olması avantajlarındandır. Bu özelliklerinden dolayı ayaktan parenteral tedavi olarak da kullanılabilir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, erkek cinsi, 6 aylık Wistar suşu toplamda 28 adet sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlar deney sonlandırılana kadar Deney Hayvanları Laboratuvarında 20-22°C oda ısısında, 12/12 karanlık/aydınlık periyodunda %50-60 nisbi nem bulunduran standart hayvan oda ve kafeslerinde barındırıldı. Ratlar (sıçanlar) standart yem ve su ile beslendi (ad libitum). Deney boyunca günlük ağırlık, kafes başına yem ve su tüketimi takibi yapıldı.

Cerrahi İşlem:

Sıçanlara anestezi, intraperitoneal yoldan 45 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazin kullanılarak yapıldı. Çekal ligasyon ve puncture prosedürü ile sıçanlara bakteriyel peritonit oluşturuldu (126). Sıçanlar, ilk operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı. Karın ön duvarı %10 povidon iyot ile temizlendikten sonra traşlandı. Karın ön duvarına 3 cm'lik bir kesi yapıldıktan sonra steril koşullarda karın kavitesi açıldı. Çekum vaskülarizasyona zarar verilmeden disseke edildi ve çekum ortaya çıkarıldı. Sonra çekum ileoçekal valfin proksimalinden 4/0 ipek sütür ile bağlandı. Çekumun antimezenterik (avaskülizan) bölgesine iki defa 22 gauge iğne ile “puncture” (delik) açıldı. Bu işlemler bittikten sonra karın ön duvarı 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. Ardından tüm sıçanlar 5 ml sodyum klorür subkutan verilerek sıvı replasmanı yapıldı. Postoperatif analjezi için 5 mg/kg xylasin subkutan yolla verildi (126).

Cerrahi işlemden bir gün sonra sıçanlar randomize olarak dört gruba ayrıldı.

Deney hayvanları grupları:

1. Grup (n : 7): Sham grubu olarak kabul edildi, cerrahi işlem yapıldı; fakat çekum bağlanmadı.

2. Grup (n : 7): Cerrahi işlem gerçekleştirildi, çekum bağlandı. 24 saat sonra 2 ml asit batın içinden 16 G (gri) branül ile parasentez yolla çekilip, yerine 2 ml serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yolla verilerek periton bir kez yıkandı.

3. Grup (n : 7): Cerrahi işlem gerçekleştirildi, çekum bağlandı. 24 saat sonra 2 ml asit batın içinden 16 G (gri) branül ile parasentez yolla çekilip, yerine 2 ml SF içerisine 15 mg/kg ertapenem (127) konuldu. İntraperitoneal yolla verilerek periton bir kez yıkandı.

4. Grup (n : 7): Cerrahi işlem gerçekleştirildi, çekum bağlandı. 24 saat sonra 2 ml assit batın içinden 16 G (gri) branül ile parasentez yolla çekilip, yerine 2 ml SF içerisine 15 mg/kg ertapenem (127) konuldu. Her gün günde bir kez intraperitoneal yolla periton yıkandı.

Bütün sıçanlar operasyonun başlangıcından 7 gün sonra anestezi altında reopere edilerek batın tekrar açıldı.

Değerlendirme Yöntemleri:

1) Sıçanların Ağırlıkları:

Operasyon öncesi ve 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7.günlerde ve deney bitiminde günde bir kez ağırlıklar ölçüldü ve deney bitiminde karşılaştırıldı.

2) Assit değerlendirme; İntraperitoneal assit miktarının tespiti, toplanması ve değerlendirilmesi:

Tüm gruplardaki assit miktarı tespit edildi, alınan assit miktarı cc olarak ölçüldü. Ratlardan her uygulama öncesinde ve deney sonunda toplanan asitesten bakteri kültürü yapıldı. Aerobik kültür için alınan örnekler %5 koyun kanlı agar, çikolata agar, eozin metilen mavisi (EMB) agar besiyerine ekim yapıldı. 35-37 derecede 24-48 saat inkübe edildi. Anerobik kültürü için alınan örnekler çikolata agar, EMB agar ile kanamisin ve vankomisin ilave edilmiş %5 koyun kanlı agara ekildi, 48-72 saat GasPak kavanozunda 35-37 derecede inkübe edildi.

3) Adezyon skorlaması:

7 gün sonra sıçanlar yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Batın açılarak terminal ileum ve çekum duvarları, yüzeylerinde bulunan adezyonlarla birlikte eksize edildi. Alınan materyallerin adezyon skorlaması yapıldı (Tablo 7). Adezyonların varlığının Bothin ve ark. yöntemine göre (128) değerlendirilerek skorlama yapıldı (Tablo 7). Her bir adezyon varlığına 1 puan verilerek total skor elde edildi. Sonra batın içinde elde edilen assit toplandı.

Tablo 7. Adezyon skorlaması

Puanlama	Tanım
0	Adezyon yok
+1	Omentumdan hedef organa bir adet adezyon bandı
+1	Omentumdan abdominal skara bir adet adezyon bandı
+1	Omentumdan başka bir yere bir adet adezyon bandı
+1	Adneksler/epididimden hedef organa uzanan bir adet adezyon bandı
+1	Adneksler/epididimden abdominal skara uzanan bir adet adezyon bandı
+1	Adneksler/epididimden başka bir yere uzanan bir adet adezyon bandı
+1	Yukarda açıklanan dışında herhangi bir adezyon bandı
+1	Hedef organın karın duvarına yapışıklığı
+1	Hedef organın abdominal skara yapışıklığı
+1	Hedef organın barsağa yapışıklığı
+1	Hedef organın karaciğer ya da dalağa yapışıklığı
+1	Herhangi bir organda yapışıklık

*Hedef organ çekumdur.

4) Biyokimyasal ve Moleküler değerlendirme:

Deneye alınan ratların deney sonunda vena cava'dan kanları alındı. Serumlarına ayrılıp - 80 derecede saklandı. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile TNF-alfa molekülü çalışıldı.

5) Histopatolojik Değerlendirme:

Alınan piyesler formol içinde fikse edildi. Takipten sonra parafin bloklara gömüldü, 4-5 mikrometrelik kesitler alındı. Rutin hematoksilin eosin ve trikrom özel boyalarıyla boyandı. Elde edilen kesitlerin ışık mikroskobu altında bir patolog tarafından inflamatuvar hücre infiltrasyonu (erken dönemde nötrofil, geç dönemde plazma ve monositik hücre), granülasyon dokusunun miktarı ve maturasyonu, kollagen birikimi, fibrosizi, reepitelizasyonu ve neovaskülarizasyonu değerlendirildi. Değerlendirmede Abramov histolojik skorlama sistemi kullanıldı (129). Her bir parametre bağımsız olarak değerlendirildi. Abramov sistem skorlaması Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Histolojik Skorlama Sistemi

Granülasyon dokusu miktarı, Kollagen birikimi	0)yok 1)az 2)orta 3)çok
Reepitelizasyon	0)yok 1)parsiyel 2)tamamlanmış, ancak immatur ve zayıf 3)tamamlanmış, matur
Neovaskülarizasyon	0)yok 1)Büyük büyütme alanında (BBA) 1-5 arası damar varlığı 2)BBA'da 6-10 arası damar varlığı 3)BBA'da 10'dan fazla damar varlığı
Fibrosis	0) Fibroblast yok 1)Minimal fibroblast 2)Orta derecede fibroblast 3)Ağırlıklı fibroblast
İnflamatuvar hücre miktarı	1) 0-25 arası nötrofil, makrofaj 2)26-50 arası nötrofil, makrofaj 3)>51 nötrofil, makrofaj

6) İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız çoklu grupların değişkenlere göre birbiriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon sonuçlarıyla birlikte kullanılırken, Post Hoc analizler için (nonparametrik posthoc test (Miller (1966)) testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için Spearman's rho testi kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda medyan range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0,05 ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Deney Dışı Bırakma Kriterleri:

- 1) Vücut ağırlığının %20'sini kaybeden denek yüksek doz eterle sakrifiye edildi, deney dışı bırakıldı.
- 2) Deneğin deney sonlanmadan önce exitus olması durumunda adezyon skorlaması yapılması planlandı.



Şekil 3. Çekumun disseke edilip ortaya çıkarılması ve ileoçekal valfin proksimalinden suture ile bağlanması



Şekil 4. Çekumun antimezenterik (avaskülizan) bölgesine “puncture” (delik) açılması



Şekil 5. Batın katları ve cildin iki tabaka şeklinde kapatılması

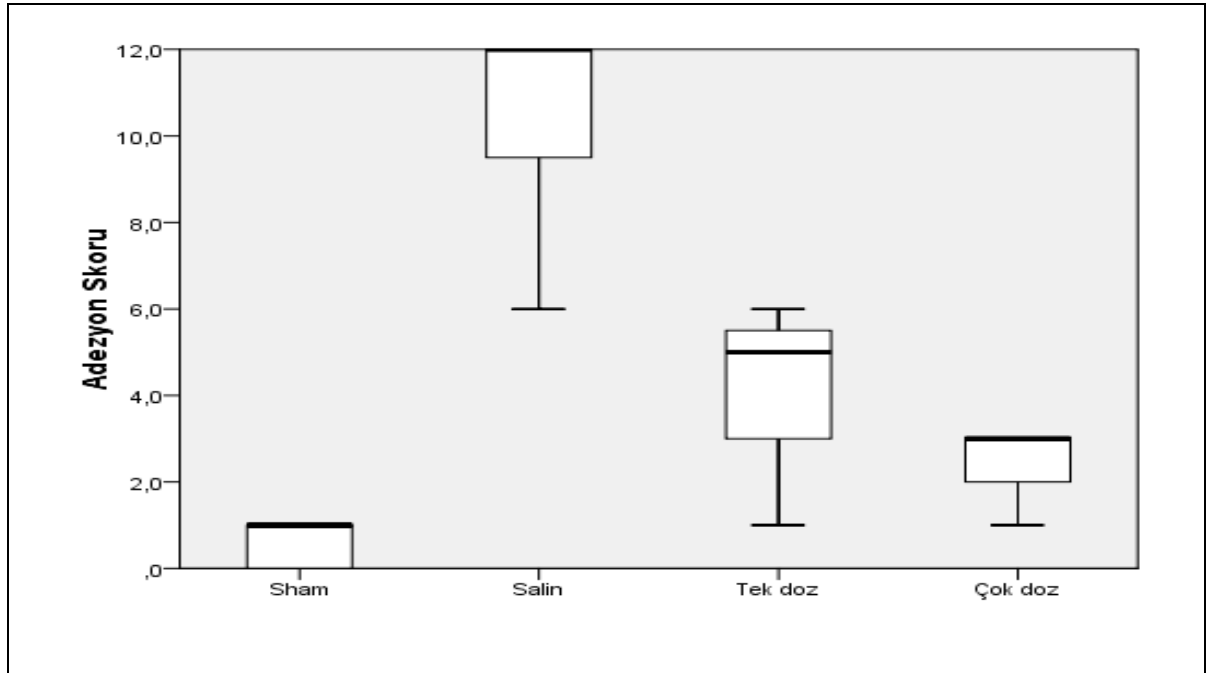
4. BULGULAR:

Deney süresince exitus olan ya da vücut ağırlığının %20'sinden fazlasını kaybeden rat olmamıştır.

Grupların adezyon skorlarının medyan değerleri sırasıyla; grup 1'de 2,5 (aralık: 1 - 3), grup 2'de 11,4 (aralık: 6 - 15), grup 3'te 4,67 (aralık: 1 - 6) ve grup 4'te 2,5 (aralık: 1 - 3) olarak bulundu. Antibiyotik uygulaması sonunda adezyon skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların adezyon skorları

Gruplar	Adezyon Skoru
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	0,57 (0-1)
Grup 2 (n=7)	11,40 (6-12)
Grup 3 (n=7)	4,67 (1-6)
Grup 4 (n=7)	2,50 (1-3)
Total (n=28)	3,00 (0-12)
P Değeri	<0,001



Şekil 6. Grupların adezyon skor dağılımı

Assit sıvısının kültür sonucuna göre koloni sayılarının medyan değerleri sırasıyla grup 1'de 0 (aralık: 0 - 0), grup 2'de 100 (aralık: 0 - 10^5), grup 3'te 2857,1 (aralık: 0 - 10^3) ve grup 4'te 1428,6 (aralık: 0 - 10^4) olarak bulundu. Antibiyotik uygulaması ile koloni sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,109) (Tablo 10).

Tablo 10. Assit sıvısının kültür sonucuna göre koloni sayılarının gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Koloni Sayısı
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	0 (0-0)
Grup 2 (n=7)	100 (0- 10^5)
Grup 3 (n=7)	2857,1 (0- 10^3)
Grup 4 (n=7)	1428,6 (0- 10^4)
Total (n=28)	31,8 (0- 10^5)
P Değeri	0,109

Assit sıvısının kültür sonucuna göre elde edilen bakteri isimleri ve koloni sayıları tablo 11'de gösterilmiştir. Soyutlanan bakterilerden kültür antibiyogram yapılmış olup tamamı ertapeneme duyarlı saptanmıştır.

Tablo 11. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Gruplar	İzole edilen mikroorganizma	Koloni Sayıları	Üreme olan rat sayısı
Grup 1	Üreme yok	-	-
Grup 2	Koagülaz negatif stafilokok	10 ²	1
	α-hemolitik streptokok	10 ³	1
	Haemophilus parainfluenzae	10 ³ /10 ⁵	2
	Enterococcus spp.	10 ³	1
	Corynebacterium spp.	10 ⁴	1
	Escherichia coli	10 ³	1
Grup 3	α-hemolitik streptokok	10 ⁴	1
	Enterococcus spp.	10 ¹ /10 ³	2
	Escherichia coli	10 ¹	1
	Haemophilus parainfluenzae	10 ⁴	1
Grup 4	Koagülaz negatif stafilokok	10 ⁴	1
	Haemophilus parainfluenzae	10 ⁴	1

Çalışmamızda alınan barsak kesitlerinin, kollajen birikimi skorlarının medyan değerleri sırasıyla; grup 1'de 1 (aralık: 1-1), grup 2'de 1,86 (aralık: 1-2), grup 3'te 1,57 (aralık: 1-2) ve grup 4'te 1,71 (aralık: 1-2) olarak bulunmuştur. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (P:0,01) (Tablo 12).

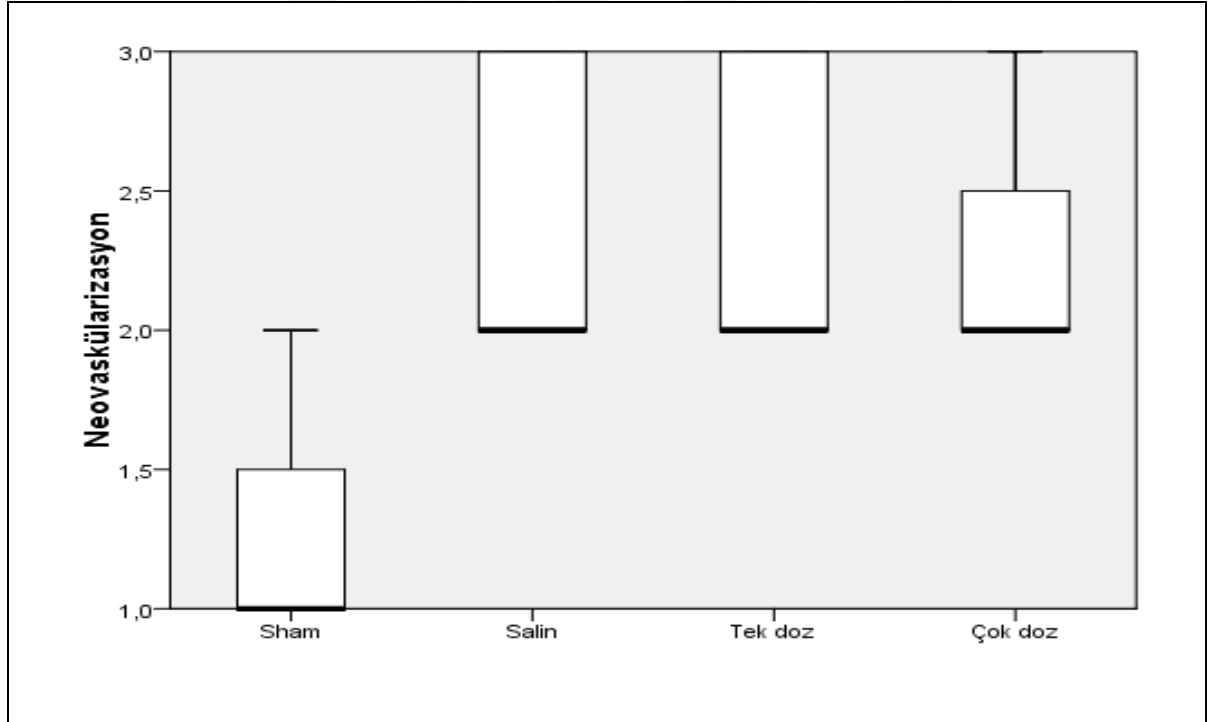
Tablo 12. Barsak kesitlerindeki kollajen birikimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Kollajen Birikimi Skoru
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	1,00 (1-1)
Grup 2 (n=7)	1,86 (1-2)
Grup 3 (n=7)	1,57 (1-2)
Grup 4 (n=7)	1,71 (1-2)
Total (n=28)	1,54 (1-2)
P Değeri	0,01

Çalışmamızda alınan kesitlerin neovaskülarizasyon skorlarının medyan değerleri sırasıyla; grup 1'de 1,29 (aralık: 1-2), grup 2'de 2,43 (aralık: 2-3), grup 3'te 2,43 (aralık: 2-3) ve grup 4'te 2,29 (aralık: 2-3) olarak bulundu. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,001) (Tablo 13).

Tablo 13. Barsak kesitlerinin neovaskülarizasyon skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Neovaskülarizasyon Skoru
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	1,29 (1-2)
Grup 2 (n=7)	2,43 (2-3)
Grup 3 (n=7)	2,43 (2-3)
Grup 4 (n=7)	2,29 (2-3)
Total (n=28)	2,13 (1-3)
P Değeri	0,001

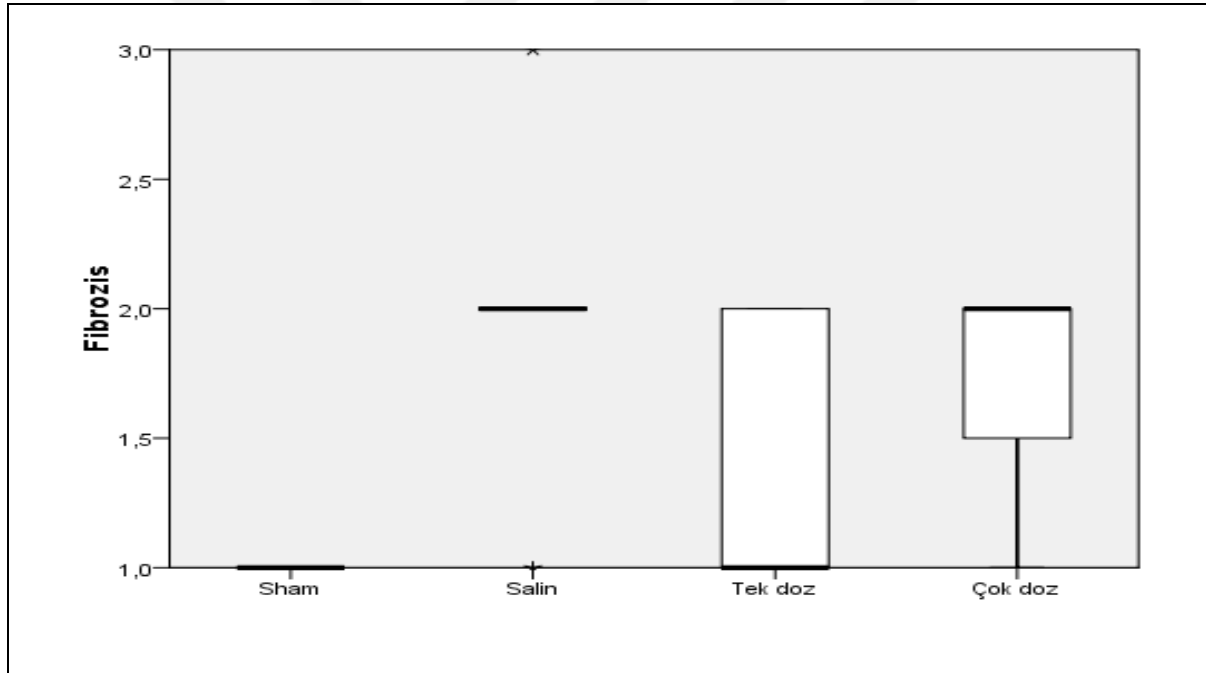


Şekil 7. Barsak kesitlerindeki neovaskülarizasyonun gruplara göre dağılımı

Alınan kesitlerin fibrozis skorlarının medyan değerleri sırasıyla; grup 1'de 1 (aralık: 1 - 1), grup 2'de 2 (aralık: 1 - 3), grup 3'te 1,43 (aralık: 1 - 2) ve grup 4'te 1,71 (aralık: 1 - 2) olarak bulundu. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P:0,005) (Tablo 14) .

Tablo 14. Barsak kesitlerinin fibrozis skorlarının gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Fibrozis Skoru
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	1,00 (1-1)
Grup 2 (n=7)	2,00 (1-3)
Grup 3 (n=7)	1,43 (1-2)
Grup 4 (n=7)	1,71 (1-2)
Total (n=28)	1,52 (1-3)
P Değeri	0,005

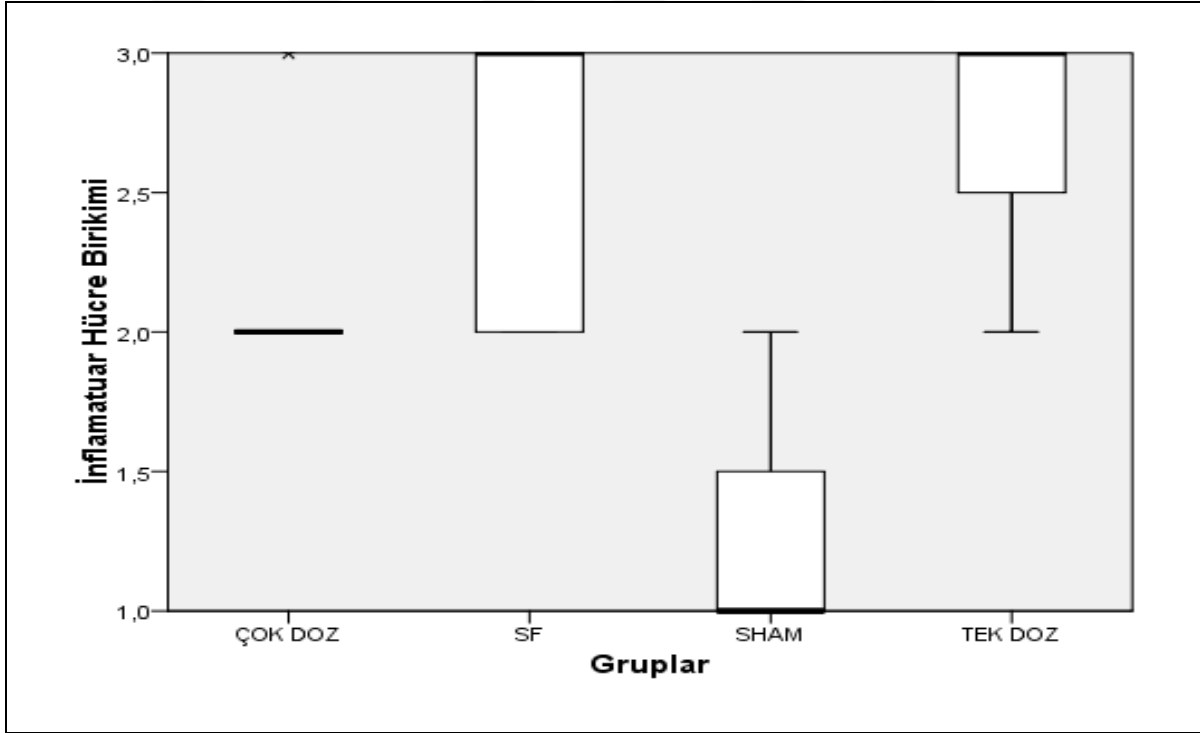


Şekil 8. Barsak kesitlerindeki fibrozisin gruplara göre dağılımı

Çalışmamızda kesitlerin inflamatuvar hücre birikimi skorlarının medyan değerleri sırasıyla; grup 1'de 1,29 (aralık: 1-2), grup 2'de 2,57 (aralık: 2-3), grup 3'te 2,71 (aralık: 2-3) ve grup 4'te 2,14 (aralık: 2-3) olarak bulundu. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$) (Tablo 15) .

Tablo 15. Barsak kesitlerindeki inflamatuvar hücre birikimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	İnflamatuvar Hücre Birikimi Skoru
	Medyan (Min-Max)
Grup 1 (n=7)	1,29 (1-2)
Grup 2 (n=7)	2,57 (2-3)
Grup 3 (n=7)	2,71 (2-3)
Grup 4 (n=7)	2,14 (2-3)
Total (n=28)	2,22 (1-3)
P Değeri	<0,001



Şekil 9. Kesitlerdeki inflamatuvar hücre birikimlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 16. Grupların adezyon skoru ve histolojik parametreler açısından birbiriyle karşılaştırılması

Post Hoc test	Adezyon skoru	Kollajen Birikimi	Neovaskülarizasyon	Fibrozis	İnflamatuvar Hücre Birikimi
	P Değeri				
II→IV	0,025	1	1	1	1
III→IV	1	1	1	1	0,63
II→III	0,283	1	1	0,479	1

**Grup 1	=I
**Grup 2	=II
**Grup 3	=III
**Grup 4	=IV

Çalışmamızda grup 2 ile grup 4 karşılaştırıldığında adezyon skoru grup 4'te daha düşük saptanırken (p: 0.025); iki grup arasındaki histolojik parametreler bağımsız olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05). Grup 3 ile grup 4 arasında adezyon skoru ve histolojik parametrelerin hiçbirinde anlamlı ilişki saptanamamıştır (p>0.05). Benzer şekilde Grup 2 ile grup 3 arasında da adezyon skoru ve histolojik parametrelerin karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanamamıştır (p>0.05). Gruplar ve koloni sayıları arasında anlamlı ilişki saptanamadığı için koloni sayıları için posthoc analizi yapılamamıştır (Tablo 16).

Tablo 17. Tüm gruplar arasında adezyon skorunun diğer parametreler ile korelasyonu

Korelasyonlar		Total	
		r	p
Adezyon Skoru	Koloni Sayısı	,539**	0,003
Adezyon Skoru	Kollajen Birikimi	,524**	0,004
Adezyon Skoru	Neovaskülarizasyon	,563**	0,002
Adezyon Skoru	Fibrozis	,596**	0,001
Adezyon Skoru	İnflamatuvar Hücre Birikimi	,626**	0,000

Spearman's rho Test r: Korelasyon Katsayısı

**p<0.01 *p<0.05

Çalışmamızda tüm gruplar ele alındığında adezyon skoru ile koloni sayısı, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, fibrozis, inflamatuvar hücre birikimi arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Adezyon skoru ve diğer parametreler (koloni sayısı, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, fibrozis, inflamatuvar hücre birikimi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0.5-1 , p<0.05) (Tablo 17).

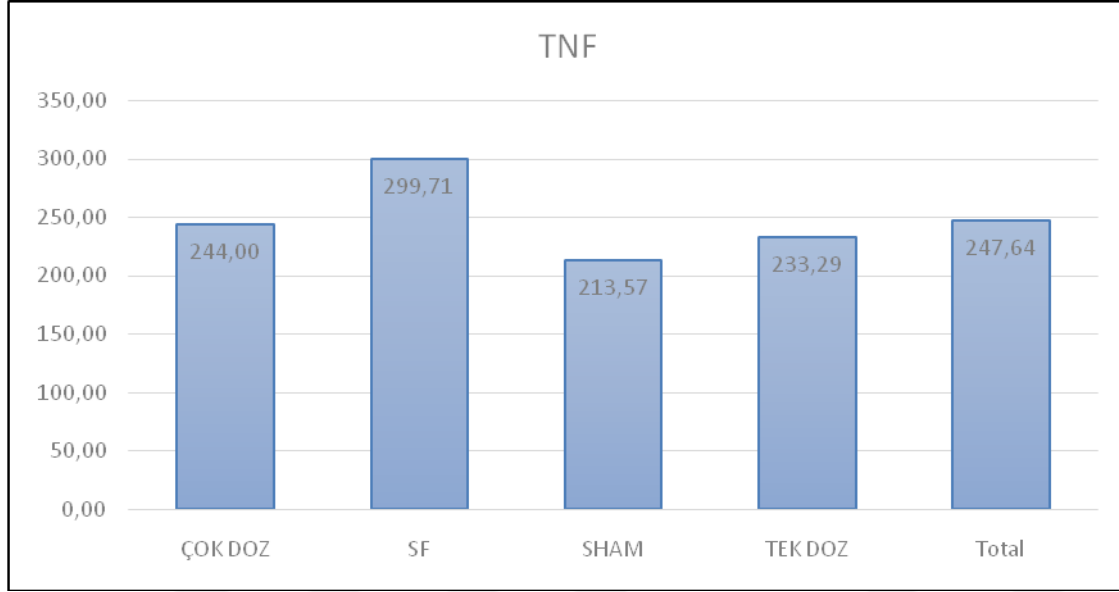
Tablo 18. Tüm gruplar arasında koloni sayısı ve histolojik parametrelerin korelasyonu

Korelasyonlar		Total	
		r	p
Koloni Sayısı	Kollajen Birikimi	0,064	0,745
Koloni Sayısı	Neovaskülarizasyon	0,282	0,146
Koloni Sayısı	Fibrozis	0,201	0,305
Koloni Sayısı	İnflamatuvar Hücre Birikimi	0,276	0,155

Spearman's rho Test r: Korelasyon Katsayısı

**p<0.01 *p<0.05

Çalışmamızda tüm gruplar ele alındığında koloni sayısı ile adezyon skoru, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, fibrozis, inflamatuvar hücre birikimi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Koloni sayısı ve diğer parametreler (kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, fibrozis, inflamatuvar hücre birikimi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($r<0.1$, $p>0.05$) (Tablo 18)



Şekil 10. Grupların TNF - α değerleri

Tablo 19. Tüm gruplar arasında TNF- α değeri ile Adezyon skoru arasındaki ilişki

GRUPLAR	TNF- α	ADEZYON SKORU
Grup 1	r	0,418
	p	0,350
Grup 2	r	-0,318
	p	0,487
Grup 3	r	0,146
	p	0,755
Grup 4	r	-0,491
	p	0,263
Total	r	,775**
	p	0,000

Spearman's rho Test *r: Korelasyon Katsayısı*
** $p<0.01$ * $p<0.05$

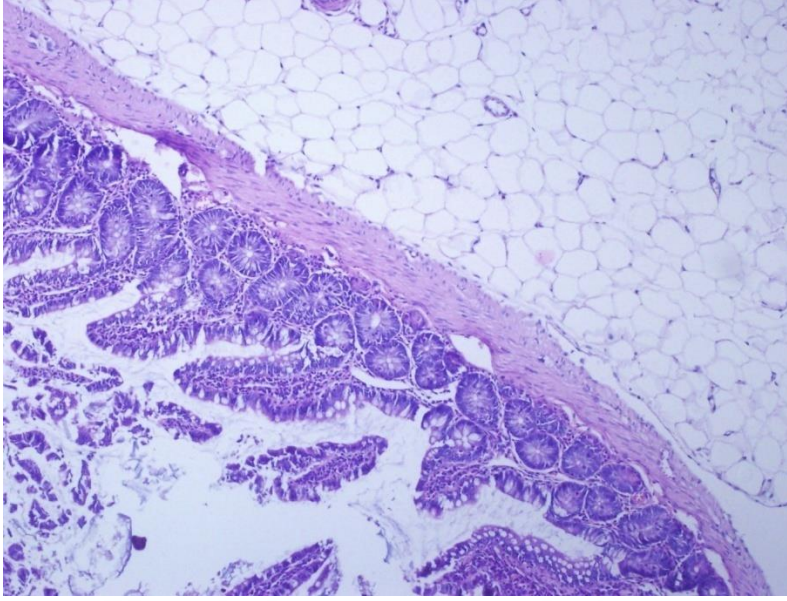
Çalışmamızda ratların TNF - α değerlerine bakıldı. Tüm ratların ortalama TNF - α değerleri 247.64 ± 32.93 olarak bulundu. Grupların TNF- α değerlerine bakarsak en yüksek değer grup 2'de 299.71 ± 3.24 olarak, en düşük değer ise grup 3'te 213.57 ± 1.72 olarak saptanmıştır. TNF- α düzeyi grup 1'de 244.00 ± 4.32 , grup 4'te ise 233.29 ± 6.24 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki tüm gruplar ele alındığında adezyon skoru ile TNF- α değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.5-1$, $p<0.05$)



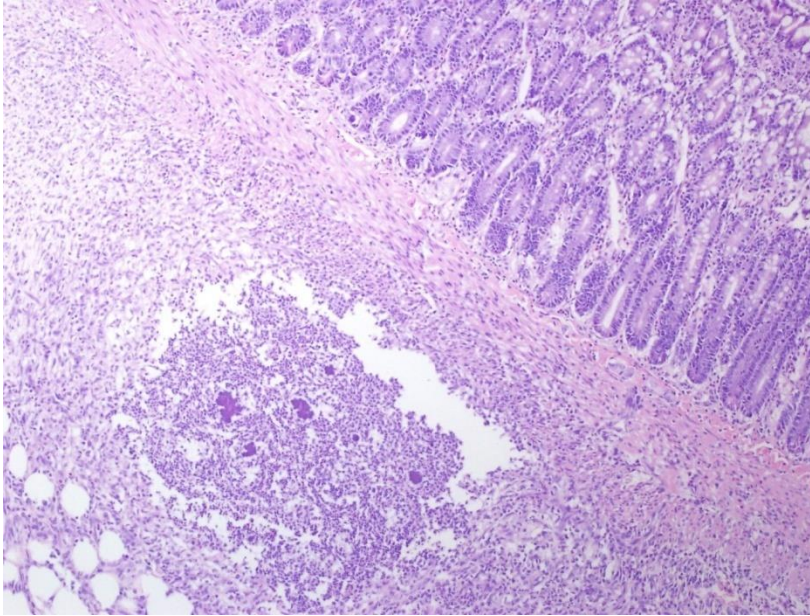
Şekil 11. Grup 2'deki bir ratta tüm batın içi organlarda fibrozis



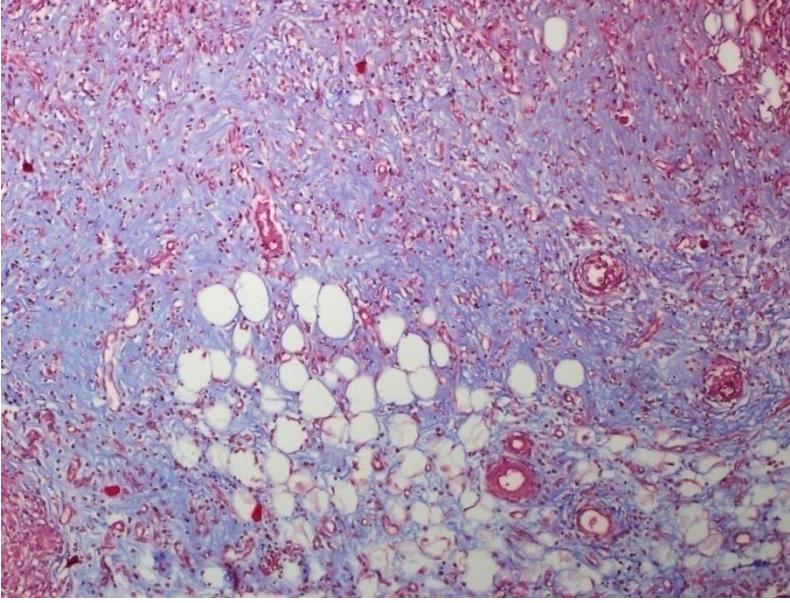
Şekil 12. Grup 3'teki bir ratta omentumdan abdominal duvara uzanan fibrotik bant



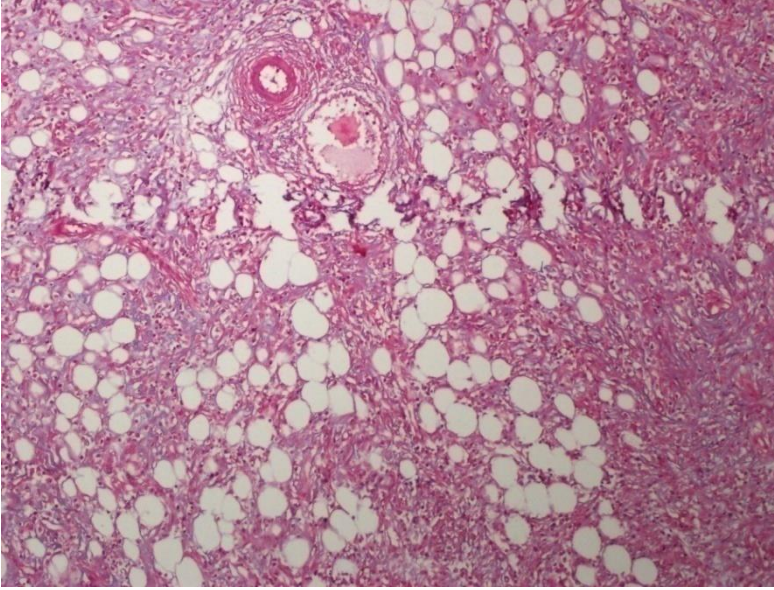
Şekil 13. Sham grubundan bir ratın tüm kat ince barsak duvar kesidi: İnflamasyon yok.
(Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x 100 büyütme)



Şekil 14. Grup 3'teki bir ratın tüm kat ince barsak duvar kesidi: Yoğun inflamasyon mevcut.
(Işık mikroskobu, hemotoksilen-eosin, x 100 büyütme)



Şekil 15. Grup 2'deki bir ratin serozasında derece 3 fibrozis varlığı
(Işık mikroskobu, mason trikrom x 200 büyütme)



Şekil 16. Grup 2'deki bir ratin serozasında derece 1 fibrozis varlığı
(Işık mikroskobu, mason trikrom x 200 büyütme)

5. TARTIŞMA

Adezyonlar hasarlanmış iki periton yüzeyinin birbiri ile teması sonucu oluşur. Adezyonlar; mekanik, termal yaralanma, enfeksiyon, radyasyon, iskemi, kimyasal irritasyon, abrazyon veya yabancı cisim reaksiyonunun yol açtığı doku travması ve iyileşmesinin doğal sonucudur. Enfeksiyon nedenli adezyonlar; sıklıkla appendisit, divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık, nadiren crohn hastalığı, ülseratif kolit ve tüberküloza bağlı olabilir (130). Çalışma ileus, akut apendisit, barsak perforasyonları ve jeneralize peritonitten sonra oluşabilecek karın içi yapışıklıkların önlenmesinde model olarak kullanılabileceği düşünüldüğü yapılmıştır.

Peritoneal yaralanma sonrası, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünü tetikler. Oluşan fibrin fibrinolitik sistem aktivasyonuna bağlı parçalanır. Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile intraabdominal fibrinler lizise uğrar. Peritoneal hasarlanmadan sonra koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki denge bozulur, denge koagülasyon lehine kayar. Bunun sonunda fibrin depozitler fibrinokollajenöz dokunun büyümesi için bir matriks oluşturur. Böylece fibroblastlar ekstraselüler matrikste depolanır. Matriks metalloproteinaz proenzimleri (MMP) ekstraselüler matriksi parçalarsa normal iyileşme olur. Eğer doku inhibitörleri tarafından MMP inhibe edilirse peritoneal adezyonlar oluşur. Peritoneal hasarı takip eden 5-7 gün içinde fibrinoliz gelişmezse geçici fibrin matriks oluşur ve kollajen salgılayan fibroblastlar organize olur. Böylece adezyonlar oluşur (5).

İntraabdominal enfeksiyonlar esnasında peritoneal doku ve sıvıda yüksek düzeyde plazminojen-aktivatör inhibitör (PAI) olduğu saptanmıştır. Bu şekilde fibrinoliz engellenir (131). Bakteri kaynaklı periton hasarında biriken inflamatuvar eksüda, fibrin depozitlerin ve organlar arası adezyonların oluşumuna neden olur (132). Ayrıca enfeksiyon bölgesine invaze olan fibroblastlar kollajen depolanması ve fibröz adezyonların oluşumuna katkıda bulunur (133).

Adezyon kolonizasyonun ilk basamağıdır ve önemli bir virülans faktörüdür. Antibiyotiklerin antiadeziv özellikleri türe özgü olabilir. Antibiyotikler antiadeziv etkilerini bakteri hücre yüzeyindeki adezin ekspresyonunu inhibe ederek ve bakterilerde protein ekspresyonundaki modifikasyonlara neden olarak oluştururlar . Bunun sonucunda mikroorganizmaların hücre yüzeyine bağlanması engellenir (134).

İntraabdominal enfeksiyonlar polimikrobiyal olabilmekte, Gram pozitif ve Gram negatif aerob bakteriler ile anaerob bakteriler etken olarak görülmektedir. Son yıllarda toplum kökenli enfeksiyonlarda GSBL salgılayan bakteri suşlarında artış olmakta ve beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmektedir (14, 15). Ertapenem, Gram pozitif, Gram negatif, aerobik ve anaerobik patojenleri de içeren geniş etki spektrumuna sahip bir karbapenemdir. Bununla birlikte GSBL ve/veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten birçok *Enterobacteriaceae* üyesine karşı etkindirler. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı etkiye sahiptir (17). Ertapenem kullanımının *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* gibi bakterilerin direnç profillerini, diğer karbapenemlerde olduğu gibi etkilemeyeceği düşünülmektedir. Akılcı antibiyotik kullanımı ve zaman içinde artan antibiyotik direncinden ötürü ileride kullanımı daha da yaygınlaşacak olan ertapenemin, bu nedenle çalışmada kullanılması tercih edilmiştir. Çalışmada sistemik antibiyotik verilmemiş olup lokal antibiyotik etkisi değerlendirilmiştir. Lokal antibiyotik kullanımı ile sistemik antibiyotiklerin yaptığı yan etkilerin azaltılabileceği düşünülmektedir.

Peritoneal lavaj intraabdominal enfeksiyonların ve adezyonların tedavisinde daha önceden denenmiş olmakla birlikte sonuçları net değildir. Çeşitli çalışmalarda peritoneal lavaj esnasında salin, antibiyotik ve fibrinolitik ajanların verildiği görülmüştür (9, 135, 136). Günümüzde evrensel olarak kabul edilmiş peritoneal lavaj yöntemi ve solüsyonu yoktur.

Peritoneal lavajla antibiyotik verilmesi sonucunda, adezyonlar üzerinde hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Jallouli ve arkadaşlarının yaptıkları peritonit modelinde, rifampisin peritoneal lavajla uygulanmasının hem adezyonları azalttığı hem de sağkalımı artırdığı saptanmıştır (137). Benzer şekilde Kayaoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada metronidazol, imipenem, seftriakson ve sefazolinle peritoneal lavaj denenmiş, sefalosporinlerin ve imipenemin septik karında adezyonları azalttığı gösterilmiştir (9). Diğer bir yandan Rappaport ve ark. non-septik karında sefazolin ve tetrasiklinle periton lavajın abdominal adezyonların arttığını saptamışlardır (138). Sortini ve ark. çalışmalarında kloramfenikol, klindamisin, piperasilin, tobramisin, seftriakson ve imipenemi salinle karşılaştırmışlar, antibiyotik verilen grupta salin verilene göre daha fazla adezyon oluştuğunu göstermişlerdir (139). Çalışmamızda ertapenem uygulaması sonunda adezyon skorunda azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Antibiyotik uygulanması ile histolojik skor (kollajen birikimi, fibrozis, inflamatuvar hücre birikimi, neovaskülarizasyon) arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.005$).

Chaill ve ark. enterik bakteri ve antijenlerinin, laparotomi sonrası adezyon formasyonu oluşumunu stimüle ettiğini göstermiştir (140). Epitel onarımı, mezotel rejenerasyonu gibi sekonder yara iyileşme süreci bakteriyel kontaminasyondan etkilenir. Bakteriyel kontaminasyonun azaltılması ve lokal ve sistemik inflamasyonun azaltılmasıyla fibrin depozit ile karın içi yapışıklıkların daha az görülebileceği düşünülmektedir (3). Çalışmamızda adezyon skoru ve koloni sayısı arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r:0.539$, $p:0.003$). Buna rağmen koloni sayıları ile histolojik parametreler (kollajen birikimi, fibrozis, neovaskülarizasyon, inflamatuvar hücre birikimi) arasında zayıf korelasyon saptanmıştır ($r:0.1-0.3$, $p>0.05$). Antibiyotik uygulanan grupların hepsinde koloni sayısındaki azalma saptanmamış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p:0,109$). Alınan assit

materyallerinin laboratuvara geç ulaşması ve anaerob bakteri üretme zorluğu nedeniyle bakteri üretilmemesi gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülebilmektedir.

Ertapenem Gram pozitif aerob (metisilin dirençli stafilokok ve vankomisin dirençli enterokoklar hariç), Gram negatif aerob, *Enterobacteriaceae* ve *Haemophilus* türleri dahil, (nonfermantatifler hariç) ve anerob bakterilere karşı etkinliği mevcuttur. Klinikte intraabdominal enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok sayıda klinik kullanımı bulunmaktadır. Çalışmamızda soyutlanan bakterilerin (Tablo 11) tamamı ertapenem duyarlı bulunmuştur.

Teorik olarak seroza yüzeyleri arasındaki teması 3 günden daha uzun süreyle önleyen ajanlar, adezyon oluşumunu engelleme potansiyeline sahiptir (141). Çalışmamızda, farklı olarak bir gruba tek doz ertapenem verilirken, diğer gruba her gün, günde tek doz (multiple doz) ertapenem verilmiştir. Bunun sonucunda antibiyotik uygulama süresi ve adezyon oluşumunun iki grup (tek doz verilen ve her gün antibiyotik verilen) arasındaki farkı gözlemlenmiş; tek doz ile multiple doz antibiyotik uygulaması arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızın sonunda cerrahi uygulanan peritonitlerin cerrahi işlem sonunda ertapenem ile irriye edilmesinin adezyon oluşumunu azaltabileceği düşünülmüştür.

Periton tek kat halinde mezotelyal hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollajen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren bağ doku tabakasından oluşur. Peritonun mezotelyal hücreleri de fibrinolitik etkileri dolayısıyla, peritonitte önemlidir. Bu hücreler, plazminojen aktivatörlerinden zengindir. Bu nedenle, periton boşluğunda toplanan kan pıhtılaşmaz. Travma, iskemi, enfeksiyon vb. durumlarda mezotelyumun fibrinolitik aktivitesi çok azalır. Aynı zamanda hasarlı mezotelyal hücrelerden ve makrofajlardan çeşitli mediyatörler salınır. Bunlar kemoatraktanlar; IL-8, MCP-1

(Makrofaj kemotaktik protein), sitokinler; TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve büyüme faktörleri; TGF- β , IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü), PDGF'dir. Bu mediyatörler adezyon formasyonu gelişiminde rol oynarlar.

TNF- α , inflamasyonda erken dönemde rol alan önemli bir mediyatördür. Aynı zamanda mezotelyal hücrelerden interlökin üretimini artırarak adezyon oluşumunda da rol alır. Ratlarda yapılmış bir hayvan deneyinde periton sıvısında ve serumda adezyonların şiddetiyle korele olarak yüksek düzeyde TNF- α saptanmıştır (142). Çalışmamızda da TNF- α düzeyi ile adezyon skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızın klinik kullanıma girmesi taktirde uygulamada bazı modifikasyonların yapılması gerekmektedir. Deneyimizde sistemik antibiyotik verilmemiş olup lokal antibiyotik uygulanmıştır. Peritonit ve sepsis mortalitesi ve morbiditesi yüksek klinik bir durumdur. Peritonitli bir hastaya intraperitoneal yoldan verilen antibiyotiklerin, kuramsal olarak, öncelikle septik odağa oradan da sistemik dolaşıma dağılacığı düşünülmektedir (143). Bu düşünce doğru ise, antibiyotik difüzyonu sistemik dolaşımdan hasarlı organa olmak yerine, tam tersine inflamasyon bölgesinden dolaşıma ve tekrar dolaşımdan geriye doğru olacaktır. Bu da klinik sonuçları olumsuz etkileyebilir. Bununla beraber tek başına intraperitoneal antibiyoterapinin peritondaki bakteri üremesini tamamını engellediğini, ancak bu etkinin kısa süreli olduğu ve sık aralıklarla tekrarlanması halinde bu etkinin devam ettiği yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir (144). Khan ve ark. yaptıkları çalışmada jeneralize peritonitte hastalara antibiyotikli periton lavajı ile eş zamanlı olarak sistemik antibiyoterapi verilmesinin mortalite, morbidite ve hastanede yatış süresini azalttığı gösterilmiştir (145). Bundan ötürü klinik uygulamada, tek başına intraperitoneal antibiyotik verilmesi yeterli olmadığı ve parenteral antibiyoterapi ile birlikte uygulanması gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızın klinikte uygulanması halinde hastalara intraperitoneal lavaj yapılabilmesi için dren takılması gerekebilir. Ancak dren uygulaması yara yeri enfeksiyonu, karın damarlarından kanama ve daha nadir olarak intestinal tıkanma ve / veya inkarserasyon gibi cerrahi müdahale gerektirebilecek ciddi komplikasyonlara neden olabilir (146). Akılcı antibiyotik kullanımı ve mevcut cerrahi komplikasyonların azaltılması için cerrahi işlem esnasında tek doz intraperitoneal ertapenem kullanımının faydalı ve yeterli olabileceğini düşünmekteyiz. Karın içi yapışıklıkların ilerleyen dönemlerde kronik karın ağrısı, infertilite ve ileusa sebep olabileceğinden çalışmamızın literatüre katkısının olabileceği düşünülebilir. Bu konu ile ilgili daha çalışmalara ve klinik uygulamalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER:

1) Bu çalışma ileus, akut apendisit, barsak perforasyonları ve jeneralize peritonitten sonra oluşabilecek karın içi yapışıklıkların önlenmesinde model olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve yapılmıştır.

2) Yapılan deney sonucunda adezyon skorunda ve histolojik skorlamada azalma ile ertapenem uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da jeneralize peritonit, barsak perforasyonları gibi durumlarda antibiyotik ile batın içi yıkamanın faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

3) Çalışmamızda ertapenem uygulanan grupların hepsinde koloni sayısındaki azalma saptanmamış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p:0,109$). Bunların nedenleri alınan asit materyallerinin laboratuvara geç ulaşması ve anaerob bakteri üretme zorluğu nedeniyle bakteri üretilmemesi gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülebilmektedir.

4) Deney sonunda antibiyotik uygulama süresi ve adezyon oluşumunun iki grup (tek doz verilen ve her gün antibiyotik verilen) arasındaki farkı gözlemlenmiş; tek doz ile multiple doz antibiyotik uygulaması arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Buna göre cerrahi uygulanan peritonitlerin cerrahi işlem sonunda tek sefer ertapenem ile irrije edilmesinin adezyon oluşumunu azaltmada yeterli olabileceğini düşündürmüştür.

5) TNF- α düzeyleri septik ve adezyon skoru yüksek olan ratlarda yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu da bu molekülün jeneralize peritonitlerden sonra batın içi adezyonların saptanması iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

6) Çalışmamızın klinik uygulamaya girmesi halinde hastalara intraperitoneal lavaj yapılabilmesi için dren takılması gerekebilir. Ancak dren uygulaması yara yeri enfeksiyonu, karın damarlarında kanama ve daha nadir olarak intestinal tıkanma ve/veya inkarserasyon gibi cerrahi müdahale gerektirebilecek ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bununla beraber septik hastalarda genel durumun düzelmesi ve mortalitenin önlenmesi için lokal olarak antibiyotik uygulanması yeterli olmayabilir.

7) Bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılmasına ve klinik uygulamalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.p. 987-1010.
- 2) Sganga, G, Brisinda G, Castagneto M. Peritonitis: Priorities and management strategies. In: van Saene HKF, Sganga G, Silvestri L (eds) . Infection in the critically ill: An ongoing challenge. Springer, Berlin. 2001 pp:23-33.
- 3) Paulo Roberto Rodrigues Bicalho et al. Clorhexidine as a factor that promotes peritoneal adhesions in rats with induced peritonitis. Acta Cirurgica Brasileira Vol. 2013;28 (9): 641-645.
- 4) Rougier JP, Guia S, Hagege J, Nguyen G, et al. PAI-1 secretion and matrix deposition in human peritoneal mesothelial cell cultures: transcriptional regulation by TGF-beta1. Kidney Int 1998;54:87-98.
- 5) Willy Arung, Michel Meurisse, and Olivier Detry. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. World J Gastroenterol. 2011 Nov 7; 17(41): 4545–4553.
- 6) Replogle RL, Johnson R, Gross EC. Prevention of postoperative adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy. Ann Surg. 1966; 163:580,.
- 7) DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am. 1997;77: 671– 688.
- 8) Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. Eur J Surg. 1997;163:169 –174.
- 9) Hüseyin Ayhan Kayaoğlu, Namık Özkan, Erdiç Yenidoğan, Reşid Doğan Köseoğlu. Effect Of Antibiotic Lavage İn Adhesion Prevention İn Bacterial Peritonitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2013;19 (3):189-194.
- 10) Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. Lancet 1999;353:1476-80.
- 11) Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study. Eur J Surg Suppl 1997;579: 43-5.
- 12) Tito WA, Sorr MG. Intestinal obstructions. In: Zuidema GD, Nyhus LM, editors. Shackelford's surgery of alimentary tract. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 375-416.
- 13) Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, Stone HH. Surgical Infection Society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. Arch Surg 1993;128:193-9.

- 14) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 657-86.
- 15) Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill 2008; 13(47): 1-11.
- 16) Reese AM, Frei CR, Burgess DS: Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended- spectrum beta-lactamase-producing organisms, Int J Antimicrob Agents 2005;26(2):114-9.
- 17) Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. J Antimicrob Chemother 2003; 52(4): 538-42.
- 18) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101;1644–1655.
- 19) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250.
- 20) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580.
- 21) Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. J Trauma 1993;23: 775-87.
- 22) Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000;16: 337-352.
- 23) Ellrodt AG. Sepsis and septic shock.. Emerg Med Clin North Am. 1986;4 (4):809-40.
- 24) Livingston DH, Deitch EA. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. Ann Med. 1995;27 (1):13-20.
- 25) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermant G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29: 1303–10.
- 26) Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. Crit Care Med 2013; 41:1450.

- 27) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
- 28) Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;278(3):234-40.
- 29) Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002;28(2):108-21.
- 30) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117-23.
- 31) Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 410.
- 32) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
- 33) Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 (2): 42.
- 34) Çetin ÇB, Turgut H, Kaleli İ, AN Yalçın, N Orhan. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesindeki Nozokomiyal Enfeksiyonlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 2002;6:98-101.
- 35) Arslan H, Gündoğan K. Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 1999;3:165-70.
- 36) Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):866-73.
- 37) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
- 38) Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:429.

- 39) Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 1995; 273:934.
- 40) Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. CPD571 Sepsis Study Group. Crit Care Med 1995; 23: 1461.
- 41) Akkuş N, Biberoğlu K, Tarhan O. Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Risk Faktörleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1997;1(2):101-105.
- 42) Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al: Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 77-84.
- 43) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34: 344-353.
- 44) Russell JA. Management of sepsis. The New England journal of medicine. 2006;355(16):1699-713.
- 45) Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457.
- 46) Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-91.
- 47) Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348/2:138-150.
- 48) Doganay M. Sepsis: yeni tanımlar ve patogenezi. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1996; 1:3.
- 49) Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1068-78.
- 50) Karaali R., Tabak F., Sesis Patogenezi, Klinik Gelişim Dergisi 2009;22(3) :71-76.
- 51) Pugin J. Recognition of bacteria and bacterial products by host immune cells in sepsis. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent JL (Ed), Springer-Verlag, Berlin 1996. p.11.

- 52) Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. The New England journal of medicine. 2000;343(5):338-44.
- 53) De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borraci T. Pathophysiology of sepsis in the elderly: clinical impact and therapeutic considerations. Curr Drug Targets. 2009;10(1):60-70.
- 54) Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Infect Dis. 2005;41.
- 55) Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Cardiovasc Res. 2003;15;60 (1):49-57.
- 56) Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. Scand J Infect Dis 2003;35(9):535-44.
- 57) Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis. Crit Care Med 2009;37:291-304.
- 58) Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated)(recombinant humanactivated protein C) for the traetment of severe sepsis. Crit care Med 2003;31;85-93.
- 59) Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst FM. Pathophysiology of sepsis and multiple organ dysfunction. In Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier-Saunders; 2005. pp. 1249–1258.
- 60) Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. Critical care. 2002;6(6):500-8.
- 61) Yorganci K. Sepsis patofizyolojisi Yoğun Bakım Dergisi. 2005;5(2):80-84.
- 62) Akova M, Hayran M, Kocagöz S, Uzun Ö, Ünal S. Sepsiste kilinik belirti ve bulgular. Uzun Ö (Editör). Sepsis ve sekelleri'nde. Ankara: Bilimsel Tıp Yayımevi; 1999. s.1-15.
- 63) Bick RL. Dissemine intravascular coagulation. Med Clin North Am 1994;78: 511–543.
- 64) Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. London: Mosby; 2004: 613–627.
- 65) Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency an characteristic of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis 1985; 7: 1–9.
- 66) Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. Crit Care Clin. 2006;22(1):1-15.

- 67) Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35(3):255-64.61.
- 68) Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977–983.
- 69) Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H. Procalcitonin vs. immunological markers in infection/inflammation. *Br J Anaesth* 1996;76: 348.
- 70) Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
- 71) Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
- 72) Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
- 73) Nessler N, Defontaine A, Launey Y, et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. *Intensive Care Med* 2013; 39:881.
- 74) Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 904.
- 75) Koenig SM, Truitt JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol. Rev.* 2006; 19(4):637-657.
- 76) Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans Eric, Wilmer A et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care, *Critical Care Medicine*: June 2000 – 28(6):1871-1876.
- 77) Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Crit. Care Med*. 1989 Apr; 139(4): 877-884.
- 78) Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation an epidemiologic survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 163(4): 874-880.
- 79) Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344.

- 80) Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 77.
- 81) Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011; 306:2248.
- 82) Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:469.
- 83) O'Brien JM, Lu B, NA A, et al. Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 345.
- 84) Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432.
- 85) Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148: 57.
- 86) Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204.
- 87) Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34: 2588.
- 88) Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2012; 40: 2016.
- 89) Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39: 1859.
- 90) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
- 91) Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 354.
- 92) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045.

- 93) Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Critical care medicine*. 2004; 32 (11. Suppl): 495-512.
- 94) Marshall J, Lowry S. Evaluation of the adequacy of source control. In: *Clinical Trials for the treatment of sepsis*, Sibbald WJ, Vincent JL (Eds), Springer Verlag, Berlin 1995. p.329.
- 95) Doğanay M, Meşe EA. Sepsis. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 877–896.
- 96) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247.
- 97) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412.
- 98) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779.
- 99) Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: 448.
- 100) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381.
- 101) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2012; 157: 49.
- 102) Fourrier F. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:534- 541.
- 103) Trzeciak S, Dellinger P. Other supportive therapies in sepsis: an evidencebased review. *Crit Care Med* 2004;32: 571-577.
- 104) De Cherney AH, di Zerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 671-88.
- 105) Coakley FV, Hricak H: Imaging of peritoneal and mesenteric disease key concepts for the clinical radiologist. 1999; 54(9): 563-74.
- 106) Di Zerega GS: Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:10-6.

- 107) Raftery AT. Regeneratipn of parietel and visseral periteneum a light microscopical study. Br J Surg 1973,60: 293-9.
- 108) Raftery AT. Regeneratipn of parietel and visseral periteneum in the immature animals. Br J Surg 1973, 60: 969-75.
- 109) Chanvit Tanphiphat, Soottipom Chittmittrapap et al. Adhezive Small bowel obstruction. Am J Surg. 1987,154:283-7
- 110) Hertzler AE, The peritoneum. St. Louis: DV Mosby. 1919: 20-69
- 111) Hodgkin T. Lectures on the morbid anatomy of the serous and mucous membranes, Vol 1. London: Simpkin Marshall and Co, 1836: 141
- 112) Rokitansky C. A Manual of pathological anatomy, Vol 2, The abdominal viscera. London: Sydenham Society, 1849: 39
- 113) Ichinose A, Takio K, Fujikawa K. Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. J Clin Invest. 1986;78: 163–169
- 114) Norrman B, Wallén P, Rånby M. Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition. Eur J Biochem. 1985;149:193–200
- 115) Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. Surgery. 1996;119:701–705.
- 116) Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. Surg Clin North Am. 2010;90: 1227–1236
- 117) Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. Hum Reprod Update. 2001 Nov-Dec; 7(6):567-76.
- 118) Kössi J, Salminen P, Rantala A, Laato M. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions. Br J Surg. 2003;90: 1441–1444.
- 119) Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? Ann R Coll Surg Engl. 1990;72: 60–63.
- 120) De Cherney AH, Curry SL. M. Prevention of Adhesions. In: Operative Gynecology. Ed: Gershenson DM. WB Sanders Company: Philadelphia, 1973; 147- 158
- 121) Sikirica V, Bapat B, Candrilli SD, et al. The inpatient burden of abdominal and gynecological adhesiolysis in the US. BMC Surg 2011; 11:13.

- 122) Aysan E, Demir M, Kinaci E, Basak F. Complications of intestinal milking: experimental model. *ANZ J Surg* 2005; 75: 322-5.
- 123) Cunha BA: Ertapenem: a review of its microbiology, pharmacokinetic and clinical aspects, *Drugs of Today* 2002; 38: 195.
- 124) Odenholt I, Lowdin E, Cars O et al: In vitro pharmacodynamic studies of L-749, 345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against Gram-positive and Gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2365.
- 125) Yellin AE, Hasset JM, Fernandez A et al: Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intraabdominal infections in adults, *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 165.
- 126) Yuzbasioglu MF, Kurutas EB, Bulbuloglu. Administration of honey to prevent peritoneal adhesions in a rat peritonitis model. *International Journal of Surgery* 2009; 7(1): 54–57.
- 127) Ghiselli R, Cirioni O, Giacometti A et al. The cathelicidin-derived tritrpticin enhances the efficacy of ertapenem in experimental rat models of septic shock. *Shock* 2006; 26(2):195-200.
- 128) Bothin C, Okada M, Midtvedt T, Perbeck L. The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. *Br J Surg* 2001;88: 143–5.
- 129) Abramov Y, Golden B, Sullivan M et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen* 2007;15: 80–86.
- 130) Michael P, Diamond and Michael L. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Human Reproduction Update* 2001; 6: 567-576.
- 131) Van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, van der Meer J, Bom VJ, et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994;81: 1046-9.
- 132) Van Goor H, Bom VJ, van der Meer J, Sluiter WJ, Bleichrodt RP. Coagulation and fibrinolytic responses of human peritoneal fluid and plasma to bacterial peritonitis. *Br J Surg* 1996;83: 1133-5.
- 133) Thompson JN, Whawell SA. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Br J Surg* 1995; 82:3-5.
- 134) Lorian V, Ernst J. Effects of antibiotics on bacterial structure and their pathogenicity. *Pathol Biol (Paris)* 1987;35: 1370-6.

- 135) Kirdak T, Uysal E, Korun N. Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008;14:188 -91.
- 136) Günaydın M, Güvenc D, Yıldız L, Aksoy A, Tander B, Bicakci U, et al. Comparison of substances used for prevention of intra-abdominal adhesions: an experimental study in rats. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32:337-45.
- 137) Jallouli M, Hakim A, Znazen A, Sahnoun Z, Kallel H, Zghal K, et al. Rifamycin lavage in the treatment of experimental intraabdominal infection. *J Surg Res* 2009;155:191-4.
- 138) Rappaport WD, Holcomb M, Valente J, Chvapil M. Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 1989; 158 (5): 435–437
- 139) Sortini D, Feo CV, Maravegias K, Carcoforo P, Pozza E, Liboni A, et al. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *J Invest Surg* 2006; 19:291-7.
- 140) Cahill RA, Wang JH, Redmond HP. Enteric bacteria and their antigens may stimulate postoperative peritoneal adhesion formation. *Surgery* 2007;141:403-10.
- 141) Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med.* 1996 Jan; 41 (1):35-41.
- 142) A.A. Kaidi, T. Gurchumelidze, M. Nazzal, P. Figert, C. Vanterpool, Y. Silva. Tumor necrosis factor-alpha: a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res*, 1995 May; 58 (5): 516–518.
- 143) Polk H C Jr: Contributions of alimentary tract surgery to modern infection control, *Am J Surg* 1987; 153:3.
- 144) Krukowski Z H, Al-Sayer H M, Reid T M S, Matheson N A: Effect of topical and systemic antibiotics on bacterial growth kinetics in generalised peritonitis in man, *Br J Surg*, 1987; 74: 303.
- 145) Bashir A. Khan, G. Hassan, M. S. Shant, S. Manzoor Kadri, Rashid A. Rather. Role of Intraperitoneal Antibiotic Lavage in Peritonitis. *Jk Science*, 2003 April-June; 2 (5):67-69.
- 146) Loh A, Jones PA. Evisceration and other complications of abdominal drains. *Postgrad Med J* 1991; 67: 687–688.