



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

**DENEYSEL PERİTONİT MODELİNDE
İNTRAPERİTONEAL St. JOHN'S WORT OIL
MADDESİNİN (KANTARON YAĞI'nın) ETKİSİ**

Dr. Yunus KAYCI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Yalçın KEKEÇ**

ADANA - 2023



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

**DENEYSEL PERİTONİT MODELİNDE
İNTRAPERİTONEAL St. JOHN'S WORT OIL
MADDESİNİN (KANTARON YAĞI'nın) ETKİSİ**

Dr. Yunus KAYCI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Yalçın KEKEÇ**

Bu proje çalışması Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2021-14212 numaralı projesiyle desteklenmiştir.

ADANA - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık Tezi'min planlanması, çalışması ve düzenlenmesinde bilgi, tecrübe, yakın ilgilerini, desteklerini yanımda gördüğüm Tez Danışmanım, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Yalçın KEKEÇ ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İsmail Cem ERAY başta olmak üzere Ç.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerine,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Kıvılcım EREN ERDOĞAN'a ve katkı sağlayan Patoloji Anabilim Dalı'na,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Öğr. Gör. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU'na ve Ç.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı'na,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Öğr. Gör. Sevinç Püren YÜCEL'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'na,

Tez çalışması süresince desteklerini gördüğüm Öğretim Üyesi Doç. Dr. Çağrı AVCI'ya ve ÇÜSABİDAM personellerine,

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Koordinasyon Birimi ve çalışanlarına,

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca destekleriyle her zaman yanımda olduklarını gördüğüm araştırma görevlisi hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personel olarak görev yapan yardımcı sağlık personellerine,

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri bulunan, yaşamımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini hep yanımda gördüğüm annem, babam ve kardeşlerim başta olmak üzere olmak üzere aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Yunus KAYCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periton	3
2.1.1. Peritonun Embriyolojisi	3
2.1.2. Peritonun Histolojisi	5
2.1.2.1. Mezotelyum	5
2.1.2.2. Bazal Lamina	6
2.1.2.3. Submezotelyal Stroma	6
2.1.3. Peritonun Anatomisi	7
2.1.4. Peritonun Fizyolojisi	8
2.2. Ratlarda Karının Anatomisi	10
2.3. Peritonit	11
2.3.1. Primer Peritonit	12
2.3.2. Sekonder Peritonit	13
2.3.3. Tersiyer Peritonit	14
2.3.4. Deneysel Peritonit Modelleri	14
2.3.5. Deneysel Peritonit Modellerinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Ajanlar	15
2.3.5.1. Kantaron Yağı Hakkında Bilgiler	16
2.3.5.1.1. Kantaron Bitkisinin Tıbbi Etkileri	18
2.4. İnflamatuvar Yanıtta Sitokinlerin Etkisi	19
2.4.1. İnterlökin-1 (IL-1)	22
2.4.2. İnterlökin-6 (IL-6)	23

2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α)	23
2.5. Peritonit Tablosunda İncelenen Hematolojik Parametreler	24
2.5.1. C- Reaktif Protein (CRP)	24
2.5.2. Prokalsitonin	24
2.5.3. Lökosit (WBC).....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Peritonit Oluşturulması.....	25
3.2. Gruplar.....	25
3.3. Parietal ve Visseral Peritonun Histopatolojik Değerlendirilmesi.....	32
3.4. Kronik Aktivite İncelemesi.....	33
3.4.1. Ratların Ağırlık Kayıplarına Bakılması	33
3.5. Biyokimyasal İnceleme	33
3.5.1. Elisa Deneyleri	33
3.5.1.1. IL-1 Düzeyi Ölçümü.....	33
3.5.1.2. IL- 6 Düzeyi Ölçümü.....	34
3.5.1.3. TNF- α Düzeyi Ölçümü.....	35
3.5.1.4. CRP Düzeyi Ölçümü	35
3.5.1.5. Prokalsitonin Düzeyi Ölçümü.....	36
3.5.2. Lökosit Aktivitesi Ölçümü	36
3.6. İstatiksel Analiz	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	71
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	71

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Hypericum perforatum bileşenlerinin biyolojik aktiviteleri.....	17
Tablo 2. Sitokinler.....	19
Tablo 3. Deney grupları	27
Tablo 4. Doku inflamasyon, fibrozis ve damar çoğalması skorlaması.....	32
Tablo 5. Klinik özelliklerin çalışma gruplarına göre dağılımı	39
Tablo 6. Doku örneklerinin inflamasyon, fibrosis ve damar çoğalması skorları.....	40



ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Peritonun embriyolojisi.....	4
Şekil 2. Peritonun histolojisinin şematik görünümü.....	5
Şekil 3. Periton fizyolojisinin ve anatomisinin kesitsel gösterimi.....	10
Şekil 4. Ratlarda karının anatomik görünümü.....	11
Şekil 5. Hiperforinin kimyasal yapısı.....	16
Şekil 6. Hiperisinin kimyasal yapısı.....	16
Şekil 7. Ketamine hidroklorid + xylazine hidroklorid ile ratların sedasyonu.....	27
Şekil 8. Ratların median insizyonu ile laparotomi yapılması.....	28
Şekil 9. Ratlardan intrakardiyak kan alınması.....	28
Şekil 10. Kanın EDTA' lı tüplere aktarılması.....	28
Şekil 11. Kanın sitrat' lı tüplere aktarılması.....	28
Şekil 12. Ratlarda sevofluran ile sedasyon sağlanması.....	29
Şekil 13. Ratların tartılması.....	29
Şekil 14. Ratlara intraperitoneal gaita enjekte edilmesi.....	29
Şekil 15. Ratların kilolarının değişim yüzdeleri.....	41
Şekil 16. Ratların ortalama CRP değerleri.....	42
Şekil 17. Ratların ortalama prokalsitonin değerleri.....	42
Şekil 18. Ratların ortalama IL-1 değerleri.....	43
Şekil 19. Ratların ortalama IL-6 değerleri.....	44
Şekil 20. Ratların ortalama TNF- α değerleri.....	44
Şekil 21. Ratların ortalama visseral periton kalınlığı değerleri.....	45
Şekil 22. Ratların ortalama parietal periton kalınlığı değerleri.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

AFR	: Akut Faz Reaktanı
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AT-3	: Antitrombin 3
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cm	: Santimetre
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CRP	: C- Reaktif Protein
DAMP	: Hasar İlişkili Moleküler Paternler = Damage Associated Molecular Pattern
G	: Gauge
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktör
HMGB-1	: Yüksek Mobilite Grup Kutusu 1
HOCL	: Hipokloröz Asit
HPO	: Hiperbarik Oksijen
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü 1
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL- 10	: İnterlökin 10
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LR-PRP	: Lökosit Zengin Platelet Zengin Plazma
MAO	: Monoamin Oksidaz
MCP-1	: Monosit Kemotraktan Protein 1
M-CSF	: Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
MDA	: Malonildialdehit
µl	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
m²	: Metrekare
ml	: Mililitre
NaCl	: Sodyum Klorür
MPO	: Myeloperoksidaz
NO	: Nitrik Oksit

nm	: Nanometre
NST	: N- Salisiloltriptamin
PLT	: Platelet
PON	: Paraoksonaz
SAA	: Serum Amiloid A
SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
SF	: Serum Fizyolojik
TAC	: Toplam Antioksidan Kapasitesi
TGF-β1	: Transforming Growth Faktör β 1
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör α
TOS	: Toplam Oksidatif Stres
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ÖZET

Deneysel Peritonit Modelinde İntraperitoneal St. John's Wort Oil (Kantaron Yağı)'nın Etkisi

Amaç: Deneysel peritonit oluşturularak, Kantaron Yağı'nın Etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 42 Adet Western Albino rat; kontrol(1), peritonit(2), peritonit+Serum Fizyolojik(3), peritonit+Kantaron Yağı(4), Peritonit+zeytinyağı(5), Kantaron Yağı(6), Zeytinyağı(7) olmak üzere 7 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna işlem yapılmadı. 2., 3., 4., 5., grupta gaita çözeltisi ile peritonit oluşturuldu. İntraperitoneal olarak 3. Gruba serum fizyolojik, 4. Gruba Kantaron Yağı, 5. Gruba zeytinyağı verildi. Peritonit oluşturulmayan, 6. gruba Kantaron Yağı, 7. gruba zeytinyağı verildi. Ratlar 5. gün sakrifiye edildiler. Kilo yüzde değişimleri hesaplandı. İntrakardiyak alınan kandan IL-1, IL-6, CRP, Prokalsitonin, TNF- α ve lökosit çalışıldı. Alınan parietal periton ve karaciğerden visseral periton örneklerinden histopatolojik olarak doku fibrozisi, doku inflamasyonu, doku damar çoğalması ve doku kalınlıkları incelendi.

Bulgular: İstatiksel sonuçlar incelendi. Kilo yüzde değişim değerleri; peritonit - 8,6, peritonit+Kantaron Yağı -5,3, CRP değerleri; peritonit=293,2, peritonit+Kantaron Yağı=253,8, IL-1 değerleri; peritonit=28,2, peritonit+Kantaron Yağı=34,6, IL-6 değerleri; peritonit=35,1, peritonit+Kantaron Yağı=32,1, TNF α değerleri; peritonit=86,4, peritonit+Kantaron Yağı=107,1, Visseral periton kalınlığı; peritonit=337,1, peritonit+Kantaron Yağı=438,6, Parietal periton kalınlığı; peritonit=210, peritonit+Kantaron Yağı=86 bulundu. Visseral periton inflamasyon; peritonit=2, peritonit+Kantaron Yağı=3, Visseral periton fibrozisi; peritonit=2, peritonit+Kantaron Yağı=2, Visseral periton damarlanması; peritonit=2, peritonit+Kantaron Yağı=3, Parietal periton inflamasyonu; peritonit=3, peritonit+Kantaron Yağı=1, Parietal periton fibrozisi; peritonit=3, peritonit+Kantaron Yağı=0, Parietal periton damarlanması; peritonit=3, peritonit+Kantaron Yağı=0 skorları bulundu.

Sonuç: Çalışmada intraperitoneal verilen Kantaron Yağı'nın sistemik inflamasyon üzerine etkisi olmadığı, hatta zeytinyağı ve Kantaron Yağı'nın sistemik inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Fibrozis üzerine ise visseral ve parietal peritonda koruyucu etkisi olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Kantaron Yağı, Peritonit, St. John's Wort Oil Maddesi

ABSTRACT

The Effect of Intraperitoneal St. John's Wort Oil (Hypericum Oil) in an Experimental Peritonitis Model

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of St. John's Wort oil on experimental peritonitis.

Material and Methods: 42 Western Albino rats were divided into 7 groups: control (1), peritonitis (2), peritonitis + saline (3), peritonitis + St. John's Wort oil (4), peritonitis + olive oil (5), St. John's Wort oil (6), and olive oil (7). The control group did not undergo any procedures. Peritonitis was induced by intraperitoneal injection of fecal solution in groups 2,3,4 & 5. Intraperitoneal saline, St. John's Wort oil, or olive oil was administered to groups 3,4 & 5 respectively. St. John's Wort oil was given to group 6, and olive oil was given to group 7. The rats were sacrificed on the 5th day, and weight percentage changes were calculated. Interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), procalcitonin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and leukocyte levels were analyzed from intracardiac blood samples. Histopathological examination of parietal and visceral peritoneum and liver tissue samples were performed to assess tissue fibrosis, inflammation, vascular proliferation, and tissue thickness.

Results: Statistical analysis showed that weight percentage changes were -8.6 for peritonitis and -5.3 for peritonitis + St. John's Wort oil. The CRP levels were 293.2 for peritonitis and 253.8 for peritonitis + St. John's Wort oil. The IL-1 levels were 28.2 for peritonitis and 34.6 for peritonitis + St. John's Wort oil. The IL-6 levels were 35.1 for peritonitis and 32.1 for peritonitis + St. John's Wort oil. The TNF α levels were 86.4 for peritonitis and 107.1 for peritonitis + St. John's Wort oil. Visceral peritoneum thickness was 337.1 for peritonitis and 438.6 for peritonitis + St. John's Wort oil, while parietal peritoneum thickness was 210 for peritonitis and 86 for peritonitis + St. John's Wort oil. Visceral peritoneum inflammation, fibrosis, and vascularization scores were 2 for peritonitis and 3 for peritonitis + St. John's Wort oil, while parietal peritoneum inflammation, fibrosis, and vascularization scores were 3 for peritonitis and 1 for peritonitis + St. John's Wort oil.

Conclusion: The results of this study showed that intraperitoneal administration of St. John's Wort oil had no effect on systemic inflammation, and even triggered systemic inflammation, similar to olive oil. However, it was observed to have a protective effect on fibrosis in the visceral and parietal peritoneum.

Keywords: St. John's Wort Oil, Peritonitis, Hypericum Oil

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, görülme oranı her geçen gün artmaktadır. Sepsis ciddi bir mortalite nedenidir. Günümüzdeki görülme insidansının 18-30 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir. Sepsise şok tablosunun eşlik etmesi durumunda gelişmiş ülkelerde mortalitesi % 45'leri bulmakta, gelişmekte olan ülkelere ise bu oran % 85'lere varmaktadır. İntraabdominal boşluğun ve organlarının anatomik, mikrobiyolojik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı intraabdominal sepsis agresif seyreden sepsisin en sık ikinci nedenidir. İskemik bağırsak hastalığı ya da generalize enfeksiyona sekonder intraabdominal enfeksiyon durumlarında mortalitenin çok yüksek seyrettiği bilinmektedir.¹

İntraabdominal enfeksiyonların karın zarına sirayeti peritonit olarak isimlendirilir. Periton intraabdominal boşluğu ve organları saran zarımsı bir yapıdır. Karın duvarını saran kısmına parietal periton, intraabdominal organları saran kısmına visseral periton denir. Peritonit; primer, sekonder ve tersiyer peritonit olarak sınıflanır. Cerrahide daha çok gastrointestinal sistemin bütünlüğünün bozulmasından dolayı oluşan sekonder peritonit görülür. Sekonder peritonitin tedavisindeki temel noktalar; odak kontrolü, kontaminasyonu azaltmak ve enfeksiyon tekrarlarının önlenmesidir. İnflamasyon intestinal içeriğin, bakterilerin, bakteriler tarafından üretilen yıkım ürünlerinin, polimorfonükleer hücrelerin ve makrofajların periton yüzeyinden ve diyafram altındaki porlardan damar dolaşımına katılmasıyla sistemik inflamatuvar yanıt ve sepsis oluşturur. Bakterilerin intestinal sistemde translokasyonu ile gastrointestinal sistemdeki mikrofloranın lokal mezenterik bölgedeki lenf nodlarına, buradan da gastrointestinal sistemdeki diğer organlara erişimi söz konusudur. İnflamasyon tablosuna verilen yanıt sadece etkilenen bölgede sınırlı kalmaz. Konakçının tüm sistemlerindeki doku ve hücrelerde gerçekleşir.² Sistemik dolaşıma geçen enterik mikroorganizmalar sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliği hatta ölüme sebep olabilir. Tedavi aşamasında karın içine bulaşan tüm enfektif sıvı ve nekrotik dokular cerrahi olarak çıkarılmalıdır.³

İntraabdominal sepsis tablosunda ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımının yönetiminde, altta yatan intraabdominal olayın hızlı tanımlanması ve cerrahi tedavisi, intravenöz antibiyotik, sıvı resüstasyonu ve yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektirir.⁴

Tıp dünyasındaki tüm gelişmelere rağmen peritonit ve intraabdominal sepsis yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmeye devam etmektedir. Bu nedenle peritonit üzerine yapılan sayısız çalışmalar mevcuttur. Sağ kalımı arttırmak amacıyla yapılan çalışmaların odağı, kontaminasyonu ve bakteriyel translokasyonu azaltmak veya önlemek üzerinedir. Yapılan çalışmalarda kimyasal ürün, birçok antibiyotik, bitkisel ürün, bol serum fizyolojik ile yıkama ve spançla kurutma içeren birçok yöntem denenmiştir. Çalışmalarda olumlu sonuçlar alınsa da istenilen düzeyde sağ kalıma ulaşılan bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Deneyisel peritonit modelinde tedavi amacıyla çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Çalışmamızda intraabdominal Kantaron Yağı'nı (St. John's Wort Oil) kullanıldı. Kantaron bitkisi (*Hypericum Perforatum*) Antartika dışında her kıtada bulunur. Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, kanser için profilaktik, yara iyileştirici ve anti-inflamatuar olmak üzere birçok etkisi mevcuttur. *Hypericum Perforatum*'un en iyi bilinen aktif bileşenleri hiperforin ve hiperisinidir. Kantaron bitkisinden Kantaron Yağı, Kantaron Çayı, Kantaron Detoksu ve Kantaron Ekstresi gibi ürünler elde edilmekte ve tedavi amacıyla kullanılabilmektedir.^{5,6}

Bu çalışmada literatür bilgileri eşliğinde ratların gaitası ile oluşturmuş deneyisel peritonit modelinde Kantaron Yağı'nın (St. John's Wort Oil) etkisinin incelenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periton

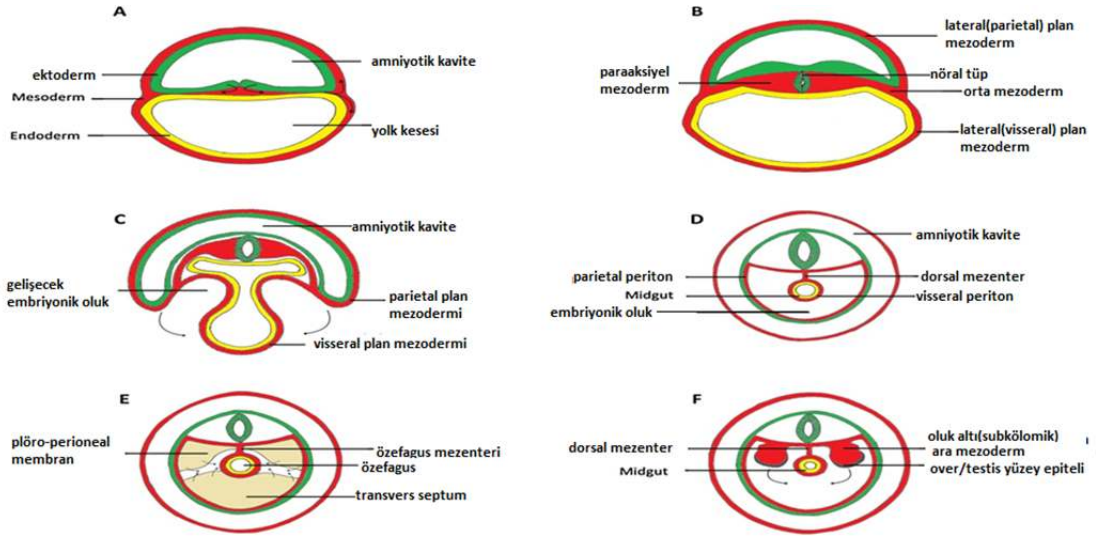
Periton, intraabdominal bölgenin dengesini ve korumasını sağlayan, epitelyal ve mezenkimal özellikler barındıran insan vücudundaki en büyük seröz zardır. Peritonun kendine özgü bir anatomisi ve fizyolojisi mevcuttur. Periton, intraabdominal kayganlık sağlayarak organların mobilizasyonunun sağlanmasında ve intraabdominal dengeyi sağlamada önemli bir yapıdır. Oluşabilecek patolojik durumlardan peritonun yapısı ve işlevi etkilenir, dengeler bozulur ve semptomlar ortaya çıkar.^{7,8}

Periton, değişen fizyolojik ve patolojik değişikliklere kendisini adapte edebilen aktif bir yapıdır. İnflamatuar durumların düzenlenmesinde, periton mayisinin düzenlenmesinde intraabdominal fibrozisin önlenmesinde önemli rol oynar. Bu mekanizmalardan, birinin veya birden fazlasının bozulması durumunda, asit oluşumunda artma, fibrotik adezyon oluşumunda artma, inflammatuar peritonit ve peritoneal karsinomatozis gibi ciddi durumlar ortaya çıkar.^{7,8}

2.1.1. Peritonun Embriyolojisi

Peritonun embriyolojik gelişimi, gastrulasyon aşaması denilen gebeliğin 5. haftasında başlar. Gastrulasyon aşamasında 3 katmanlı bir disk oluşur. En içteki endoderm, en dıştaki ektoderm ve arada kalan tabakaya da mezoderm adı verilir. Mezodermal tabaka, geniş intraselüler boşluğu bulunan ve tanınabilir ekstraselüler matriksi olmayan düzensiz şekilli hücrelerden oluşur. Mezoderm ise lateral plak, intermediate ve paraksiyal mezoderm olmak üzere 3 sınıfa ayrılır.

Lateral plak mezoderminden, amniyon ve yolk sak kesesini saran parietal plak mezodermi ve visseral plak mezodermi gelişir. Parietal plak mezodermi ektoderm ile birlikte embriyolojik vücut duvarını oluşturur, parietal periton da bu oluşumun içinde yer alır. Visseral plak mezodermi ise endoderm ile birlikte, embriyolojik bağırsak duvarlarını oluşturur ve daha sonra visseral peritona dönüşür.^{7,8}



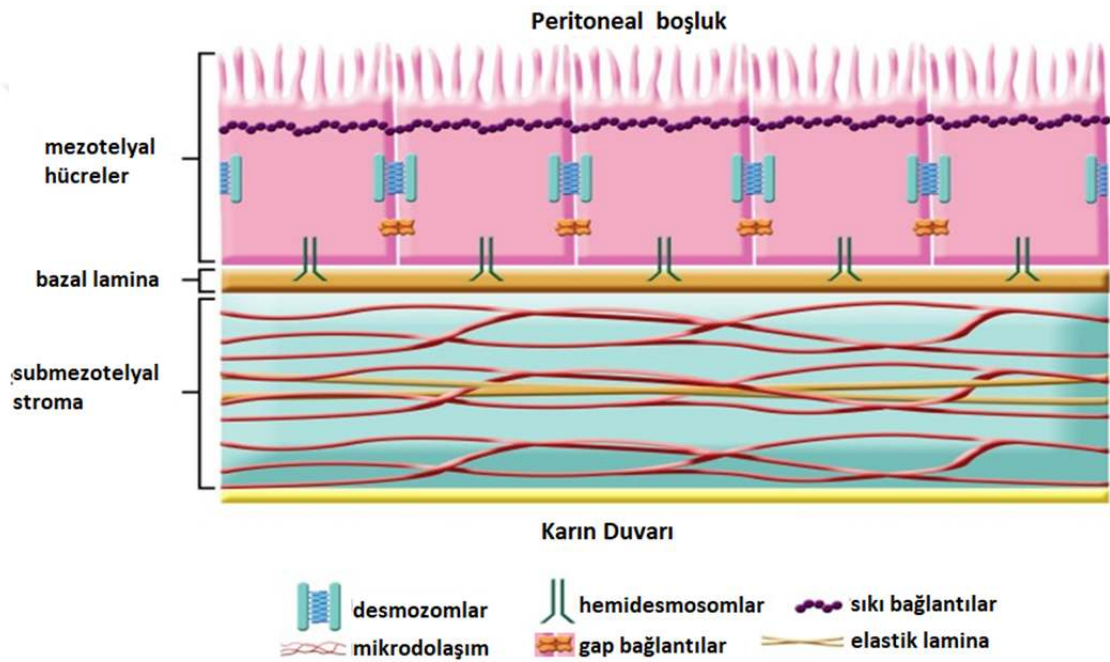
Şekil 1. Peritonun embriyolojisi⁷

Gebeliğin 17. günü trilaminar embriyo, endoderm, ektoderm ve mezodermi oluşturur (Şekil 1A). Gebeliğin 19. günü lateral plak, parietal plak ve visseral plak mezodermi oluşur (Şekil 1B). Gebeliğin 22. günü parietal plak mezoderminin endodermi çevrelemesi ve embriyonik sölomun oluşumu başlar. Parietal plak mezodermi ile visseral plak mezodermi arasından embriyonik sölom yani embriyonik boşluk oluşumu 4. gestasyonel haftada tamamlanır (Şekil 1C,1D). Embriyonik boşluğun tamamı mezotel membranı ile kapatılır. Oluşan mezotelyal zarların parietal tabakası; peritoneal, plevral ve perikardial boşluklarda seröz mayi salgılar ve dış tarafını kaplar. Mezotelyal zarın visseral tabakası da intraabdominal organları (karaciğer, mide, ince bağırsaklar, kolon, dalak, over ve uterus gibi) sarar. Mezoderm büyümeye devam eder ve plöroperitoneal mebranları oluşturur. 5. Gestasyonel haftadan 7. gestasyonel haftaya kadar geçen sürede, embriyonik boşluk, perikardiyal, plevral ve peritoneal bölgenin boşluğunu ayıran septum transversum ve plöroperitonea ile ayrılır (Şekil 1E). Parietal sölomik periton ve intermediate mezoderm 5. gestasyonel haftada kalınlaşıp gonadları oluşturur. Parietal mezotel, 6. gestasyonel haftada testislerin ve overlerin yüzeyel epitellerini meydana getirir (Şekil 1F). Subsölomik intermediate mezoderminden de stroma meydana gelir.^{7,8}

2.1.2. Peritonun Histolojisi

Periton, fibroelastik bir yapı olan gevşek bağ dokusu üzerine oturmuş tek sıralı mezotelyal hücrelerden meydana gelir. Peritonun mezotelyal hücrelerinde mikrovilluslar bulunur. Mikrovilluslar sayesinde periton yüzey alanı artar.

Periton visseral ve parietal periton diye ikiye ayrılır. Periton mezotelyum, bazal lamina ve submezotelyal lamina olmak üzere üç tabakadan oluşur. Submezotelyumun kalınlığı bölgesel değişkendir fakat mezotelyum ve bazal lamina kalınlığı bölgesel değişkenlik göstermez.⁹



Şekil 2. Peritonun histolojisinin şematik görünümü⁸

2.1.2.1. Mezotelyum

İntraperitoneal boşluk ile etkileşim halinde olan mezotelyum peritonun en iç kısmıdır. Tek bir mezotelyal hücre tabakasından oluşur ve hücre çapı 25 mikrometredir (µm). Mezoderm kökenli olup, epitelyal ve mezenkimal özelliklere sahiptir.^{10,11,12}

Yassı mezotelyal hücreler bağırsak, omentum ve parietal peritonun mezotelini oluşturur. İntermediate mezotelyal hücreler tarafından diyafram ve midenin peritonu oluşturulur. Küboidal mezotelyal hücreler ise visseral peritonu oluşturur.⁹

Yapısal değişiklikler sayesinde farklı lokalizasyondaki bölgelerdeki mezotelyal hücreleri farklı görevleri üstlenir. Küboidal hücrelerde daha fazla oranda mitokondri ve

endoplazmik retikulum bulunur. Küboidal hücrelerin golgi aygıtı, mikrotübüller ve mikrofilamentlerden zengindir. Bu da küboidal hücrelerde daha fazla metabolik aktivitenin olduğunu gösterir.¹³

Mezotelyal hücreler birbirine tight junction, gap junction ve desmozomlar gibi bağlantılarla bağlanırlar.^{7,14} Mezotelyal hücrelerin birleşim yerlerinde stromal açıklıklar oluşabilir ve çapı yaklaşık 3-12 µm'dir. Stromal açıklıklar submezotelyal lenfatik sistemle ilişkilidir ve sıvının aktarılmasında görev alır.^{7,15,16}

Mezotelyal hücrenin zarında çok fazla mikrovillus vardır.^{15,17} Mikrovilluslar sayesinde yüzey alanı çok fazla artış gösterir. Mikrovillusların üzerinde proteoglikan ve glikozaminoglikanlar bulunur, kayganlığı sağlayan glikokaliks tabakasını oluştururlar.¹³ Glikokaliks tabakası anti-inflamatuvar yanıtta, hücreler arası bağlantıda, dokunun rejenerasyonunda, büyümede ve besinlerin peritoneal membran boyunca iletilmesinde rol oynar.^{15,18}

Mezotelyal hücreler salgı ürünleri olan vezikül isimli oluşumlar bulundurur. Vezikülleri apikal mezotelyal hücre zarından eksozom şeklinde atarlar.¹⁹ Eksozomların da hücreler arası iletişimde göre aldığı düşünülür.²⁰ Mezotelyal hücreler laminal cisimcikler bulundurur ve bunlar lipid depolar ve apikal membrana lipid bileşenleri sağlar.^{9,21} Lameller cisimcikler sürtünmeyi engellemek için sürfaktan türevi bir madde oluşturur.^{22,23} Mezotel hücrelerinin adiposit görevinin de olduğu varsayılmaktadır. Hatta visseral yağ depolarında adipositlere dönüşebilen mezotelyal hücre tabakasının varlığı bulunmuştur.²⁴

2.1.2.2. Bazal Lamina

Tip IV kollajen ve laminin içeren ekstraselüler matriksten oluşan bazal lamina mezotelyal hücreleri destekler.⁷ Bazal laminanın ana oluşumunu sağlayan tip IV kollajendir. Mezotelyal hücrelerinin bağlanması laminin oluşturduğu hemidesmozomlar ile olur.²⁵ Mezotelyal hücreler bazal laminada zayıf bağlanma gösterir, hafif hasar bile hücrel ayrılmalar meydana getirir.²⁶

2.1.2.3. Submezotelyal Stroma

Submezotelyal stroma, mezotel hücrelerin ve bazal laminanın altında yer alır ve bu tabakaları destekler. Submezotelyal stroma laminin, fibronektin, proteoglikan,

glikozaminoglikan fibroblast, tip I kollajen, adiposit, sinir, kan ve lenf damarı içerir.²⁷ Submezotelyal stroma organa, yaşa ve hastalık durumuna göre kalınlık ve içeriğinde değişiklik meydana getirir.^{28,29}

Submezotelyal stroma elastik lamina denilen elastik lif içeren bir tabaka bulundurur. Bu elastik laminanın kalınlığı, peritonun sarmış olduğu organın mobilizasyonu doğru orantılıdır.³⁰ Peristaltizmin fazla olduğu ince bağırsak gibi organlarda elastik lamina çok ve kalındır. Karaciğer dalak gibi mobilizasyonu az olan organların elastik laminaları ince ve azdır. İstisna olarak omentum ve mesane gibi organların elastik laminası mevcut değildir.³¹

Submezotelyal stromaya interstisyum da denir. Gastrointestinal sistemin lenfatik akışında, mezenterin submezotelyal stroması bağlantı sağlayan interstisyumdur. Yapılan bir çalışmada submezotelyal stroma tabakasının, bağırsak serozası ile etkileşim içinde olduğu görülmüştür.³²

Submezotelyal tabakadaki adipoz dokudan C-reaktif protein (CRP) üretimi olur. Submezotelyal adipoz doku tarafından oluşan Crohn hastalığında inflamatuvar süreçlere yanıt olarak ortaya çıkan CRP'nin anlamlı olduğu düşünülmektedir.³¹

2.1.3. Peritonun Anatomisi

Periton, anatomik olarak parietal periton ve visseral periton olarak ikiye ayrılır. Karın duvarı, diafram ve pelvisi saran periton yapısına parietal periton denir. Organları ve mezenteri saran peritona ise visseral periton denir. Peritonda bulunan mezotelyal hücrelerinin mikrovillusları sayesinde periton yüzeyi artar. Erişkin bir insanda yüzey alanı ortalama 2 metrekaredir (m²).³³

Bağırsakları örten visseral peritona seroza, organları saran visseral peritona kapsül denir. Parietal ve visseral periton devamlılık halindedir. İki periton yapısı arasına periton boşluğu denir.³³ Periton boşluğuna intraabdominal organlara kaygan bir ortam oluşturan ve hareketini sağlayan, immün sisteme ait mast hücresi, makrofaj ve lenfosit içeren 75-100 mililitre (ml) seröz lenfatik sıvı bulunur. Bu sıvının yaklaşık %80'i diyaframdan emilip torasik lenfatiklere oradan da venöz dolaşıma katılır. Laküna denilen diyaframa komşu peritonun mezotelindeki lenfatiklerden büyük partiküller emilir. Peritonit durumunda ya da intraperitoneal ajan verildiğinde lakünalar aracılığıyla sistemik dolaşıma dahil olurlar³⁴.

Parietal periton ve visseral periton altındaki dokudan beslenir. Parietal periton karın duvarı ve pelvik bölge damarlarından beslenir. Visseral periton mezenterik, çölyak arter ve visseral pelvik arterden beslenir. Parietal peritonun venöz drenajı Vena Kava'ya, visseral peritonun venöz drenajı Vena Porta'ya olur.³⁵

Parietal peritonun sinirsel innervasyonu üst ve pelvik bölge olarak ayrılır. Üst karın bölgesinin sinirsel iletimini frenik sinir, torako-abdominal sinir, subkostal sinir ve lumbosakral sinirler yaparken, pelvik bölgenin sinirsel iletimi obturator sinir tarafından sağlanır.³⁶ Visseral peritonun sinirsel iletimi splanchnik, süperior çölyak plexus ve mezenterik plexus tarafından sağlanmaktadır.³⁷

Area nuda hepatis hariç karın duvarı ve intraabdominal organların hepsi peritonla sarılmıştır. Periton, koroner ligamanı ve falsiform ligamanı meydana getirir. Periton lesser sacı sarar. Lienorenal, gastrosplenik ligamanı oluşturur. Midenin posteriorunu sarar ve omentum majus dahil olur. Küçük omentumun anteriorunu yapar, karın posterior duvarında devam eder. Periton pelviste mesane ve rektumun anteriorunu sarar. Mesane ve rektum peritonun altındaki boşlukta bulunur. Uterus ve tuba uterina parietal peritonla sarılıdır, organlar geliştikçe intraabdominal boşluğa yerleşirler.^{38,39}

Rekto-vesikal boşluk, veziko-uterin boşluk ve rekto-uterin boşluk olmak üzere periton mayisinin biriktiği boşluklar mevcuttur. İnsan vücudunun ayakta durduğu pozisyonda rekto-uterin ve rekto-vesikal boşluklar periton boşluğunun en altında yer alır.^{39,40}

Karın anterior duvarında peritonun obliterasyonu sonucu oluşan peritoneal kıvrımlar vardır. Urakus kalıntısı medyan kıvrımı, umbilikal arter kalıntısı medial kıvrımı oluşturur. Inferior epiastrik arter üzerinde de lateral kıvrım yer alır.

Parietal periton ile visseral periton arasındaki geçiş zonuna peritoneal refleksiyon denir. Kolorektal cerrahların diseksiyon esnasında peritoneal refleksiyon sayesinde mezokolik ve mezorektal cerrahide cerrahi düzlemlerini bulurlar.⁴¹

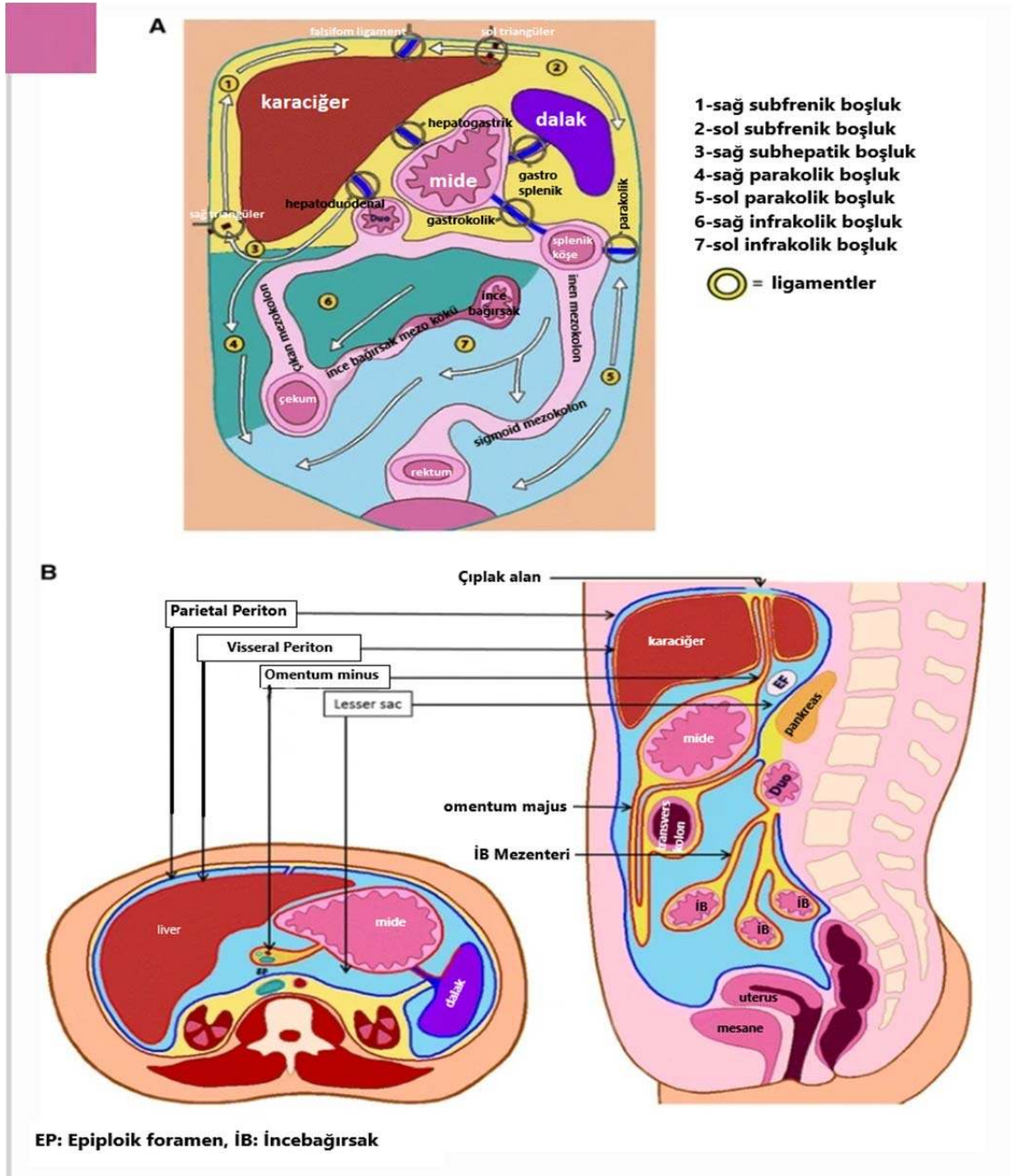
2.1.4. Peritonun Fizyolojisi

Periton intraabdominal hemostatik dengeyi sağlamada önemlidir. Karın içinde sürtünmesiz ortam oluşturmak için 75-100 ml seröz sıvı salgılar. Bu sıvı 1-2 saatte bir yenilenir.⁴² Periton; sıvı ve moleküler ajanların transportunda, lökositlerin

migrasyonunda, pıhtılaşma ve fibrinolizisde, antijenlerin sunumunda, inflamatuvar sitokinlerin salınımında, growth faktörlerin salınmasında ve serozal duvarın onarımını sağlamak için ekstraselüler matriks sentezinde görev alır.⁴³

Peritonun hastalığa tepkisi, hematopoetik ve stromal hücrelerle olur. Normal şartlarda inflamasyon ve hasara uygun tepkiler oluşur. İnflamasyona neden olan ajanlar temizlenir, inflamasyon geriler, doku normal durumuna geri döner. Bu durumun tersi olması durumunda fibrozis meydana gelir ve doku organ disfonksiyonuna yol açar.⁴⁴

İntraabdominal peritoneal mayinin sirkülasyonu, solunumla ortaya çıkan intraabdomial basınç değişimi ve bağırsak peristaltizminden ortaya çıkan sefalik sirkülasyon ile olur.⁴⁵ Peritoneal mayi 1,010-1,020 dansite aralıkta özgül ağırlığa sahiptir. 1,010'dan düşük olursa protein oranı düşüktür ve transüda denir. 1,020'nin üzerinde ise protein içeriği fazladır ve eksüda adını alır. Peritoneal mayinin pH değeri 7,5-8,0 aralığındadır.⁴⁶



Şekil 3. Periton fizyolojisinin ve anatomisinin kesitsel gösterimi⁴⁵

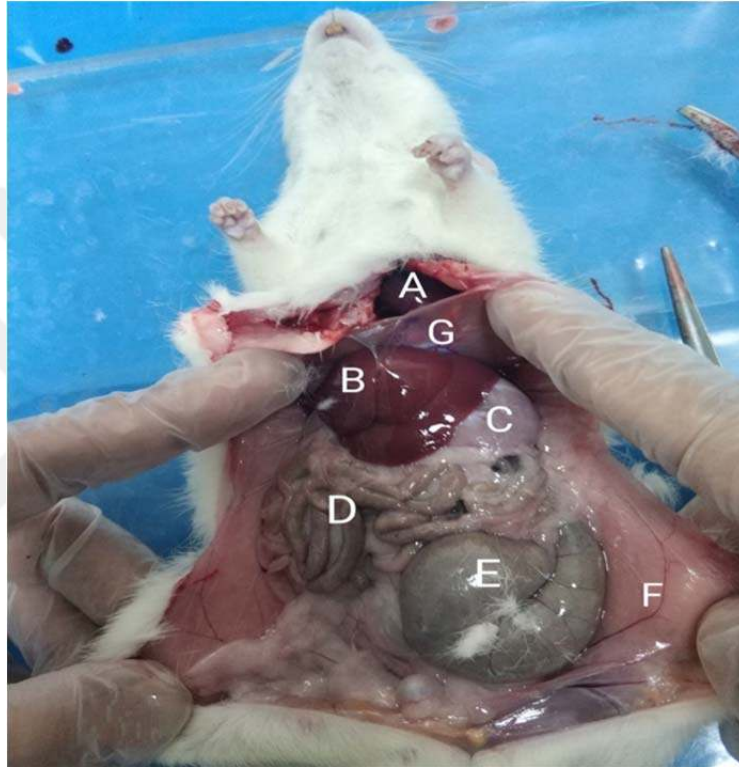
2.2. Ratlarda Karının Anatomisi

Ratlarda karının anatomisi insanlara benzer fakat organların konumlarında bazı farklılıklar bulunur. Mide sol tarafta olup, tek kompartmanlıdır. İnce bağırsaklar intraperitoneal bölgenin sağ tarafına yerleşmiştir. İnce bağırsak uzunluğu vücut uzunluğunun yaklaşık 6 katıdır. Mideden sonra duodenum, jejunum ve ileum şeklinde

devam eder. Daha sonra çekum, kolon, rektum ve anüs şeklinde devam eder. Çekum insandan farklı olarak ratlarda sol tarafa yerleşmiştir.

Karaciğer lobları belirgin incisuralarla ayrılmıştır. Lobus sinister lateral ve medial olmak üzere iki loba ayrılır. Lobus dexter küçük bir lobtur.

İnsandakine benzer şekilde intraabdominal organlar visseral periton tarafından sarılır. Batın duvarı parietal periton tarafından sarılır.



Şekil 4. Ratlarda karının anatomik görünümü. Kalp (A), Karaciğer (B), Mide (C), İnce Bağırsaklar (D), Kolon ve Çekum (E), Parietal Periton (F) ve Diafram (G)

2.3. Peritonit

Peritonun yaprakçıklarından belli bir bölümünün ya da hepsinin inflamasyonuna peritonit denir. Normal koşullarda peritoneal boşluk sterildir. Bir kontaminasyon durumunda anatomik, fizyolojik, mikrobiyolojik, moleküler, hücresel ve immünolojik değişimler oluşur. Kontaminasyon sonrasında periton ilk olarak bariyer görevini üstlenir. İlk olarak lenfatik dokular bakterileri absorbe eder, intraabdominal boşluğu temizlemeye çalışır. Bakteriler lenfatiklere geçer, bakteriyemi, sepsis ve sekonder enfektif durumlara sebep olur.⁴⁷ bu aşamadan sonra hücresel ve humöral immünolojik savunma aktive olur. Bakteriler mezotelyal hücre hasarına ve mast hücre salgılanmasına

sebepler olur. Mast hücreleri vasküler permabilitiyi artırır. İntraperitoneal plazma ve sıvı salgılanmasına neden olur. Makrofaj, C3a ve C5a kompleman yolları aktiveleşir. Kontaminasyondan bir saat sonra makrofajlar en önemli görevi görür, 2-6 saatte nötrofil akımı olur. Makrofajlar, komplemanlar, Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) gibi mediatörler ile aktiveleşen makrofajlar ve mezotelyal hücreler, TNF- α , interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) salgılar.

Erken inflamasyon sırasında hasarlı damar endotelinden plazma ve fibrin salınır. Makrofajlar fibrin birikimini artırır. Peritonda hücre agregasyonu ve adherensi artar. Enfeksiyonun ilerlemesiyle fibrinler birikir ve enfektif tabloyu sınırlamaya çalışır. Fibrin arttıkça bakteriler daha fazla tutulur, bakteriler fagositik hücrelere ulaşamaz. Bu şekilde sepsis önlenmiş olur. Bu süreçte fibrin piyojenik bir membran oluşturur ve inflamatuvar tabloyu apseleştirir. Dokuda oluşan hasar ve bakteriyel yoğunluktaki artış enfektif durumun ortadan kaldırılması sınırını geçtiği zaman apse oluşumu bir savunma yöntemidir.⁴⁸

Peritonit durumunda, intraperitoneal bölgede bulunan inflamatuvar tablo, vücudun üçüncü boşluklarına sıvı kaybına hatta hipovolemik şok tablosuna yol açabilir. Peritonit sonucunda, erken dönemde endotoksinler sistemik dolaşıma geçebilir. Sistemik dolaşımda bulunan bakteriyel ekzotoksinler ve endotoksinler, sepsis ve multiorgan yetmezliği tablosuna neden olabilir.⁴⁸

Peritonitler primer, sekonder ve tersiyer peritonit olarak üç sınıfa ayrılır.

2.3.1. Primer Peritonit

Gastrointestinal sistemde kaçak olmadan intraperitoneal boşluğun spontan bakteriyel enfeksiyon tablosudur.^{49,50} Primer peritonit tablosuna spontan bakteriyel peritonit de denir. Primer peritonitte bakteriyel mikroorganizmalar peritonu hematojen, lenfojen, kanaliküller aracılığıyla ya da iyatrojenik olarak kontamine ederler.^{49,50,51,52}

İntraperitoneal asit varlığında ve mikroorganizmalarla bu ortamın kontamine olması durumunda spontan bakteriyel peritonit (SBP) oluşur. Hastane yatışındaki sirotik hastaların %33'ünde bakteriyel enfeksiyona rastlanır. Bu hastaların % 25'i SBP hastalarıdır.⁵³ Böbrek yetmezliği sonucunda periton diyalizi uygulanan hastalarda da

SBP görülme oranı fazladır. Sistemik lupus eritematozus hastalarında da görülme sıklığı fazladır.

Literatüre baktığımız zaman en sık sebep olan mikroorganizmalar gram negatif E. Coli % 40'ını, % 15'ini ise gram pozitif streptokoklar oluşturur. Klebsiella, proteus ve pseudomonas da primer peritonite neden olabilir.

Primer peritonit tedavisi için sebep olan mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik ile tedavi edilmelidir.^{51,54} Enterobakterlerin üçüncü kuşak sefalosporinlere direnci artmaktadır. Metisiline duyarlı stafilokokların insidansında da artış görülmektedir. Etkin tedavi süresi 14-21 gündür. Primer peritonit tablosunun tekrarlama durumunda orijin olduğu düşünülen kateterin çıkarılması önerilir.⁵⁴

2.3.2. Sekonder Peritonit

Sekonder peritonit, intraperitoneal boşluğun organ bütünlüğündeki bozulma sonucu ortaya çıkan mikroorganizmaların direkt kontaminasyonu ile oluşan infeksiyon veya inflamasyon sonucu olur.⁵⁵ Sekonder peritonit yapan en sık sebepler; perforate appendisit, peptik ülser perforasyonu, divertikül perforasyonu, iskemi, pankreas nekrozu ya da travma sonrası ortaya çıkan perforasyonlardır.⁵⁶ Kadınlarda erkeklerden farklı olarak fallop tüplerindeki inflamasyon ve overde bulunan kistlerin rüptürü de sekonder peritonite sebep olmaktadır.

Sekonder peritonit genellikle gram negatif bakterilerin ağırlıklı olduğu, anaerobik ve aerobik bakterileri barındıran polimikrobiyal bir peritonit tablosudur.^{51,54,57} En fazla görülen etkenler; gram negatif bakteriler olarak E. Coli ve enterobakterler, gram pozitif bakteriler olarak streptokok ve enterokoklar, anaerob bakteriler olarak B. Fragilis ve clostridium türleridir.⁵⁴

Sekonder peritonitlerin en önemli sonuçlarından birisi apse oluşumudur. En sık subhepatik alanda, pelvik bölgede ve parakolik bölgelerde ortaya çıkar. İntraperitoneal bölgenin gaita ile kontaminasyonun fazla olması veya kontaminasyon süresinin uzun olması, operasyonun gecikmesi, cerrahi operasyon esnasında masif kan transfüzyonu veya şok tablosu görülmesi postoperatif peritonit ve intraperitoneal abse riskini artırır.^{51,58}

Sekonder peritonitin tedavisinde peritonite sebep olan etken ortadan kaldırılmalı, aerob ve anaerob etkin antibiyoterapi kullanılmalıdır. Perforate bölgeyi onarmak, nekrotik

ve enfektif dokuyu çıkarmak, karın içinde bulunan pürülan mayiyi temizlemek, antibiyoterapi ile tedavisi yapılır. Kolon perforasyonlarında multipl mikroorganizma bulunur. Kolon perforasyonunun sebep olduğu peritonit peritonitin en ağır formudur. Etkili etken kontrolü sağlanması ve uygun antibiyoterapi verilmesine rağmen mortalitesi % 40'ın üzerindedir.⁵⁵ Son birkaç dekatta etkin kaynak kontrolü ve uygun antibiyoterapi uygulanması ile sağ kalım %70-90'dır.^{59,60}

2.3.3. Tersiyer Peritonit

Yeni ortaya çıkan ya da tedaviye rağmen düzelmeyen organ disfonksiyonu bulunduran peritonit tablosuna tersiyer peritonit denir. Primer veya sekonder peritonitin tedavisinden sonra 48 saatten uzun devam eden ya da tekrarlayan peritonit tablosudur.^{50,51,58} Özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda görülür. Sıklıkla beslenme durumu kötü, immün sistemi zayıf, komorbid hastalıkları bulunan ve yaşlı hastalarda görülür.

Çoğunluğunda ateş ve lökositoz mevcuttur. % 30-40 Gibi bir kısmında peritonite ait fizik muayene bulguları mevcuttur. Bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda ve tedavi stratejisinde yararlıdır. İntraperitoneal multipl, yaygın ve lokalize olmayan sıvı koleksiyonları vardır. Etyolojisinde farklı olarak enterobacter, enterococcus, pseudomonas, acinetobacter, citrobacter ve mantar türleri olan nazokomiyal mikroorganizmalar rol oynar.⁶¹ Tedavisi infeksiyon kaynak kontrolünün sağlanması, doğru antibiyoterapi ve destek tedavi ile sağlanır.

2.3.4. Deneysel Peritonit Modelleri

Deneysel peritonit modelleri tüm koşullar uygun olmasına rağmen % 100 insanlardaki peritonit koşullarını karşılamaz. Peritonitin etkisini ve tedavisini araştırmak için deneysel peritonit modelleri gereklidir. Deneysel peritonit modelleri için literatürde birçok yöntem tarif edilmiştir. İntraperitoneal lipopolisakkarit verilmesi, intraperitoneal olarak bakterilerin kontamine edilmesi, çekum bağlanması ve perfore edilmesi, deney hayvanının gaitasıyla intraperitoneal kontamine edilmesi, insan dışkısını intraperitoneal enjekte edilmesi, antiseptik el dezenfektanı⁶² kullanılan yöntemlerdir.

Çalışmamızda; peritonit yapan etken maddenin kolay ve ucuz yoldan bulunması, uygulamasının kolay olması, laparotomi gibi bir mortaliteye deney hayvanının maruz

bırakılmaması gibi avantajları nedeniyle deney hayvanının gaitasının intraperitoneal enjekte edilmesi yöntemi tercih edilmiştir. Yöntemin dezavantajı ise mortalite oranının yüksek olmasıdır.

2.3.5. Deneysel Peritonit Modellerinde Tedavi Amacıyla Kullanılan Ajanlar

Peritonitte bilinen tedavi yöntemi drenaj sağlanıp uygun antibiyoterapinin uygulanmasıdır. Literatürde kanıtlanmış tedavi yöntemi dışında deneysel peritonit modellerinde birçok ajan denenmiştir.

Yapılan bir çalışmada deneysel peritonit yapıldıktan sonra doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotiklerin etkisi araştırılmıştır. Antibiyotik, doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotiklerin birlikte kullanımı bir seviyeye kadar apse oluşumunu önlemiş, doku plazminojen aktivatörleri ve probiyotikler inflamatuvar yanıtı çok etkilemediği ama apse oluşumunu bir miktar azalttığı gösterilmiştir.⁶³

Etanercept'in peritonit üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada deneysel peritonit modeli olan hayvanlarda sadece antibiyotik verilmesine göre antibiyotik + intraperitoneal etanercept uygulanmasının daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bunun doğrultusunda Etanercept'in inflamasyonu baskılayıp sepsise gidişi azaltacağı düşünülmektedir.⁶⁴

Ratlarda Klebsiella Pneumonia ile oluşturulan peritonit modeline intraperitoneal kolistin ve fosfomisin'in etkisi araştırılmıştır. Kolistin tedavisi etkili bulunurken, fosfomisin tedavisinin kolistin kadar etkili olmadığı görülmüştür.⁶⁵

Deneysel peritonit oluşturulan ratlara intraperitoneal olarak lökositten zengin platelet zengin plazma (LR-PRP) uygulaması araştırılmış, deney grupları ile kontrol grubu karşılaştırılmasında bakteriyel translokasyonu karaciğer doku kültüründe, kan kültüründe ve mezenterik lenf nodu doku kültüründe anlamlı ölçüde baskıladığı gösterilmiştir.⁶⁶

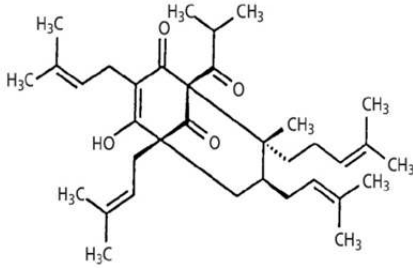
Intraperitoneal hipokloröz asit (HOCl) etkisi araştırılmış, deneysel peritonit modelinde HOCl'nin inflamasyonu baskılamadan bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir.⁶⁷

Deneysel peritonit modellerinde intraperitoneal hiperbarik oksijenin (HPO) etkisi araştırılmış, sadece HPO tedavisi uygulanan gruplarda mortaliteyi değiştirmediği ama

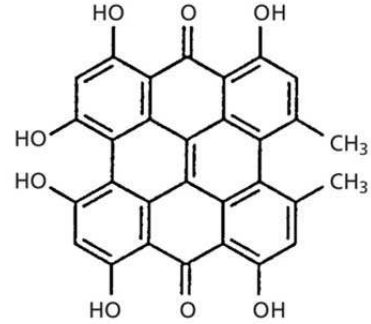
antibiyotikle birlikte HPO tedavisi uygulanan grubun sadece antibiyotik uygulanan gruba oranla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.⁶⁸

2.3.5.1. Kantaron Yağı Hakkında Bilgiler

Hypericum Perforatum ya da St. John' Wort Oil olarak da bilinen sarı Kantaron Yağı Antartika hariç her kıtada ot, ağaç ve çalı şeklinde olmak üzere 469 türü bulunmaktadır. Araştırmalarda 36 tür taksonomik sınıf tanımlanmıştır. Sıcaklığın, kuraklığın ve tuz oranının fazla olmadığı ılıman, tropikal bölgelerin rakımları yüksek dağlarında çeşitli yaşam alanlarında bulunurlar. *Hypericum Perforatum* L. bilinen en iyi türü olup süs bitkisi olarak veya geleneksel tıpta kullanıldığı bilinmektedir.⁶⁹ İçeriğinde bulunan hiperforin ve hiperisin başlıca aktif maddeleridir, ayrıca tanenler ve flavonoidler de diğer aktif bileşenleridir.⁷⁰ Çevre etkenleri olan ışık, oksijen oranı ve sıcaklığa duyarlı olan hiperforin, tautomer denilen birbirileri arasında dönüşüm yapıp denge halinde iç içe geçmiş bileşikler karışımlarından oluşur.⁷¹



Şekil 5. Hiperforinin kimyasal yapısı⁷⁰



Şekil 6. Hiperisinin kimyasal yapısı⁷⁰

Sarı kantaron hypericaceae familyasına aittir. Sarı kantaron, kılıç otu, mayasıl otu, yara otu, binbir dilek otu, kan otu ve yara otu gibi birçok isim verilen sarı bir bitkidir.⁵ Yara iyileşmesi üzerine etkisi bilinen kantaron bitkisini eski Yunan'da ve antik çağlarda yaraların iyileştirilmesinde tedavi amacıyla kullanılırdı.^{5,72} Sarı kantaron yanık ve yara iyileşmesi dışında birçok hastalığın oluşumunu engellemekte ve tedavi etmekte etkili olduğu gösterilmiştir.^{73,74} Yara, yanık tedavisi ve anti-inflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir.^{5,6,72,75} Sarı kantaronun çiçek açan kısmı, infüzyon ya da detoksikasyon ile hazırlanıp tonik olarak ciltte, yağ infüzyonu şeklinde yara iyileşmesi

amacıyla kullanılır. Avrupa’da ve Amerika Birleşik Devletleri’nde çiçekli kısımları hafif ve orta şiddetteki depresyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir.⁶⁹

Sarı kantaron birçok biyoaktif bileşikten oluşur (Tablo 1). En aktif bileşiği floroglusinol türevi hiperforin ve naftodiantronlardan hiperisinidir. Sarı kantaronunda hiperforin % 2-4, hiperisin % 0,1-0,3 mevcuttur.^{76,77} Çiçeklerde ve taze yapraklarda %2-4 oranında bulunan hiperforinin antibakteriyel, antidepresan, anti-inflamatuar, antitümöral ve antioksidan etkisi mevcuttur.⁷⁸ Hiperisin kırmızıdır ve Kantaron Yağı’na renk verir.^{79,80} Kantaron bitkisinin kullanılması gereken bölümü etken maddelerinin %90’ını barındıran çiçeğidir.⁸¹

Tablo 1. Hypericum perforatum bileşenlerinin biyolojik aktiviteleri⁸²

BİLEŞENLER	ETKİLERİ
Amentoflavon	Anti-inflamatuar, antiulserojenik
Hiperforin	Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite, yara iyileşmesi, nörotransmitter inhibitörü, antidepresan etki, antikanserojenik etki, angiogenezis inhibisyonu ve antimalaryal etkili
Hiperisin	Antiviral, antidepresan ve antiinflamatuar etkili
3’,8’-biapigenin	Sedatif etkili
Proantosiyanidin	Antioksidan, antiviral, antimikrobiyal ve vazodilatör etkili
Psodohiperisin	Antiviral etkili
Kuersitrin	MAO inhibitörü
Ksanton	Antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, diüretik, MAO inhibitörü ve kardiyotonik etkili

Kantaron Yağı, 100 gram sarı kantaron çiçeği 250 ml zeytin yağı ile karıştırılıp, aralıklarla 15 gün güneşte bekletilerek elde edilir. Bir başka Kantaron Yağı elde etme yöntemi ise 100 gram sarı kantaron çiçeği, 1000 ml zeytinyağı ile karıştırılır, aralıklarla

çalkalanır ve 2 saat su banyosunda bekletilip süzülerek elde edilir.⁸³ Kantaron Yağı yanık ve yara iyileşmesinde kullanılabilir.

Kantaron çayı, 200 ml kaynatılmış suya bir tatlı kaşığı sarı kantaronun eklenip 3-4 dakika demlenmesi beklendikten sonra elde edilir.⁸⁴ Kantaron çayı, bağırsak hastalıkları ve mide spazmlarında yararlıdır.

Kantaron dekoksyonu, kurutulmuş sarı kantaronun su ile 10-15 dakika kaynatılıp süzülmesi ile yapılır. Kantaron ekstresi % 0,3 hiperisin kapsülü olarak T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nın müsaadesiyle satılır.⁸⁵

2.3.5.1.1. Kantaron Bitkisinin Tıbbi Etkileri

Kantaron bitkisinin antidepresan, antimikrobiyal, antiviral, anti-inflamatuar, yara iyileştirici ve kanser önleyici etkileri mevcuttur. Sarı kantaron bitkisi uzun zamandır antidepresan bitkisel tedavi amacıyla kullanılmaktadır.⁸⁶ Hiperforin, hiperisin ve quersitrin bileşenlerinin antidepresan etkisi olduğu düşünülmektedir.⁸⁷ Hiperforin bileşeni Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes ve Corynebakterium diphteriae mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkisini göstermesinde etkilidir. Esheria coli, enterococcus faecalis, Pseudomonas gibi gram negatiflere ve Candida albicansa etkinliği yoktur.⁷⁰

Flavonoid ve kateşin bileşenleri ile İnfluenza virüsüne antiviral etkilidir. Hiperisin ve psödohiperisin bileşenleri ile HSV-1, HSV-2, HIV-1 ve invitro kapsüllenmiş virüslere karşı antiviral etki gösterir. Ayrıca hiperisin bileşeni ile Mürin Sitomegalovirüs ve Sindbis virüsüne antiviral etki eder. Hiperisin antiviral etkisini foto aktifleştirme olayı ile yapar.⁷⁰

Kantaron bitkisinin bakteriyel enfeksiyonlar, yanık ve ülser tedavisinde kullanıldığı resmi monograflarda bildirilmektedir.^{88,89} Türk tıbbında ülser ve idrar yolu enfeksiyonları tedavisinde kullanılmaktadır.⁹⁰ Kantaron Yağı yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Balkolik olan bitki özünün yara ve ülser iyileştirme etkisi mevcuttur. Yapılan bir araştırmada fibroblast aktivitesinde artış kollajen oluşumunda artış sağlayarak yara iyileştirici etki gösterdiği belirlenmiştir.^{91,92} Amentoflavon ve quersistin ile hiperforin ve hiperisin bileşenleri anti-inflamatuar etkiye sahiptir.⁹³ Yağlı maserat şekli ile anti-inflamatuar ve yara iyileşmesinde kullanılır ve bu etkisini hiperisin, hiperosid, rutin, zokersitrin ve epikateşin ile yapar.⁹⁴

Kanser hücreleri üzerinde apopitozis ile etki eder, bu etkisini hiperforin ve hiperisin bileşenleri ile sağlar.^{95,96} Bir araştırmada hiperisin, hiperforin ve quersitrin bileşenlerinin sitotoksik etkiyle kanser hücrelerini yok ettiği ve metanol ekstraktının da serotonin re-uptake inhibitörü etkisi ile kanser hücrelerinin büyümesini engellediği gösterilmiştir.^{97,98}

2.4. İnflamatuvar Yanıtta Sitokinlerin Etkisi

Vücutta ortaya çıkan travma ve hastalıklara vücudun savunma mekanizması olarak vermiş olduğu cevaplar sirkülasyonu inflamatuvar yanıtı meydana getirir. Bu savunma mekanizması meydana gelirken hasarlı doku ile birlikte sağlıklı doku da inflamatuvar yanıtta etkilenebilir. Sağlıklı dokuları da etkisi altına alan inflamatuvar yanıt özünde birçok immün olayı ve hastalığın patogenezi oluşturur.⁹⁹

Hümmoral immün mediyatörlerin önemli bir kısmını sitokinler meydana getirir. Glikoprotein yapısındaki sitokinler inflamasyon esnasında hücrelerin fonksiyonunu değiştirirler. Sitokinler inflamasyon olduğu zaman normalden fazla ortaya çıkarlar.⁹⁹

Tablo 2. Sitokinler¹⁰⁰

SİTOKİN	KAYNAK	YORUM
TNF	• Makrofaj/Monosit • Kupffer hücreleri • Nötrofiller • NK hücreler • Astrositler • Endotel hücreler • T Lenfositler • Adrenal kortikal hücreler • Adipositler • Keratinositler • Osteoblastlar • Mast hücreleri • Dendritik hücreler	Yaralanma sonrası en erken cevap verenler arasındadır. Yarı ömür <20 dk. TNF reseptör 1 ve 2'yi aktive eder. Belirgin şok ve katabolizmayı uyarır.

Tablo-2 devamı

IL-1	• Makrofajlar/Monositler • B ve T Lenfositler • NK hücreler • Endotel hücreleri • Epitel hücreleri • Keratinositler • Fibroblastlar • Osteoblastlar • Dendritik hücreler • Astrositler • Adrenal kortikal hücreler • Megakaryositler • Trombositler • Nötrofiller • Nöronal hücreler	İki form IL-1 α ve IL-1 β vardır. TNF ile benzer fizyolojik etkiler. Anterior hipotalamusta prostaglandin aktivitesiyle ateşi uyarır. Hipofizden β –endorphin salınımını destekler. Yarı ömrü <6 dk.
IL-2	• T Lenfositler	Lenfositler proliferasyonunu, immünglobulin üretimini, bağırsak duvar bütünlüğünü destekler. Yarı ömrü <10 dk. Major kan kaybı sonrası immün yetmezliğe sebep olan azaltılmış üretim; lenfosit apoptozunu düzenler.
IL-3	• T Lenfositler • Makrofajlar • Eozinofiller • Mast hücreleri	
IL-4	• T lenfositler • Mast hücreleri • Bazofiller • Makrofajlar • B Lenfositler • Eozinofiller • Stromal hücreler	B Lenfositlerin alerjik ve antihelminthik cevap mediatörü olan IgG4 ve IgE üretimini uyarır. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 üretimini azaltır.
IL-5	• T Lenfositler • Eozinofiller • Mast hücreleri • Bazofiller	Eozinofil proliferasyonu ve havayolu inflamasyonunu destekler.

Tablo-2 devamı

IL-6	• Makrofajlar • B Lenfositler • Nötrofiller • Bazofiller • Mast hücreleri • Fibroblastlar • Endotel hücreleri • Astrositler • Sinoviyal hücreler • Adipositler • Osteoblastlar • Megakaryositler • Kromaffin hücreleri • Keratinositler	Aslında tüm immünölojik hücreler tarafından üretilir; uzun yarı ömür; dolaşımdaki düzeyi yaralanmanın şiddetiyle orantılıdır. Aktif nötrofil sağ kalımını uzatır.
IL-8	• Makrofajlar/Monositler • T Lenfositler • Bazofiller • Mast hücreleri • Epitel hücreleri • Trombositler	Nötrofil, bazofil, eozinofil ve lenfositler için kemoatraktandır.
IL-10	• T Lenfositler • B Lenfositler • Makrofajlar • Bazofiller • Mast hücreleri • Keratinositler	Önemli anti-inflamatuvar sitokindir. Hayvan sepsis ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) modellerinde mortaliteyi azaltır.
IL-12	• Makrofajlar/Monositler • Nötrofiller • Keratinositler • Dendritik hücreler • B Lenfositler	Th-1 in farklılaşmasını destekler. IL-2 ile sinerjist etkinlik.
IL-13	• T Lenfositler	B Lenfosit işlevini destekler. IL-4'e yapısal olarak benzer. Nitrik oksit ve endotel aktivasyonunu inhibe eder.

Tablo-2 devamı

IL-15	• Makrofajlar/Monositler • Epitel hücreleri	Anti-inflamatuvar etkili. Lenfosit aktivasyonunu uyarır. Mantar infeksiyonlarında nötrofil fagositozunu uyarır.
IL-18	• Makrofajlar • Kupffer hücreleri • Keratinositler • Adrenal kortikal hücreler • Osteoblastlar	İşlev bakımından IL-12'ye benzer. Özellikle gram pozitif infeksiyonlar olmak üzere sepsiste artar. Kardiyak ölümlerde yüksek seviyelerde bulunur.
IFN- γ	• T Lenfositler • NK Hücreler • Makrofajlar	IL-12 ve IL-18'in işlevine aracılık eder. Günler süren yarı ömre sahiptir. Yaralanmadan 5-7 gün sonra yarada bulunur. ARDS'yi destekler.
GM-CSF	• T Lenfositler • Fibroblastlar • Endotel hücreleri • Stromal hücreler	Lökosit aktivasyon yoluyla yara iyileşmesini ve inflamasyonu destekler.
IL-21	• T Lenfositler	Tercihen Th-2 hücreleri tarafından salgılanır. Yapısal olarak IL-2 ve IL-15'e benzer. NK hücreleri, B ve T lenfositleri aktive eder. Adaptif immüniteyi etkiler.
HMGB-1	• Monositler/Lenfositler	High mobility group box kromozomal protein; DNA transkripsiyon faktörü; geç (downstream) inflamasyon mediatörü (ARDS, bağırsak duvarı bozulması); "hastalık davranışını" uyarır.

2.4.1. İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1 protein ailesi 11 üye içerir. Epitel ve endotel olmak üzere çeşitli sağlıklı hücrelerde yapısal olarak salınır ve depolanır, salınımı proinflamatuvar veya strese bağlı yanıt olarak artar.¹⁰¹

IL-1'in hem öncüsü hem de olgun formları, IL-6 ve TNF salınımını tetikleme ve yetenekleri ile ölçülen hemen hemen aynı biyolojik aktivitelere sahiptir. IL-1

kemokinler ve eakinozoidler gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini destekleyen bir hasar ilişkili moleküler paternler (damage-associated molecular pattern=DAMP) olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır.¹⁰² IL-1'in varlığı hedef hücrelerde nötrofil ömrünü uzatır.^{103,104} IL-1 ekspresyonu ve sentezi sıkı bir şekilde düzenlenmiş ve monositler, doku makrofajları ve dendritik hücreler gibi aktif hücrelerle sınırlı olan, çok işlevli bir proinflamatuvar sitokindir.¹⁰⁴

2.4.2. İnterlökin-6 (IL-6)

Yanık veya travma sonrasında, hasar görmüş veya ölen hücrelerden gelen DAMP'lar, toll like reseptörlerin (TLR) konakçı savunmasında merkezi bir rol oynayan proinflamatuvar sitokin olan IL-6 üretilmesine neden olur.¹⁰⁵ Dolaşımdaki IL-6 yaralanmadan 60 dakika sonra tespit edilir.¹⁰⁵ Ortalama 4-6 Saat arasında pik seviyesine ulaşır.¹⁰⁵ 10 Gün kadar yüksek seviyede kalabilir.¹⁰⁵ Ayrıca plazma IL-6 düzeyi yaralanma derecesiyle orantılıdır.¹⁰⁵ IL-6 ayrıca lokal inflamatuvar yanıtla ilişkili olan anjiyogenezi ve vasküler geçirgenliği artırır.¹⁰⁵

Yüksek plazma IL-6 seviyeleri, intraabdominal sepsiste mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca, IL-6 konsantrasyonlarının uzun süreli (>3 gün) yükselmesinin ağır travma sonrası komplikasyonların ve mortalitenin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁷ Yapılan çalışmada travma sonrasında ilk 24 saatte IL-6 konsantrasyonunun, çoklu organ yetmezliğinin gelişimi ve mortalite için prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸

2.4.3. Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α)

TNF- α , travma ve enfeksiyon gibi stres faktörlerine yanıt olarak hızla harekete geçirilen güçlü bir inflamatuvar mediatördür.¹⁰² Makrofajlar, dendritik hücreler ve T Lenfositleri gibi immün hücreleri tarafından birincil olarak sentezlenir.¹⁰²

Travma sonrasında salınan ilk sitokinlerden birisidir.¹⁰² TNF birçok metabolik ve immünmodilatör aktivite ortaya çıkarır.¹⁰² Artan katabolizma, insülin direnci ve aminoasitlerin yakıt substratları olarak hepatik dolaşıma yeniden dağıtılması yoluyla kas yıkımını ve kaşeksiyi uyarır.¹⁰² TNF ayrıca pıhtılaşma aktivasyonuna, hücre migrasyonuna ve makrofaj fagositozuna aracılık eder, prostaglandin E2, trombosit aktive edicci faktör, glukokortikoidler ve eikozanoidler gibi adezyon moleküllerinin

ekspresyonunu artırır.¹⁰² TNF- α , endotel hücre geçirgenliğini artırır ve çeşitli sitokinlerin salınmasını indüklemek için makrofajları, NK hücrelerini ve lenfositleri aktive eder.¹⁰² TNF- α , travmaya bağlı inflamasyonda açıkça rol oynarken, raporlar, travma sonrası TNF konsantrasyonlarının çoklu organ disfonksiyon sendromunun gelişimi ile ilişkili olup olmadığı konusunda tartışmalıdır.¹⁰⁹

2.5. Peritonit Tablosunda İncelenen Hematolojik Parametreler

2.5.1. C- Reaktif Protein (CRP)

CRP bir akut faz proteinidir. CRP, karaciğer tarafından salınan ve enfeksiyon, bağ doku hastalıkları, maligniteler ve otoimmün durumlar dahil olmak üzere çok çeşitli klinik durumlarda yükselebilen bir kemokindir.¹¹⁰ CRP, sistemik inflamatar yanıt sırasında IL-6'ya yanıt olarak salınan hepatik kökenli bir akut faz reaktandır.¹¹¹

2.5.2. Prokalsitonin

Tiroid hormonu olan kalsitoninin bir öncüsü olan prokalsitonin, ilk olarak yaklaşık 25 yıl önce insanlarda enfeksiyonla ilişkili 116 amino asitten oluşan bir protein olarak tanımlanmıştır.¹¹²

Bakteriyel enfeksiyonların belirteci olarak yaygın kullanılmasının yanında; yanıklar¹¹², ameliyat sonrası durum¹¹³, akciğer ve gastrointestinal sistemin nöroendokrin tümörleri gibi çeşitli diğer non-enfeksiyöz durumlarda da yükseldiği belirtilmiştir.^{114, 115}

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyon durumunda TNF- α 'ya yanıt olarak vücuttaki hemen hemen tüm parankimal dokulardan salgılanır ve bakteriyel enfeksiyondan sonraki 4 saat içinde yükselmeye başlar.^{111,116} 25-30 Saatlik bir yarı ömrü mevcuttur ve sağlıklı bireylerde saptanamaz.¹¹⁰

2.5.3. Lökosit (WBC)

Lökosit sağlıklı bireylerde 4000-10000/ μ L'dir. Enfeksiyon, hematolojik hastalıklar, kemoterapi, bazı kimyasallar, bazı ilaçlar ve malignite gibi durumlarda bu değer normal aralığın dışına çıkmaktadır. İnfektif durumlar için 4000/ μ L'nin altı ve 10000/ μ L'nin üstü durumu Enfeksiyonun ciddiyeti ile orantılıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ÇÜSABİDAM) etik kurul izni alınıp yapılmıştır. TTU-2021-14212 protokol numaralı projemiz Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.09.2021 tarih ve iki numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Deney aşamasında ÇÜSABİDAM Biriminden ortalama 240 ile 300 gram ağırlığında 42 adet Western Albino türü rat kullanıldı. Deney boyunca ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde organize edildi. Ratlar 6'şarlı gruplar halinde kafeslere yerleştirildi. Ortalama 21°C oda sıcaklığında muhafaza edildiler. Deney müddetince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendiler.

3.1. Peritonit Oluşturulması

Deneysel peritonit oluşturmak için ratlardan elde edilen gaita 0,5 cc/kg olacak şekilde serum fizyolojik ile dilue edildi. Daha sonra pamuğa damlatılmış sevofluran ile ratlar sedatize edildi. 16 Gauge (G) iğnesi ile 1 cc gaita çözeltisi sedatize ratların sağ alt kadrından periton geçilerek batin içine enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında batin içine bulaşın sağlanması için batına iki parmakla nazıkçe masaj yapıldı. Sonrasında daha önce gruplandırılmış kafeslerine grubuna uygun şekilde yerleştirildi.

3.2. Gruplar

Ratlar 6'şardan oluşmak üzere 7 deney grubuna ayrıldı (Tablo 3).

1. Grup (Kontrol Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. İntraperitoneal herhangi bir müdahale edilmeden 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

2. Grup (Peritonit Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. Peritonit etkeni olan gaita çözeltisi 0,5cc/kg olacak şekilde sağ alt kadranda 16 G intraket ile intraperitoneal 1 cc enjekte edildi. 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

3. Grup (Peritonit + Serum Fizyolojik Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. Peritonit etkeni olan gaita

çözeltisi 0,5cc/kg derişiminde olacak şekilde sıfırıcı gün sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal 1 cc enjekte edildi. İkinci gün 1 cc SF sağ alt kadrandan 22 G intraket ile intraperitoneal enjekte edildi. Toplam 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

4. Grup (Peritonit + Kantaron Yağı Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. Peritonit etkeni olan gaita çözeltisi 0,5cc/kg derişiminde olacak şekilde sıfırncı gün sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal olacak şekilde 1 cc enjekte edildi. İkinci gün 22 G intraket ile intraperitoneal olacak şekilde 1 cc Kantaron Yağı sağ alt kadrandan intraperitoneal enjekte edildi. Toplam 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

5. Grup (Peritonit + Zeytinyağı Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. Peritonit etkeni olan gaita çözeltisi 0,5cc/kg derişiminde olacak şekilde sıfıncı gün sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal olacak şekilde 1 cc enjekte edildi. İkinci gün 22 G intraket ile intraperitoneal olacak şekilde 1 cc zeytinyağı sağ alt kadrandan intraperitoneal enjekte edildi. Toplam 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

6. Grup (Kantaron Yağı Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. İkinci gün 1 cc Kantaron Yağı 22 G intraket ile sağ alt kadrandan intraperitoneal enjekte edildi. Toplam 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

7. Grup (Zeytinyağı Grubu) (n=6): Ortalama ağırlıkları 240 ile 300 gram arasında olan 6 rat ayrı bir kafeste gruplandırıldı. İkinci gün 1 cc zeytinyağı 22 G intraket ile sağ alt kadrandan intraperitoneal enjekte edildi.. Toplam 5 gün standart beslenme ve yaşam koşullarında korundu.

Tablo 3. Deney grupları

	Gaita Çözeltisi	Serum	Kantarın	Zeytinyağı
		Fizyolojik (SF)	Yağı	
Grup 1 (n=6)	-	-	-	-
Grup 2 (n=6)	+	-	-	-
Grup 3 (n=6)	+	+	-	-
Grup 4 (n=6)	+	-	+	-
Grup 5 (n=6)	+	-	-	+
Grup 6 (n=6)	-	-	+	-
Grup 7 (n=6)	-	-	-	+

Deneye başlamadan önce tüm ratlar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi ve 6'şarlı ratlar halinde gruplara ayrıldı.

Kontrol grubu sıfırıncı gün ağırlıkları tartıldı ve kaydedildi. Daha sonra belirlenen kafese 6 rat yerleştirildi. 5 Gün boyunca ortalama 21°C sıcaklıkta korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmiş musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + Xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg dozuna uygun şekilde hazırlanıp intraperitoneal enjekte edilerek ratların anestezisi sağlandı (Şekil 7).



Şekil 7. Ketamine hidroklorid + xylazine hidroklorid ile ratların sedasyonu

Daha sonra median insizyon ile laparotomi ve sternotomisi yapıldı (Şekil 8).



Şekil 8. Ratların median insizyonu ile laparotomi yapılması.



Şekil 9. Ratlardan intrakardiyak kan alınması.

İntrakardiyak sağ atriumdan ortalama 5 cc kan alındı (Şekil 9). Alınan kanların 2 cc'si EDTA'lı tüplere (Şekil 10), 3 cc'si Sitrata'lı tüplere koyuldu (Şekil 11).



Şekil 10. Kanın EDTA'lı tüplere aktarılması.



Şekil 11. Kanın sitrata'lı tüplere aktarılması.

İntrakardiyak kan alımından sonra parietal periton örnekleme için parietal peritondan, visseral periton örnekleme için karaciğer visseral peritonundan periton örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri steril idrar kaplarına konulmuş % 10'luk formaldehit solüsyonları içinde tespit edildi. Doku ve kan örnekleri alımından sonra anestezi altındaki ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

Peritonit grubu sıfırıncı gün sevofluran (Sevorane % 100 inhalasyon çözeltisi) ile anestezisi sağlandı. (Şekil 12)



Şekil 12. Ratlarda sevofluran ile sedasyon sağlanması.



Şekil 13. Ratların tartılması

Daha sonra ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi (Şekil 13).

Ratlardan elde edilen gaita SF ile sulandırılıp 0,5 cc/kg olacak şekilde gaita çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti 1 cc sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal enjekte edildi (Şekil 14).



Şekil 14. Ratlara intraperitoneal gaita enjekte edilmesi

Enjeksiyon sonrası batına iki parmakla masaj yapılarak peritonit etkeni çözeltinin intraperitoneal boşluğa yayılması sağlandı. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 5 Gün ortalama 21 °C oda sıcaklığında korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmiş musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Peritonit + SF grubu; sıfırncı gün sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon çözeltisi) ile anestezisi sağlandı. Daha sonra ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Ratlardan elde edilen gaita SF ile sulandırılıp 0,5 cc/kg olacak şekilde gaita çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti 1 cc sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası batına iki parmakla masaj yapılarak peritonit etkeni çözeltinin intraperitoneal boşluğa yayılması sağlandı. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 2. Gün ratlar sevofluran (Sevorane % 100 inhalasyon çözeltisi) ile tekrardan anestezisi sağlandı. Sağ alt kadrandan 22 G intraket ile 1 cc SF intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında iki parmakla batına hafif masaj yapıldı, SF'in tüm batına yayılması sağlandı. İşlem sonrasında ratlar tekrar kendi gruplarının olduğu kafeslere yerleştirildi. 5 Gün ortalama 21° C oda sıcaklığında korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmiş musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Peritonit + Kantaron Yağı grubu; sıfırncı gün sevofluran (Sevorane % 100 inhalasyon çözeltisi) ile anestezisi sağlandı. Daha sonra ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Ratlardan elde edilen gaita SF ile sulandırılıp 0,5 cc/kg olacak şekilde gaita çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti 1 cc sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası batına iki parmakla masaj yapılarak peritonit etkeni çözeltinin intraperitoneal boşluğa yayılması sağlandı. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 2. Gün ratlar sevofluran (Sevorane % 100 inhalasyon çözeltisi) ile tekrardan anestezisi sağlandı. Sağ alt kadrandan 22 G intraket ile 1 cc Kantaron Yağı intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında iki parmakla batına hafif masaj yapıldı, Kantaron Yağı'nın tüm batına yayılması sağlandı. İşlem sonrasında ratlar kendilerine ait gruplandırılmış kafeslere yerleştirildi. 5 Gün ortalama 21 °C oda sıcaklığında korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmiş musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Peritonit + zeytinyağı grubu; sıfırncı gün sevofluran (Sevorane % 100 inhalasyon    eltisi) ile anestezisi sağlandı. Daha sonra ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Ratlardan elde edilen gaita SF ile sulandırılıp 0,5cc/kg olacak şekilde gaita    eltisi hazırlandı. Hazırlanan    elti 1 cc sağ alt kadrandan 16 G intraket ile intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası batına iki parmakla masaj yapılarak peritonit etkeni    eltinin intraperitoneal boşluğa yayılması sağlandı. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 2. Gün ratlar sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon    eltisi) ile tekrardan anestezisi sağlandı. Sağ alt kadrandan 22 G intraket ile 1 cc zeytinyağı intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında iki parmakla batına masaj yapıldı, zeytinyağının tüm batına yayılması sağlandı. İşlem sonrasında ratlar kendilerine ait gruplandırılmış kafeslere yerleştirildi. 5 Gün ortalama 21  C oda sıcaklığında korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmı  musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Kantaron Yağı grubu; sıfırncı gün sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon    eltisi) ile anestezisi sağlandı. Daha sonra ratlar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 2. Gün ratlar sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon    eltisi) ile tekrardan anestezisi sağlandı. Sağ alt kadrandan 22 G intraket ile 1 cc Kantaron Yağı intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında iki parmakla batına masaj yapıldı, Kantaron Yağı'nın tüm batına yayılması sağlandı. İşlem sonrasında ratlar kendilerine ait gruplandırılmış kafeslere yerleştirildi. Ortalama 21  C oda sıcaklığında 5 gün korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmı  musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günün sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Zeytinyağı grubu; sıfırncı gün sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon    eltisi) ile anestezisi sağlandı. Daha sonra ratlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. İşlem sonrası ratlar daha önce ayrılmış olan gruplara ait kafeslerine konuldu. 2. Gün ratlar sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon    eltisi) ile tekrardan anestezisi sağlandı. Sağ alt kadrandan 22 G intraket ile 1 cc zeytinyağı intraperitoneal enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında iki parmakla batına masaj yapıldı, zeytinyağının tüm batına yayılması sağlandı. İşlem sonrasında ratlar kendilerine ait gruplandırılmış kafeslere yerleştirildi. Ortalama 21  C oda sıcaklığında 5 gün korundu. Standart pelet yem ve dinlendirilmı 

musluk suyu ile 5 gün boyunca beslendi. 5. Günü sonunda ratlar tekrar tartıldı, ağırlıkları kaydedildi.

Tüm grupların; ağırlıkları 5. Günü sonunda tartılarak, kaydedilen ratların Ketamine hidroklorid (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda + xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg dozuna uygun şekilde hazırlanıp intraperitoneal enjekte edilerek anestezileri sağlandı. Daha sonra median insizyonla laparotomi ve sternotomileri yapıldı. İntrakardiyak sağ atriumlarından 5 cc kan alındı. Alınan kanların 2 cc'si EDTA'lı tüplere, 3 cc'si Sitrat'lı tüplere koyuldu. İntrakardiyak kan alımından sonra parietal periton örnekleme için parietal peritondan, visseral periton örnekleme için karaciğer visseral peritonundan periton örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri steril idrar kaplarına konulmuş % 10'luk formaldehit solüsyonları içinde tespit edildi. Doku ve kan örnekleri alımından sonra anestezi altındaki ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler.

3.3. Parietal ve Visseral Peritonun Histopatolojik Değerlendirilmesi

Makroskopik ve histopatolojik değerlendirme Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Karaciğerden alınan visseral periton ve parietal peritondan alınan, %10'luk formaldehit solüsyonuna konulan doku örnekleri 0,5 cm'lik (santimetre) parçalara ayrıldı. Patolojik inceleme için parafin bloklara yerleştirildi. Parafin bloklar 5 mikron kalınlığında kesitlere ayrıldı ve hemotoksilen-eozin ile boyandı. Örnekleri, hangi gruba ait olduğunu bilmeyen uzman patolog tarafından Olympus CX41 ışık mikroskobu ile değerlendirdi.

Peritonit patolojik skorlaması için dokuda inflamasyon, fibrozis, damar çoğalması ve doku kalınlığına bakıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Doku inflamasyon, fibrozis ve damar çoğalması skorlaması.

	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
İnflamasyon	0	1	2	3
Fibrozis	0	1	2	3
Damar	0	1	2	3
Çoğalması				

İnflamasyon için 0: normal doku, 1: hafif İnflamasyon, 2: orta şiddette inflamasyon ve 3: şiddetli inflamasyon olarak belirlendi.

Fibrozis için 0: normal doku, 1: hafif fibrozis, 2: orta şiddette fibrozis ve 3: şiddetli fibrozis olarak belirlendi.

Damar çoğalması için 0: normal doku, 1: hafif damar artışı, 2: orta şiddette damar artışı ve 3: şiddetli damar artışı olarak belirlendi.

Doku kalınlığı Olympus CX41 ışık mikroskobu ile mikrometre olarak ölçüldü.

3.4. Kronik Aktivite İncelemesi

Ratların araştırma süresince kronik aktivite incelemesi ağırlık kayıplarına göre belirlendi.

3.4.1. Ratların Ağırlık Kayıplarına Bakılması

Ratlar işlem öncesi sıfırinci gün hassas tartı ile tartıldı ve ağırlıkları kayıt altına alındı. 5. Gün laparotomi ve sternotomi öncesinde hassas tartı ile tekrardan tartıldı, ağırlıkları kayıt altına alındı.

3.5. Biyokimyasal İnceleme

Araştırma aşamasında ratlardan intrakardiyak elde edilen kanlar EDTA'lı ve Sitrat'lı tüplere koyuldu. Alınan kan örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'na götürüldü. Sitrat'lı tüplerdeki kanlar 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısmı eppendorf tüplerinde muhafaza edildi.

3.5.1. Elisa Deneyleri

ELISA testleri MEF-TEK Medikal Firması'ndan temin edilen Human marka Combiwash model enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yıkayıcı ve Awareness marka Chromate 4300 ELISA 96 mikropate okuyucu ile yapıldı.

3.5.1.1. IL-1 Düzeyi Ölçümü

IL-1 düzeyi ölçümünde Sun-red (katalog no: 201-12-0078) markalı kit kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı: 5 tane deney tüpü 1 den 5'e kadar numaralandırıldı. Numaralandırılmış tüplere 120 µl standart dilüsyon konuldu. Stok standarttan 120 µl alınarak 5. deney tüpüne eklendi, vortekslendi. Daha sonra 5. deney tüpünden 120 µl alındı, 4. deney tüpüne eklendi. Bu şekilde 1. deney tüpüne kadar seri dilüsyonlar gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu plate in ilk kuyucuğu kör kabul edildi. Sonraki 5 kuyucuk seyreltikten derişige doğru 50 µl standartlar eklendi. Daha sonraki kuyucuklara çalışmak istediğimiz serum örneklerinden 40 µl eklendi. 10 µl biotin-(IL-1) antibody(Ab) sadece örneklere eklendi. Kör hariç standart ve örneklere 50 µl HRP-konjugat IL-1 reagent eklendi. 1 Saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı, 350 µl'de 4 kez plate yıkama çözeltisi ile yıkandı. Sırasıyla 50 µl Kromojen solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solusyon B kör, standart ve örneklere eklendi, 10 dk 37°C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı, mavi renk gözlemlendi. Sonrasında 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk dönüşümleri izlendi, 450 nm'de plate okuyucuda absorbans değerleri ve konsantrasyonu ng/L olarak ifade edildi.

3.5.1.2. IL- 6 Düzeyi Ölçümü

IL-6 düzeyi ölçümünde Sun-red (katalog no: 201-12-0091) markalı kit kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı: 5 tane deney tüpü 1 den 5'e kadar numaralandırıldı. Numaralandırılmış tüplere 120 µl standart dilüsyon konuldu. Stok standarttan 120 µl alınarak 5. deney tüpüne eklendi ve vortekslendi. Daha sonra 5. deney tüpünden 120 µl alındı, 4. deney tüpüne eklendi. Bu şekilde 1. deney tüpüne kadar seri dilüsyonlar gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu plate in ilk kuyucuğu kör kabul edildi daha sonraki 5 kuyucuk seyreltikten derişige doğru 50 µl standartlar eklendi. Daha sonraki kuyucuklara çalışmak istediğimiz serum örneklerinden 40 µl eklendi. 10 µl biotin-(IL-6) antibody(Ab) sadece örneklere eklendi. Kör hariç standart ve örneklere 50 µl HRP-konjugat IL-6 reagent eklendi. 1 Saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. 350 µl'de 4 kez plate yıkama çözeltisiyle yıkandı. Sırasıyla 50 µl Kromojen solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solusyon B kör, standart ve örneklere eklendi. 10 dk 37°C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı, mavi renk gözlemlendi. Sonrasında 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk dönüşümleri izlendi. 450 nm'de plate okuyucuda absorbans değerleri ve konsantrasyonu ng/L olarak ifade edildi.

3.5.1.3. TNF- α Düzeyi Ölçümü

TNF- α düzeyi ölçümünde Sun-red (katalog no: 201-11-0765) markalı kit kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı: 5 tane deney tüpü 1 den 5'e kadar numaralandırıldı. Numaralandırılmış tüplere 120 μ l standart dilüsyon konuldu. Stok standarttan 120 μ l alınarak 5. deney tüpüne eklendi, vortekslendi. Daha sonra 5. deney tüpünden 120 μ l alındı, 4. deney tüpüne eklendi. Bu şekilde 1. deney tüpüne kadar seri dilüsyonlar gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu plate' in ilk kuyucuğu kör kabul edildi daha sonraki 5 kuyucuk seyreltikten derişige doğru 50 μ l standartlar eklendi. Daha sonraki kuyucuklara çalışmak istediğimiz serum örneklerinden 40 μ l eklendi. 10 μ l biotin- (TNF- α) antibody(Ab) sadece örneklerle eklendi. Kör hariç standart ve örneklerle 50 μ l HRP-konjugat TNF- α reagent eklendi. 1 Saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. 350 μ l'de 4 kez plate yıkama çözeltisi ile yıkandı. Sırasıyla 50 μ l Kromojen Solüsyon A ve 50 μ l Kromojen Solüsyon B kör, standart ve örneklerle eklendi. 10 dk 37°C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı, mavi renk gözlemlendi. Sonrasında 50 μ l stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk dönüşümleri izlendi. 450 nm'de plate okuyucuda absorbans değerleri ve konsantrasyonu ng/L olarak ifade edildi.

3.5.1.4. CRP Düzeyi Ölçümü

CRP düzeyi ölçümünde Sun-red (katalog no: 201-12-1806) markalı kit kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı: 5 tane deney tüpü 1 den 5'e kadar numaralandırıldı. Numaralandırılmış tüplere 120 μ l standart dilüsyon konuldu. Stok standarttan 120 μ l alınarak 5. deney tüpüne eklendi, vortekslendi. Daha sonra 5. deney tüpünden 120 μ l alındı, 4. deney tüpüne eklendi. Bu şekilde 1. deney tüpüne kadar seri dilüsyonlar gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu plate in ilk kuyucuğu kör kabul edildi, sonraki 5 kuyucuk seyreltikten derişige doğru 50 μ l standartlar eklendi. Daha sonraki kuyucuklara çalışmak istediğimiz serum örneklerinden 40 μ l eklendi. 10 μ l biotin- (CRP) antibody(Ab) sadece örneklerle eklendi. Kör hariç standart ve örneklerle 50 μ l HRP-konjugat CRP reagent eklendi. 1 Saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. 350 μ l'de 4 kez plate yıkama çözeltisiyle yıkandı. Sırasıyla 50 μ l Kromojen solüsyon A ve 50 μ l Kromojen Solüsyon B kör, standart ve örneklerle eklendi. 10 dk 37°C'de karanlıkta

inkübasyona bırakıldı ve mavi renk gözlemlendi. Sonrasında 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk dönüşümleri izlendi. 450 nm’de plate okuyucuda absorbans değerleri ve konsantrasyonu ng/L olarak ifade edildi.

3.5.1.5. Prokalsitonin Düzeyi Ölçümü

Prokalsitonin düzeyi ölçümünde Sun-red (katalog no: 201-12-0978) markalı kit kullanılmıştır.

Deneyin Yapılışı: 5 tane deney tüpü 1 den 5’e kadar numaralandırıldı. Numaralandırılmış tüplere 120 µl standart dilüsyon konuldu. Stok standarttan 120 µl alınarak 5. deney tüpüne eklendi, vortekslendi. Daha sonra 5. deney tüpünden 120 µl alındı, 4. deney tüpüne eklendi. Bu şekilde 1. deney tüpüne kadar seri dilüsyonlar gerçekleştirildi. 96 Kuyucuklu plate in ilk kuyucuğu kör kabul edildi daha sonraki 5 kuyucuk seyreltikten derişige doğru 50 µl standartlar eklendi. Daha sonraki kuyucuklara çalışmak istediğimiz serum örneklerinden 40 µl eklendi. 10 µl biotin- (prokalsitonin) antibody(Ab) sadece örneklere eklendi. Kör hariç standart ve örneklere 50 µl HRP-konjugat prokalsitonin reagent eklendi. 1 Saat 37°C’de inkübasyona bırakıldı. 350 µl’de 4 kez plate yıkama çözeltisiyle yıkandı. Sırasıyla 50 µl Kromojen solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solusyon B kör, standart ve örneklere eklendi. 10 dk 37°C’de karanlıkta inkübasyona bırakıldı, mavi renk gözlemlendi. Sonrasında 50 µl stop solüsyonu tüm kuyucuklara eklenerek maviden sarıya renk dönüşümleri izlendi. 450 nm’de plate okuyucuda absorbans değerleri ve konsantrasyonu ng/L olarak ifade edildi.

3.5.2. Lökosit Aktivitesi Ölçümü

Lökosit ölçümünde Beckman Coulter DXH marka cihaz kullanılmıştır. Otoanalizör (coulter tekniği) tekniği kullanılarak lökosit ölçümü yapılmıştır. Lökosit sayımı için 10000/mikrolitre birimi kullanılmıştır.

W.H. Coulter (1956), Coulter İlkesini şu şekilde tanımlar. İletken bir sıvı (seyreltici) içinde asılı duran her hücre bir yalıtkan görevi görür. Her bir hücre açıklıktan geçerken, açıklığın her iki tarafındaki batık elektrotlar arasındaki elektrik yolunun direncini anlık olarak artırır. Bu, ölçülebilir bir elektronik darbeye neden olur. Sayma için, hücrelerin seyreltilmiş süspansiyonunu açıklıktan çekmek için kullanılan vakumun düzenlenmiş bir hacimde olması gerekir. Darbe sayısı parçacık sayısını

gösterirken, elektrik darbesinin boyutu hücre hacmi ile orantılıdır. DxH 800/DxH 600 CBC analizi, Coulter İlkesine dayanmaktadır. Tam kan sayımını beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve trombositler gibi üç ana hücresel bileşeni değerlendiren temel analitik testtir. Numune hazırlama ve veri toplama, DxH 800/DxH 600'deki SAM ve CBC modüllerinde gerçekleşir. Veri analizi, Sistem Yöneticisi tarafından gerçekleştirilir. Örnek hazırlama: Aspirasyon pompası 165 µL örneği etkinleştirir ve aspire eder. Prob numune tüpünden çıkarıldıktan sonra, aspirasyon pompasının ikinci bir çekişi, kanı BSV yolundan çekerek kan dedektörlerinde uygun bir aspirasyonu doğrular. Her döngüde BSV, numune ve DxH Diluent'in WBC ve RBC üçlü açıklık banyolarına iletilmesini yönlendirir. RBC seyreltici ve WBC seyreltici/Lyse dilüsyonları, kabarcıksız dağıtım ve karıştırma için altta bulunan ve eğimli bir yüzeye teğet olan banyodaki bir porttan girer. WBC banyosunda, ~6,0 mL DxH seyreltici ve ~28 µL numune, 1:251'lik bir son dilüsyon için ~1,08 mL DxH Hücre Lyse ile birleştirilir. RBC banyosunda ~10 mL DxH seyreltici ve ~1,6 µL numune 1:6250'lik nihai seyreltme için birleştirilir.

3.6. İstatiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni testi veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Ratların biyokimyasal ve patolojik doku örnekleri incelemelerinin istatistiksel olarak analiz edildi (Tablo 5 ve tablo 6).



Tablo 5. Klinik özelliklerin çalışma gruplarına göre dağılımı

	Kontrol (n=6)	Kantaron Yağı (n=6)	Zeytinyağı (n=6)	Peritonit (n=6)	Peritonit+SF (n=6)	Peritonit+Kantaron Yağı (n=6)	Peritonit+Zeytinyağı (n=6)	p
İşlem Öncesi Kilo	245,0±5,8 ^{¶,§} 243,0(240,0-256,0)	262,3±4,8 261,0(258,0-270,0)	248,7±10,6 252,0(230,0-258,0)	272,7±13,8 ^a 268,0(262,0-300,0)	246,3±12,2 242,0(238,0-270,0)	275,0±19,8 280,0(244,0-294,0)	262,0±11,5 258,0(252,0-280,0)	0,001 ^a
İşlem Sonrası Kilo	244,3±7,5 244,0(234,0-256,0)	255,7±5,4 254,0(252,0-266,0)	246,3±9,8 247,0(230,0-256,0)	248,3±20,1 245,0(222,0-284,0)	228,7±22,1 235,0(200,0-256,0)	261,3±21,1 270,0(232,0-284,0)	246,0±9,0 245,0(234,0-258,0)	0,107 ^a
Kilo (yüzde değişim)	-0,2±3,9 [¶] -1,6(-3,9-5,8)	-2,5±2,3 -2,3(-6,7-0,0)	-0,9±1,1 [¶] -0,8(-3,1-0,0)	-8,9±4,5 -8,6(-17,2--4,6)	-7,3±6,5 -4,2(-16,0--1,7)	-4,9±2,6 -5,3(-8,5--1,5)	-6,0±3,5 -6,0(-11,4--0,8)	0,002 ^a
CRP	5,6±0,7 ^{¶,□,§,¶} 5,7(4,4-6,3)	8,3±0,8 [§] 8,5(7,2-9,1)	7,7±0,3 [§] 7,7(7,4-8,2)	7,9±1,3 7,8(6,1-9,6)	6,9±0,8 6,9(5,7-7,9)	5,6±0,9 5,5(4,4-7,3)	7,2±0,7 7,3(6,1-7,9)	<0,001 ^b
Prokalsitonin	248±32,5 [¶] 256,3(194,2-283,8)	320,3±34,5 322,0(283,0-378,0)	339,8±34,9 [§] 342,5(299,0-398,0)	293,2±68,2 289,2(205,0-394,7)	275,3±31,4 271,5(242,0-334,0)	253,8±28,5 248,2(215,8-289,8)	294,2±30,2 293,9(247,7-332,3)	0,002 ^b
IL1	27,1±10,3 [¶] 26,2(16,9-44,9)	38,7±3,0 38,5(35,0-43,0)	43,8±2,7 [¶] 43,0(42,0-49,0)	29,7±3,9 28,2(26,3-34,8)	35,7±5,8 35,5(28,0-44,0)	34,4±4,9 34,6(26,7-41,2)	35,1±5,9 35,3(28,6-42,9)	0,003 ^a
IL6	25,3±3,6 ^{¶,¶} 24,9(21,3-31,4)	37,2±7,4 38,0(24,0-46,0)	40,7±8,7 41,5(27,0-50,0)	35,9±4,2 35,1(30,0-41,3)	34,3±10,5 34,0(20,0-52,0)	31,4±4,2 32,1(24,4-36,5)	26,6±10,2 28,4(7,4-35,2)	0,010 ^a
Tnfalfa	76,7±17,6 [□] 75,2(50,0-100,9)	101,3±10,0 104,5(82,0-108,0)	100,3±9,0 100,5(84,0-110,0)	97,8±29,8 86,4(76,8-157,3)	93,3±9 95,0(78,0-102,0)	102,8±13,8 107,1(83,7-118,0)	109,6±11,1 111,1(90,8-119,8)	0,015 ^a
Visseral Periton	77,9±43,1 74,1(27,0-151,6)	108,0±156,3 ^a 39,5(20,0-420,0)	26,7±10,0 ^{a,§} 24,0(17,0-44,0)	309,4±244 337,1(21,4-609,6)	1151,3±843,6 941,0(438,0-2707,0)	971,1±1040,9 438,6(163,4-2498,9)	335,4±241,2 309,4(86,1-657,7)	<0,001 ^a
Parietal Periton	85,5±49,6 ^a 77,0(41,3-174,5)	356,0±237,2 307,5(117,0-740,0)	180,8±96,3 170,5(78,0-330,0)	227,3±215,9 210,0(29,0-620,0)	604,3±617,4 423,5(143,0-1764,0)	205,4±259,1 86,0(65,3-725,0)	232,4±132,7 210,6(105,4-385,8)	0,049 ^a

Veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.

^a Kruskal Wallis, ^b ANOVA[¶] Kantaron yağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [¶] Zeytinyağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [¶] Peritonit ile karşılaştırıldığında p<0.05, ^a Peritonit+SF ile karşılaştırıldığında p<0.05, [§] Peritonit+Kantaron Yağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [□] Peritonit+zeytinyağı ile karşılaştırıldığında p<0.05

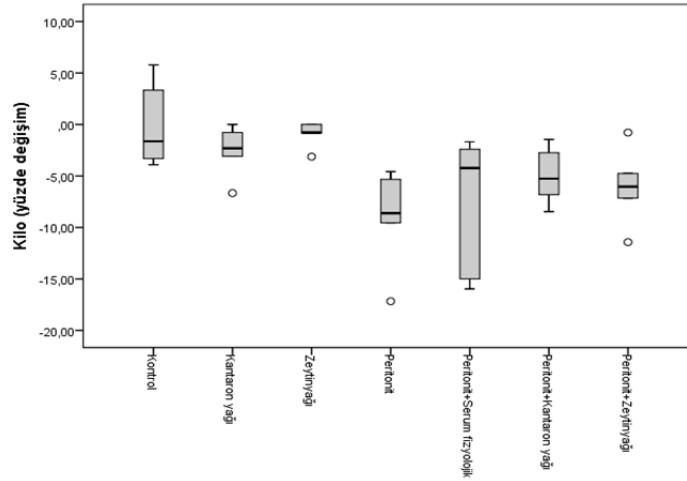
Tablo 6. Doku örneklerinin inflamasyon, fibrosis ve damar çoğalması skorları

	Kontrol (n=6)	Kantaron Yağı (n=6)	Zeytinyağı (n=6)	Peritonit (n=6)	Peritonit+SF (n=6)	Peritonit+ Kantaron Yağı (n=6)	Peritonit+ Zeytinyağı (n=6)	p
Visseral inflamasyon	0.50(0.0-1.0) ^{a, §, □}	1.0(0.0-2.0)	1.0(0.0-1.0) ^{a, □}	2.0(1.0-3.0)	3.0(3.0-3.0)	3.0(2.0-3.0)	3.0(3.0-3.0)	<0.001
Visseral fibrosis	0.0(0.0-1.0) ^a	0.0(0.0-2.0) ^a	0.0(0.0-1.0) ^a	2.0(1.0-2.0)	3.0(2.0-3.0)	2.0(1.0-2.0)	2.0(1.0-2.0)	<0.001
Visseral damar çoğalması	0.0(0.0-1.0) ^{a, §, □}	0.0(0.0-2.0) ^{a, □}	0.0(0.0-1.0) ^{a, §, □}	2.0(1.0-3.0)	3.0(3.0-3.0)	3.0(2.0-3.0)	3.0(3.0-3.0)	<0.001
Parietal inflamasyon	0.0(0.0-1.0) ^{§, a}	1.0(0.0-2.0)	1.0(1.0-2.0)	3.0(0.0-3.0)	3.0(1.0-3.0)	1.0(0.0-1.0)	1.0(1.0-3.0)	0.001
Parietal fibrosis	0.0(0.0-0.0) ^a	0.0(0.0-1.0)	1.0(0.0-1.0)	3.0(0.0-3.0)	2.0(0.0-3.0) [§]	0.0(0.0-0.0)	1.0(1.0-3.0)	0.006
Parietal damar çoğalması	0.0(0.0-0.0) ^a	0.0(0.0-2.0)	1.0(0.0-2.0)	3.0(0.0-3.0)	3.0(0.0-3.0) [§]	0.0(0.0-0.0)	0.50(0.0-3.0)	0.006

Veriler medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.

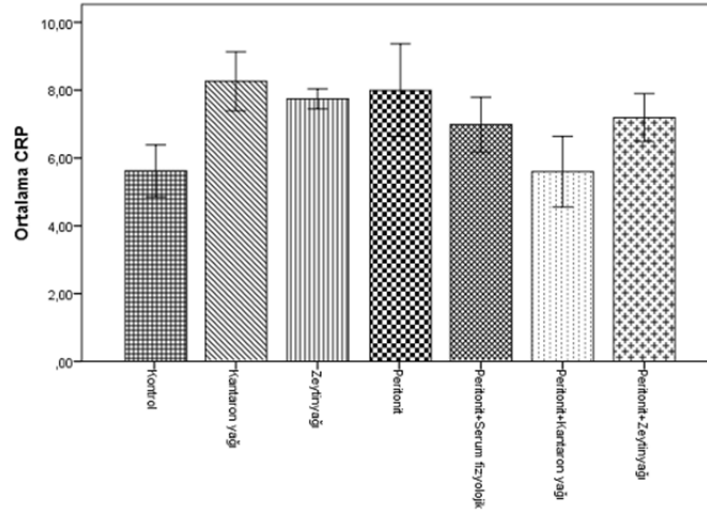
[§] Kantaron yağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [°] Zeytinyağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [§] Peritonit ile karşılaştırıldığında p<0.05, ^a Peritonit+SF ile karşılaştırıldığında p<0.05, [§] Peritonit+Kantaron Yağı ile karşılaştırıldığında p<0.05, [□] Peritonit+Zeytinyağı ile karşılaştırıldığında p<0.05

İşlem öncesi ve sonrası kilolar arasındaki yüzde değişimlerine bakıldığında; kontrol grubunda ortalama -1,6, Kantaron Yağı grubunda -2,3, zeytinyağı grubunda -0,8, peritonit grubunda -8,6, peritonit + SF grubunda -4,2, peritonit + Kantaron Yağı grubunda -5,3, peritonit + zeytinyağı grubunda -6 olarak bulunmuştur. Tüm grupların kilo farklılıklarının yüzde değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit ve zeytinyağı-peritonit grupları arasındaki kilo farklılıklarının yüzde değişimi ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 15).



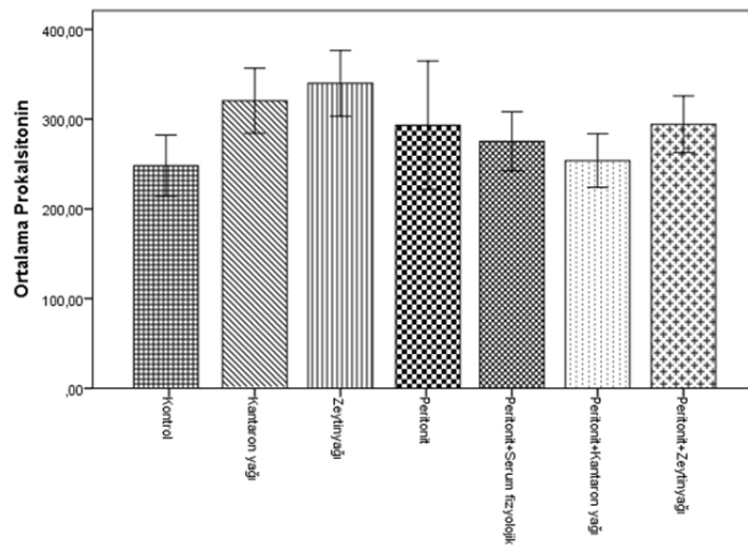
Şekil 15. Ratların kilolarının değişim yüzdeleri

Tüm grupların ortalama CRP değerleri incelendiğinde; kontrol grubu 5,6, Kantaron Yağı grubu 8,3, zeytinyağı grubu 7,7, peritonit grubu 7,9, peritonit+SF 6,9, peritonit+Kantaron Yağı 5,6 ve peritonit+zeytinyağı 7,2 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama CRP değerlerinin birbirinden farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit, kontrol-peritonit+zeytinyağı, kontrol-Kantaron Yağı, kontrol-zeytinyağı, Kantaron Yağı-peritonit+Kantaron Yağı ve zeytinyağı-peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında ortalama CRP değerlerindeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 16)



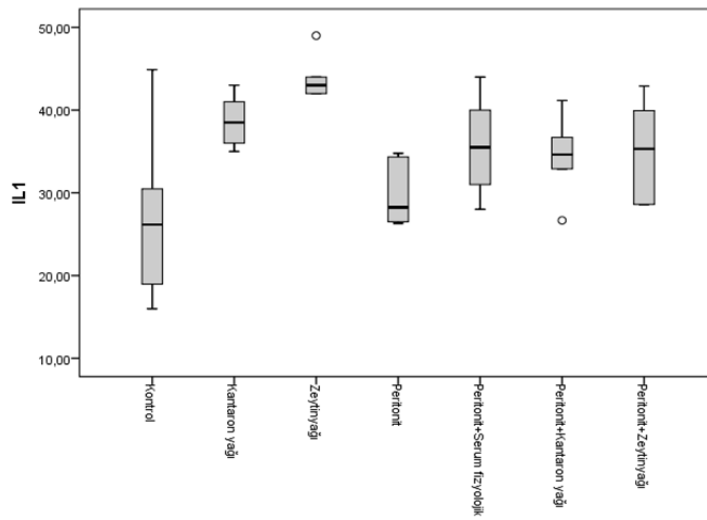
Şekil 16. Ratların ortalama CRP değerleri

Tüm grupların prokalsitonin değerleri incelendiğinde; kontrol grubu 248, Kantaron Yağı grubunda 320,3, zeytinyağı grubunda 339,8 peritonit grubunda 293,2, peritonit+SF grubunda 275,3, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 253,8 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 294,2 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama prokalsitonin değerlerinin farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-zeytinyağı ve zeytinyağı-peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında ortalama prokalsitonin değerlerindeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 17).



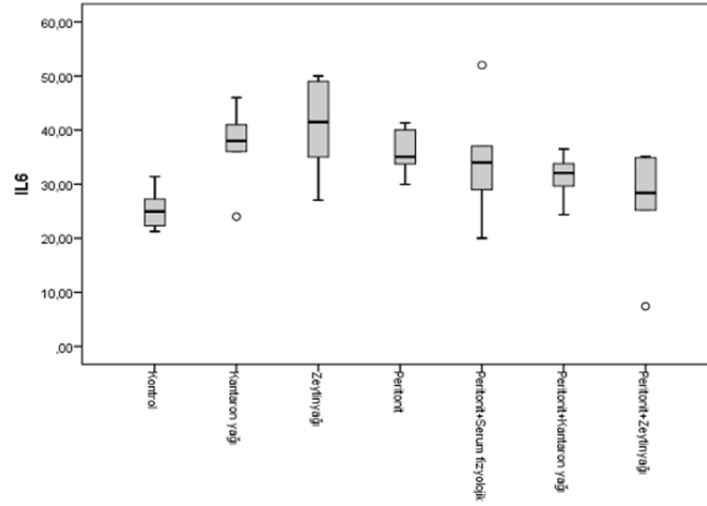
Şekil 17. Ratların ortalama prokalsitonin değerleri

Tüm grupların IL-1 değerleri incelendiğinde; kontrol grubu 26,2, Kantaron Yağı grubunda 38,5, zeytinyağı grubunda 43,0, peritonit grubunda 28,2, peritonit+SF grubunda 35,5, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 34,6 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 35,3 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama IL-1 değerlerinin farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-zeytinyağı ve zeytinyağı-peritonit grupları arasında ortalama IL-1 değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 18).



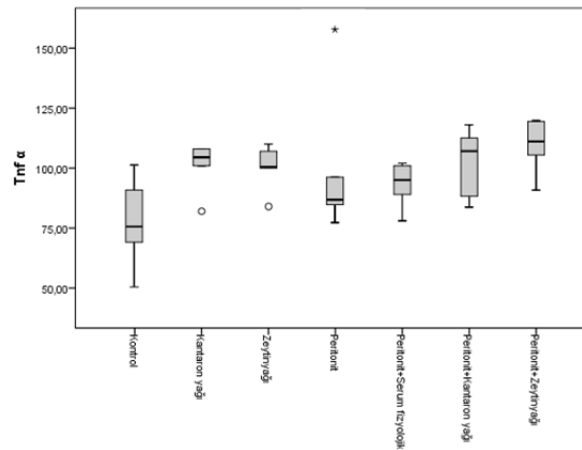
Şekil 18. Ratların ortalama IL-1 değerleri

Tüm grupların IL-6 değerleri incelendiğinde; kontrol grubu 24,9, Kantaron Yağı grubunda 38,0, zeytinyağı grubunda 41,5, peritonit grubunda 35,1, peritonit+SF grubunda 34,0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 32,1 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 28,4 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama IL-6 değerlerinin farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit ve kontrol-zeytinyağı grupları arasında ortalama IL-6 değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 19).



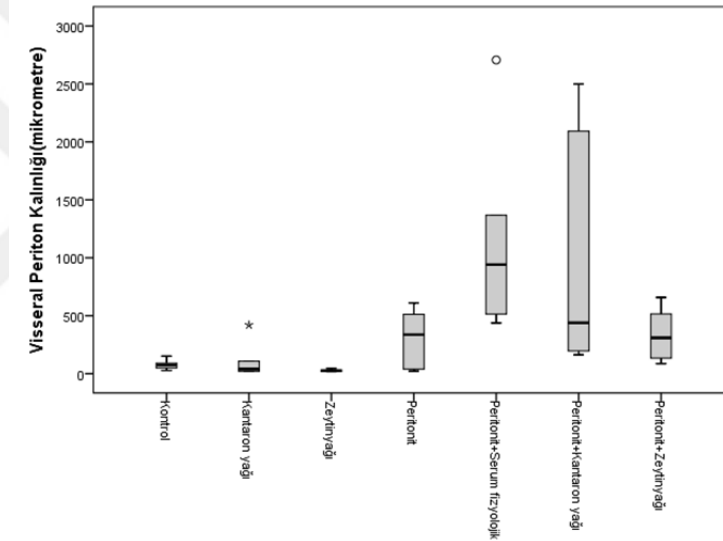
Şekil 19. Ratların ortalama IL-6 değerleri

Tüm grupların TNF- α değerleri incelendiğinde; kontrol grubu 75,2, Kantaron Yağı grubunda 104,5, zeytinyağı grubunda 100,5, peritonit grubunda 86,4, peritonit+SF grubunda 95,0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 107,1 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 111,1 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama TNF- α değerlerinin birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+zeytinyağı grupları arasında ortalama TNF- α değerlerinin farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 20).



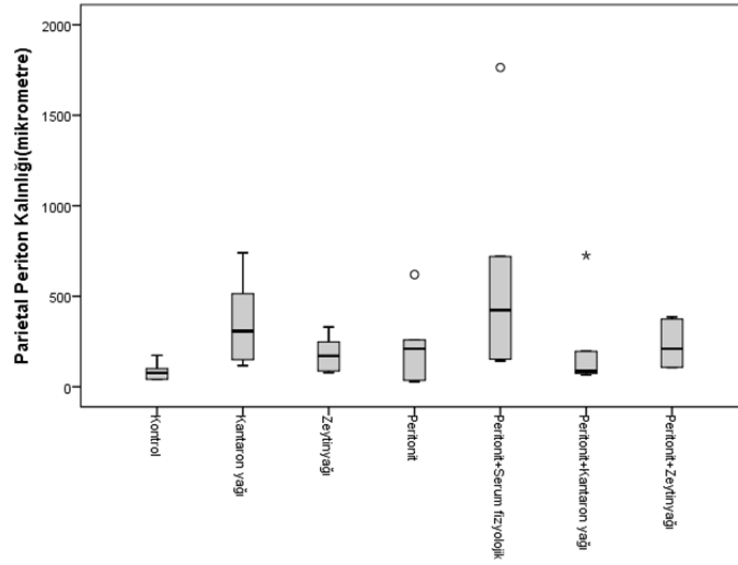
Şekil 20. Ratların ortalama TNF- α değerleri

Tüm grupların visseral periton kalınlığı incelendiğinde; kontrol grubu 74,1, Kantaron Yağı grubunda 39,5, zeytinyağı grubunda 24,0, peritonit grubunda 337,1, peritonit+SF grubunda 941,0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 438,6 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 309,4 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama visseral periton kalınlığı değerlerinin birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; Kantaron Yağı-peritonit+SF, zeytinyağı-peritonit+SF ve zeytinyağı-peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında ortalama visseral periton kalınlığı değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 21).



Şekil 21. Ratların ortalama visseral periton kalınlığı değerleri

Tüm grupların parietal periton kalınlığı incelendiğinde; kontrol grubu 77,0, Kantaron Yağı grubunda 307,5, zeytinyağı grubunda 170,5, peritonit grubunda 210,0, peritonit+SF grubunda 423,5, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 86,0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 210,6 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama parietal periton kalınlığı değerlerinin birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF grupları arasında ortalama parietal periton kalınlığı değerlerindeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). (Şekil 22).



Şekil 22. Ratların ortalama parietal periton kalınlığı değerleri

Tüm grupların visseral periton inflamasyon skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.50, Kantaron Yağı grubunda 1.0, zeytinyağı grubunda 1.0, peritonit grubunda 2.0, peritonit+SF grubunda 3.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 3.0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 3.0 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama visseral periton inflamasyon skorlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF, kontrol-peritonit+Kantaron Yağı, kontrol-peritonit+zeytinyağı, zeytinyağı-peritonit+SF ve zeytinyağı-peritonit+zeytinyağı grupları arasında visseral periton inflamasyon skorlarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm grupların visseral periton fibrozis skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.0, Kantaron Yağı grubunda 0.0, zeytinyağı grubunda 0.0, peritonit grubunda 2.0, peritonit+SF grubunda 3.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 2.0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 2.0 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama visseral periton fibrozis skorlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF, Kantaron Yağı-peritonit+SF ve zeytinyağı-peritonit+SF grupları arasında visseral periton fibrozis skorlarındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm grupların visseral periton damar çoğalması skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.0, Kantaron Yağı grubunda 0.0, zeytinyağı grubunda 0.0, peritonit grubunda 2.0, peritonit+SF grubunda 3.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 3.0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 3.0 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama visseral periton damar çoğalması skorlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF, kontrol-peritonit+Kantaron Yağı, kontrol-peritonit+zeytinyağı, Kantaron Yağı-peritonit+SF, Kantaron Yağı-peritonit+zeytinyağı, zeytinyağı-peritonit+SF, zeytinyağı-peritonit+Kantaron Yağı ve zeytinyağı-peritonit+zeytinyağı grupları arasında visseral periton damar çoğalması skorlarındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm grupların parietal periton inflamasyon skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.0, Kantaron Yağı grubunda 1.0, zeytinyağı grubunda 1.0, peritonit grubunda 3.0, peritonit+SF grubunda 3.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 1.0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 1.0 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama parietal periton inflamasyon skorlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit ve kontrol-peritonit+SF grupları arasında parietal periton inflamasyon skorlarındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm grupların parietal periton fibrozis skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.0, Kantaron Yağı grubunda 0.0, zeytinyağı grubunda 1.0, peritonit grubunda 3.0, peritonit+SF grubunda 2.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 0.0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 1.0 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama parietal periton fibrozis skorlarındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF ve peritonit+SF-peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında parietal periton fibrozis skorları farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm grupların parietal periton damar çoğalması skorları incelendiğinde; kontrol grubu 0.0, Kantaron Yağı grubunda 0.0, zeytinyağı grubunda 1.0, peritonit grubunda 3.0, peritonit+SF grubunda 3.0, peritonit+Kantaron Yağı grubunda 0,0 ve peritonit+zeytinyağı grubunda 0.50 olarak bulunmuştur. Tüm grupların ortalama parietal periton damar çoğalması skorlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklı olduğunu anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; kontrol-peritonit+SF ve peritonit+SF-peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında parietal periton damar çoğalması skorlarındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).



5. TARTIŞMA

Deneysel peritonit modellerinde birçok maddenin intraabdominal kullanımdaki etkisi araştırılmıştır. Kudryashov ve arkadaşları (ark.), farelerde asetik asit ile indüklenmiş deneysel bir peritonit modelinde intraperitoneal Finasterit'in, GIZh-72'nin ve Sodyum Diklofenak'ın etkinliğini değerlendirmiştir. Intraperitoneal uygulanan bu maddelerden sonra oluşan eksuda ağırlığı ölçülmüş, Sodyum Diklofenak'ın ve GIZh-72'nin eksuda ağırlığını anlamlı olarak azalttığı, bir 5 α redüktaz inhibitörü olan Finasterit'in ise tek kullanımda azaltmayıp tekrarlayan uygulamalarda eksuda oranını azalttığını göstermişlerdir.¹¹⁷ Çalışmamızda ise intraabdominal inflamasyonun derecesini göstermek amacı ile periton kalınlıkları ölçülmüştür. Kontrol, Kantaron Yağı ve zeytinyağı gruplarının visseral periton kalınlık değerleri peritonit yapılan gruplardan düşük olarak bulunmuştur. Kantaron Yağı ile peritonit+SF, zeytinyağı ile peritonit+SF ve zeytinyağı ile peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Parietal periton kalınlıkları incelendiğinde ise sadece kontrol grubu ile peritonit+SF grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Peritonit yapılan gruplarda parietal periton kalınlığı en düşük olan grup ise peritonit+Kantaron Yağı grubu olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızda Kantaron Yağı'nın makroskopik olarak peritoniti engellemediği görülmüştür.

İntraoperatif peritonit sonrası tedavi amacı ile intraperitoneal ajanların kullanılırken düşünülmesi gereken bir diğer problem de tedavi sonrası adezyonların artmasıdır. Tedavi sonrası adezyonlar ileus, perforasyon, invajinasyon ve kronik ağrı gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabileceğinden ötürü en az düzeyde tutulmalıdır. Maleckas ve ark.'ın 40 ratta oluşturduğu bir deneysel peritonit modelinde, peritoniti tedavi amacıyla intraabdominal % 0.05 klorheksidin kullanımının post-operatif adezyon oluşumunu standart izotonik NaCl solüsyonuna göre daha çok artırdığını, fekal peritonit olan ratlarda aynı zamanda ince bağırsak invajinasyonuna yol açabileceğini gösterilmiştir.¹¹⁸ Qadan ve ark.'ın yaptıkları bir meta analizde deneysel peritonit modellerinde peritoneal lavaj yapan çalışmalar incelenmiş, antibiyotikle yapılan lavajının antibiyotiksiz yapılan lavaja göre mortalite üzerinde etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Öte yandan kontrol grubuna göre çalışma gruplarında daha fazla

adezyon saptanmış olup, bunun nedeni kontrol grubunda mortalitenin diğer gruplara göre daha fazla görülmesi olabilir.¹¹⁹ Hızlı ve ark.'ın 2012 yılında ratlar üzerinde oluşturduğu bir deneysel adezyon modelinde Kantaron'un etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 24 rat 4 gruba ayrılmış, kontrol grubu, RL grubu, zeytinyağı grubu ve Kantaron Ekstraktı grubu olarak adlandırılmıştır. Kantaron'un anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklerine rağmen adezyon konusunda etkisi olmamıştır.¹²⁰ Akman ve ark., 64 ratta Staphylococcus Aureus ile yaptıkları deneysel bir peritonit çalışmasında intraperitoneal antitrombin 3 ve heparinin etkilerini kıyaslamıştır. Çalışmalarında AT-3 grubunda fibrosis skorunun erken dönemde peritonit ve heparin grubuna göre anlamlı daha düşük olduğunu bulmuşlardır.¹²¹ Alatab ve ark.'ın yaptığı bir sistematik incelemede 11 deneysel peritonit modelinde kök hücrelerin intraabdominal kullanımı ile ilgili çalışmaları incelemiş ve kök hücrelerin peritoneal fibrozisi azalttığı sonucuna varmışlardır.¹²² Çalışmalar incelediğinde kobayların % 100'ünde submezotelyal kalınlaşmada, % 62,5'unda inflamasyonda, % 60'ında anjiyogeneizde, % 85,7'sinde fibroziste azalma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda adezyon çalışılmamış olup, bunun sebebi ratların çalışma başladıktan sonraki 5. günde sakrifiye edilmesi, bu nedenle adezyon oluşumu için yeterli sürenin bulunmamasıdır. Fakat peritoneal inflamasyon bulgusu olarak visseral periton ve parietal periton fibrosis skorları incelenmiştir. Visseral periton fibrosis skorlamasında peritonit, peritonit + Kantaron Yağı ve peritonit + zeytinyağı gruplarının fibrosis skoru kontrol, Kantaron Yağı ve zeytinyağı gruplarından yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile peritonit+SF, Kantaron Yağı ile peritonit+SF ve zeytinyağı ile peritonit+SF grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak mevcut olup peritonit+SF grubunun fibrosis skoru daha yüksek olarak bulunmuştur. Tüm gruplar kıyaslandığı zaman visseral periton fibrosis oranı en yüksek grup peritonit + SF grubu olarak bulunmuştur. Peritonit, peritonit+Kantaron Yağı ve peritonit+zeytinyağı grupları ile peritonit+SF grubunu kıyasladığımız zaman ise peritonit+SF grubunda fibrosis skoru daha yüksek bulunmuş, fakat bu yükseklik diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Parietal periton fibrosis skorları incelendiğinde ise kontrol ile peritonit+SF ve peritonit+SF ile peritonit+Kantaron Yağı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Her iki kıyaslamada da peritonit+SF grubunda fibrosis skoru daha yüksek bulunmuştur. Kantaron Yağı visseral peritonda fibrozise

karşı koruyucu etki göstermemiş, ancak parietal peritonda koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Bunun sebebi parietal peritonda fibrozis ve adezyon oluşumunun visseral peritona göre daha erken gelişmesi ve beş günlük takipten dolayı Kantaron Yağı'nın koruyucu etkisinin burada daha hızlı incelenebiliyor olması olabilir.

Literatürde deneysel peritonit modellerinde çeşitli maddelerin anti-inflamatuvar etkinliği biyokimyasal olarak incelenmiştir. Hoon Lee ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada da farelerde peritonitle indüklenmiş sepsis modelinde Hyaluronik Asit'in etkinliği araştırılmıştır.¹²³ Yapılan çalışmada 25 rat 3 gruba ayrılmış (kontrol grubu, peritonit grubu ve peritonit ile birlikte intraabdominal Hyaluronik Asit grubu), intraperitoneal Hyaluronik Asit uygulamasının peritonit yoluyla indüklenmiş sepsise karşı koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada plazmadan TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyeleri bakılmış, Hyaluronik Asit'in peritonit grubunda bu sitokinlerin artışını azalttığı görülmüştür. Sener ve ark., ratlarda peritonit üzerine intraabdominal Mesalazin'in etkinliği araştırılmıştır.¹²⁴ Yapılan çalışmada 24 rat 3 gruba ayrılarak peritonit yapılmış, bir gruba herhangi bir tedavi uygulanmamış, bir gruba izotonik solüsyon ile irigasyon, tedavi grubuna ise Mesalazin uygulaması yapılmıştır. Alınan kan örneğinde TNF- α IL-1 β , IL-6 ve CRP seviyeleri incelenmiştir. TNF- α ve CRP seviyeleri Mesalazin grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak IL-1 β ve IL-6 seviyeleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmamıştır. Bu çalışma ayrıca sepsis seviyesini değerlendirmek amacı ile akciğer dokusunu da incelemiş ve Mesalazin grubunda sepsis derecesinin diğer gruplara göre daha az olduğunu bulmuştur. Savitha ve ark., Zerdeçal'ın deneysel peritonitte etkisini araştırmıştır.¹²⁵ Ratlarda lipopolisakkarid endotoksini ile oluşturdukları deneysel peritonit modelinde intraperitoneal Zerdeçal'ın etksi incelenmiş, plazmada Serum Amiloid A (SAA), Lipit Peroksidasyonu ve Total Antioksidan seviyeleri ile Miyeloperoksidaz (MPO) aktivitelerini ölçmüşlerdir. SAA ve MPO aktivitesinin Zerdeçal grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.

İlhan ve ark., bir deneysel endometriozis modeline Kantaron Yağı'nın ve Deniz Topalak Yağı'nın etkisini araştırmıştır.¹²⁶ Ratların sağ uterin kornusundan elde edilen endometrium tabakası rat peritonuna dikilerek deneysel endometriozis modeli oluşturulmuştur. Deneysel endometriozis modellerinde oral yoldan alınan Kantaron yağı ve Deniz Topalak Yağı'nın etkisi incelenmiş, peritoneal sıvıda TNF- α , vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IL-6 seviyeleri incelenmiş. Endometriozisli bölgeden alınan periton doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası periton sıvısındaki TNF- α , VEGF ve IL-6 düzeylerinin Kantaron Yağı, Deniz Topalak Yağı ve Buserelin Asetat verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışma sonucunda oral yoldan alınan Kantaron Yağı'nın ve Deniz Topalak Yağı'nın endometrioziste VEGF ve inflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α düzeylerini gerileterek endometriozisi ve peritoneal inflamasyonu gerilettiğini bulmuşlardır. Yıldırım ve ark., ratlarda E. Coli süspansiyonları intraperitoneal enjekte ederek oluşturdukları deneysel peritonit modeline intraperitoneal Etanercept'in etkisini araştırmışlar.¹²⁷ Araştırma sonunda alınan doku ve kan örneklerinden paraoksonaz (PON), malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), toplam antioksidan kapasitesi (TAC), toplam oksidan stres (TOS) ve TNF- α çalışılmış, Etanercept verilen grupta MDA, TOS, NO ve TNF- α düzeylerinde anlamlı düşüşler, TAC ve PON seviyelerinde anlamlı artışlar bulunmuştur.

Salman ve ark., ratlarda çekal ponksiyon ile elde ettikleri deneysel sepsis modelinde eksojen intraperitoneal uygulanan Adiponektin'in intraabdominal adezyon ve inflamatuvar sitokin düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır.¹²⁸ Adiponektin grubuna 3 saatte bir eksojen Adiponektin uygulamışlar. 3. ve 24. Saatte plazma TNF- α , IL-10, çözülebilir hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1), IL-6, makrofaj inhibe edici faktör ve Nükleer Faktör-k β düzeylerini ölçmek için 10'ar rat sakrefiye edilmiş, kalan ratların hayatta kalma süresi takip edilmiş, araştırma sonunda TNF- α , çözülebilir ICAM-1 ve makrofaj inhibe edici faktör düzeyleri kontrol grubunda Adiponektin grubuna göre yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar sitokinler ve Nükleer Faktör-k β kontrol grubunda Adiponektin grubuna göre daha yüksekmiş bulunmuştur. Adiponektin grubunun hayatta kalma oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda intraperitoneal sepsiste intraperitoneal eksojen Adiponektin verilmesi inflamatuvar yanıtı azaltarak sağkalımı arttırdığı ve adezyonları azalttığı bulunmuştur.

Tuğtaş Ay ve ark., çekum ligasyonu ve perforasyonu ile elde edilen peritonit modellerine peritoneal Etanercept ve peritoneal Etil Pirüvat verilip etkisini araştırmışlar.¹²⁹ Deney sonunda ratlardan alınan örneklerden biyokimyasal olarak doku malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) düzeyleri, kan örneklerinden TNF- α düzeyleri ölçülmüş. Histopatolojik olarak ışık mikroskopunda ileum duvarındaki hasar

Chiu skorlaması ve semikantitatif skorlama ile değerlendirilmiştir. Organ banyosu ile ileumun elektriksel uyarı, potasyum klorür ve Karbakol'e verdiği kasılma yanıtları incelenmiştir. Peritonitte ortaya çıkan ileusun nedeni olan bağırsak dokusunun hasarı ve bozulan motilite değişikliklerinde inflamasyonun iki ana mediatörü olan TNF- α ve HMGB-1 önemli role sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmanın sonucu olarak peritonitte artan inflamasyonun iki ana mediatörünün (TNF- α ve HMGB-1) inhibisyonunun tedavi amacıyla kullanılabileceği görülmüştür.

Kakanezhadi ve ark., ratlarda adezyon oluşumu için peritondan 1x1 cm lik alanlar çıkarıp adhezyon oluşumu sonrasında intraperitoneal verilen Rosmarinik Asit'in adhezyon üzerine etkisini araştırmışlardır.¹³⁰ Yapılan çalışma sonucunda Rosmarinik Asit'in adezyonu engellemesi etkisiyle birlikte TGF- β 1 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri azalttığı, angiogenezi inhibe ettiği ve ayrıca Glutasyon Peroksidaz ve Katalaz seviyelerini yükseltirken Malondialdehit ve Nitrik Oksit seviyesini azaltarak antioksidan etkisi olduğu bulunmuştur.

Redondo-Calvo ve ark., intraperitoneal E. Coli suşu aşılması ile elde edilen deneysel peritonit modeline Siyah Sarımsak ve Tiyosülfinat'la zenginleştirilmiş ekstranların etkisi araştırılmıştır.¹³¹ Araştırma sonucunda ratların fiziksel parametreleri, bakteri varlığı, TNF- α , IL-1 ve IL-6 seviyelerinde Siyah Sarımsak ve tiyosülfinat'la zenginleştirilmiş ekstranların olumlu yönde anlamlı farklılık oluşturduğu bulunmuştur.

Abdel-Razek ve ark., spontan bakteriyel peritonit tanısı için 52'si sekonder bakteriyel peritonit içeren ve 27'si sekonder bakteriyel peritonit olmayan sirotik hastalardan oluşan 79 hasta incelenmiştir.¹³² Serum prokalsitonin, Asit Kalprotektin, serum TNF- α , serum IL-6 ve asit düzeyleri incelenmiş, serum prokalsitonin ve Asit Kalprotektin seviyeleri sekonder bakteriyel peritonitli hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum ve asit TNF- α ve IL-6 seviyeleri sekonder bakteriyel peritonitli hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda da inflamasyon şiddetini daha objektif değerlendirebilmek amacıyla çeşitli sitokinler ve akut faz reaktanları (AFR) biyokimyasal olarak incelenmiştir. İnflamasyon şiddetini değerlendirmek için kandan pro-inflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 ve IL-6 çalışılmıştır. Peritonit yapılmamış gruplardan zeytinyağı grubunun IL-1 ve IL-6 seviyesi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İntraperitoneal olarak enjekte edilen zeytinyağının

immün sistem aktivasyonuna yol açtığı biyokimyasal olarak gösterilmiştir. Öte yandan Cariello ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada zeytinyağının oluşturulan deneysel kolit modelinde oral zeytinyağının IL-1 ve IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışma 4 farklı çeşit zeytinyağı ile yapılmış olup sadece 3 çeşitte azalma anlamlı olarak bulunmuştur.¹³³ Aydın ve ark.'ın Kantaron Yağı'nın deneysel kolit modeli üzerinde etkisini araştırdığı bir çalışmada ise, rektal verilen zeytinyağının kolit grubu ile arasında biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farkı olmadığı gösterilmiştir.¹³⁴

Çalışmamızda peritonit grubu ile Peritonit+SF, Peritonit+Kantaron Yağı ve Peritonit+Zeytinyağı grupları arasında IL-1 ve IL-6 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir. Peritonit+Kantaron Yağı ve peritonit+zeytinyağı gruplarının IL-1 seviyesi ortalaması, peritonit grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik Kantaron Yağı ve zeytinyağının immün yanıt aktivasyonunu artırması nedeni ile olabilir. IL-6 ise yalnızca kontrol-peritonit ve kontrol-zeytinyağı grupları arasında anlamlı farklı olarak bulunmuştur. Ancak IL-1'in aksine IL-6, peritonit grubunda, peritonit+Kantaron Yağı, peritonit+zeytinyağı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. IL-1 ve IL-6 arasındaki bu farklılığın nedeni, peritonitteki inflamasyonu azaltmak amacı ile IL-6 seviyelerinin IL-1'e göre daha yükselerek anti-inflamatuvar etki oluşturmaları olabilir.

Çalışmamızda TNF- α değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş olsa da, ikili karşılaştırmalarda sadece kontrol grubu ile peritonit+zeytinyağı grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, sadece peritonit yapılan grubun TNF- α ortalaması, peritonit ile birlikte tedavi alan gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Yine Kantaron Yağı ve zeytinyağı gruplarının TNF- α ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması, bu maddelerin intraperitoneal verildiğinde pro-inflamatuvar etki oluşturduğunu göstermektedir.

Öztan ve ark., çekal ligasyon yoluyla elde ettikleri deneysel peritonit modeline plazma ile temas etmiş salinin etkisini araştırmışlardır.¹³⁵ Araştırma sonunda antioksidan ve oksidan durumu, oksidatif stres indeksi, mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Araştırma sonucunda plazma ile temas etmiş salinin reaktif türler içerdiğini ve plazma ile temas etmiş salinle irrigasyonun intraperitoneal

kontaminasyonu etkili bir şekilde azaltabileceği, kısa vadeli lokal ve sistemik toksisitesi olmaksızın sepsisi önleyebileceğini bulmuşlardır.

Raso ve ark., farelerin pençe ödemlerinde anti-inflamatuar etkileri için Kantaron Yağı'nın ve Echinacea Purpurea'nın etkisini araştırmışlardır.¹³⁶ Farelere oral yolla günde iki defa Kantaron Yağı ve Echinacea Purpurea verilmiştir. Araştırma sonucunda in vivo olarak verilen Kantaron Yağı ve Echinacea Purpurea'nın COX-2 ve iNOS enzim salınımını baskılama yönünde regüle ettiği, bu yolak üzerinden anti-inflamatuar etkinliği olduğunu bulmuşlardır.

Yılmazlar ve ark., intraperitoneal fekal içerik bulaşı ile elde ettikleri deneysel peritonit modellerinde Seftriakson ve Ornidazol ile yapılan peritoneal lavajın etkisini araştırmışlardır.¹³⁷ Deney ratların yaşam süresi ile değerlendirilmiştir. Seftriakson ve Ornidazol ile yapılan peritoneal lavajların SF ve Povidone İodin'le yapılan peritoneal lavaj gruplarına göre anlamlı olarak ratların yaşam süresine etki ettiği bulunmuştur.

Altunal ve ark., çekal ligasyon ve ponksiyon yoluyla elde ettikleri deneysel peritonit modellerinde oral yoldan alınan simvastatinin pulmoner hasar üzerine etkisini araştırmışlardır.¹³⁸ Araştırma sonucunda yapılan CRP ölçümü, lökosit ölçümü ve histopatolojik incelemede anlamlı fark bulunmamıştır.

Gutierrez-Falcon ve ark., ratlara oral yoldan *Alcaligenes Faecalis* gram (-) bakterisini içirip, *E. Coli* suşunun intraperitoneal verilmesi ile elde edilen peritonit modelinde etkisini araştırmışlardır.¹³⁹ Araştırma sonucunda yapılan incelemede *Alcaligenes Faecalis* verilen peritonitli rat grubunda *E. Coli* ile peritonit yapıp tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak CRP, Alanin Aminotransferaz, üre ve eozinofillerinde daha düşük bulunmuştur.

Sousa-Neto ve ark., İrlanda yosunu ile indüklenerek elde edilen deneysel peritonit modelinde N-salisiloltriptamin (NST) in anti-inflamatuar ve antioksidan etkilerini araştırmışlardır.¹⁴⁰ Araştırma sonunda periton sıvısındaki lökosit sayısı, protein konsantrasyonu, miyeloperoksidaz düzeyi, katalaz aktiviteleri, nitrikoksit ve tiyobütirik asit reaktiflerinin seviyeleri incelenmiştir. Sonuç olarak deneysel peritonit modelinde NST nin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri olduğu bulunmuştur.

Costalonga ve ark., intraperitoneal % 0,1 Klorheksidin Glukonat ile indüklemeye sonucu elde ettikleri peritoneal fibrozisli rat modelinde intraperitoneal Valproik Asit'in etkisini araştırmışlardır.¹⁴¹ Araştırma sonunda inflamasyon ve fibrozisle ilgili

değerlendirme yapılmıştır. Valproik Asit verilen grupta peritoneal fibrozisi TGF- β /Smad yolunun modülasyonunu baskılayarak etki ettiğini, ayrıca Valproik Asit verilen grupta TNF- α , IL-1 β ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) seviyelerini azaltarak neoanjiogenez ve inflamasyonu azalttığı bulunmuştur.

Seyhan, ratlarda oluşturdukları ikinci derece yanıklarda, Zerdeçal'in ve Kantaron Yağı'nın etkisini kıyaslamak için çalışma yapmıştır.¹⁴² Araştırma sonucunda skar dokusundan biopsi sonrası histolojik parametreler, reepitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu, inflamasyon ve anjiogenezis değerlendirilmiştir. İstatiksel analiz olarak kontrol grubuna göre Kantaron Yağı ve Zerdeçal verilen gruplarda histopatolojik bakılan parametrelerde anlamlı olarak olumlu yönde farklı bulunmuştur.

Altan ve ark., Kantaron Yağı'nın mukoza oluşumu üzerine etkisini araştırmışlardır. Mukoza oluşumunu incelemek için oral mukoza hasarı oluşturdukları ratlara günde iki defa topikal olarak Kantaron Yağı uygulamışlardır.¹⁴³ Deney sonunda alınan damak örneklerini histolojik ve biyokimyasal olarak incelemişlerdir. Yedinci günde ülserasyon, nekroz, ve polimorfonükleer lökositler kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Hidroksiprolin düzeyleri ve epitelizasyon ise Kantaron Yağı grubunda yüksek bulunmuştur. Onuncu günde sadece Hidroksiprolin düzeyinde anlamlı farklılık olmuş ve Kantaron Yağı grubunda yüksek bulunmuştur. Deney sonucu olarak diabetik ratlarda topikal olarak uygulanan Kantaron Yağı'nın üçüncü gün fark görülmezken yedinci ve onuncu günlerde yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği bulunmuştur.

Tuncer ve ark., ratlarda yapmış oldukları iatrojenik aşıl tendonu rüptürüne oral yoldan verdikleri Kantaron Yağı'nın etkisini araştırmışlardır.¹⁴⁴ Araştırma sonucunda ratlardan alınan doku örnekleri histolojik olarak incelenmiş ve aşıl tendonuna biyomekanik test yapılmıştır. Kantaron Yağı grubunda yapılan histokimyasal incelemede tip I ve tip III kollajen daha yüksek oranda bulunmuştur. Yapılan mekanik testte çekme kuvvetleri Kantaron Yağı grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Nayak ve ark., ratlarda oluşturdukları eksizyon yaralarının iyileşmesinde Kantaron Yağı'nın etkisini araştırmışlardır.¹⁴⁵ Eksizyon alanı gruplara sırasıyla Vazelin, % 2 Mupirosin Krem ve Kantaron Yağı ile topikal tedavi edilmiş. 11. Günde yapılan incelemede X-ışını incelemesinde Kantaron Yağı grubunda kontrol grubuna göre daha fazla angiogenez olduğu görülmüştür. Yapılan histopatolojik incelemede hemotoksilen-

eoizin ile boyanmış dokularda Kantaron Yağı grubunda yoğun kollejen lifleri, fibroblast hücrelerinde artış, damarlanma artışına ve kıl foliküllerine sahip olduğu bulunmuştur.

Yang ve ark., prokalsitoninin bakteriyel peritonitin varlığını göstermede etkisini değerlendirmek için bir meta-analiz çalışma yapmışlardır.¹⁴⁶ Çok merkezli bu çalışmada 1827 hasta incelemişler, istatistiksel olarak incelendiğinde prokalsitoninin CRP ile karşılaştırıldığında bakteriyel peritonit tanısında üstün olduğu bulunmuştur.

Cai ve ark., dekompanse karaciğer sirotik hastalarda spontan bakteriyel peritonit erken teşhisi için serum prokalsitonin düzeyleri ve kan lökosit/trombosit oranlarını araştırmışlardır.¹⁴⁷ Dekompanse sirotik 112 hasta ve kompanse sirotik 17 hasta üzerinde yapılan çalışmada antibiyoterapi öncesi bakteri kültürleri, asit sıvısı lökosit ve periferik kan WBC/PLT sayısı ve başvuru anındaki prokalsitonin değerleri incelenmiştir. Çalışma sonucu olarak tek başına veya WBC/PLT oranı ile kombinasyonu halinde serum prokalsitonin değerinin özellikle sekonder bakteriyel peritonit hastaları için dekompanse sirozlu hastalarda erken tanısal biyobelirteç olabileceği bulunmuştur.

Çalışmamızda da akut faz reaktanları CRP ve prokalsitonin üzerine olan etkiler incelenmiştir. Peritonit grubunun CRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Peritonit grubunun CRP düzeyi tedavi gruplarına göre (peritonit+Kantaron Yağı, peritonit+SF, peritonit+zeytinyağı) daha yüksek bulunmuş olsa da, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prokalsitonin değerleri de aynı şekilde peritonit grubu ile tedavi grupları arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Hem CRP hem de prokalsitonin değerlerindeki bu bulgular, intraperitoneal olarak verilen Kantaron Yağı'nın inflamasyon üzerinde anlamlı bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür. Zeytinyağı grubu ile kontrol grubu arasında her iki AFR için anlamlı farklılık görüldü. Zeytinyağının intraperitoneal verildiğinde tek başına inflamasyon oluşturduğu gözlemlendi. Zeytinyağında çözünmüş olan Kantaron'un intraperitoneal olarak kullanımının inflamatuvar etkiyi arttırabileceği görüldü.

Wu ve ark., sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit tablosunu belirlemek için serum prokalsitonin ve serum CRP değerlerini çalışmışlardır.¹⁴⁸ Sekonder bakteriyel peritonitli 40 hasta ve asit kültürü negatif olan 48 hasta olmak üzere 88 hastada yapılan bu çalışmada antibiyoterapi öncesinde bakteri kültürü, asit sıvısında lökosit, serum CRP ve serum prokalsitonin değerleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda

sekonder bakteriyel peritonitli hastalarda serum prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Verma ve ark., 14'ü sekonder bakteriyel peritonitli toplam 45 hasta üzerinde prokalsitonin ve CRP'nin tanı koymada etkisini araştırmak için prospektif kohort çalışması yapmışlardır.¹⁴⁹ Antibiyoterapi öncesinde asit sıvısından nötrofil, serumdan prokalsitonin ve CRP çalışılmış ve iki grup kıyaslanmıştır. Prokalsitoninin yüksekliği sekonder bakteriyel peritonit için önemli derecede anlamlı olurken CRP'nin eklenmesi, prokalsitoninin tanısal doğruluğunu anlamlı derecede arttırmadığı bulunmuştur.

Yücel ve ark., ratlarda intraperitoneal E. Coli ile suşu ile oluşturdukları deneysel peritonit modelinde normobarik oksijenin tedavideki etkinliğini araştırmışlardır.¹⁵⁰ Ratlar 4 gruba ayrılmış. Grup 1: peritonit + tedavisiz, grup 2: peritonit + normobarik oksijen tedavisi, grup 3: peritonit + antibiyotik tedavisi grup 4: peritonit + antibiyotik ve normobarik oksijen tedavisi. Çalışma süresince rektal ateş, çalışma sonunda CRP, prokalsitonin, lökosit, histokimyasal olarak PMN infiltrasyonu, kas dejenerasyonu ve kas inflamasyonu incelenmiştir. Çalışma sonucu olarak deneysel peritonit ile elde edilen sepsis tedavisinde normobarik oksijenin antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanılması tedavi başarısını arttırabileceği, sepsis şiddetinin takibinde kan lökosit ve prokalsitonin düzeyinin CRP'ye göre daha değerli olabileceği bulunmuştur.

Akçay ve ark., sekonder peritonitte CRP, prokalsitonin ve tiroid hormonları düzeylerinin prognostik değerini belirledeki rolü için 84 hastada prospektif çalışma yapmışlardır.¹⁵¹ Yapılan çalışma sonucunda postoperatif komplikasyon yokluğunda prokalsitonin CRP'den daha iyi bir belirteç olabileceği görülmüştür. Ayrıca düşük tiroid hormon seviyesinin, sekonder bakteriyel peritonitte hastalık şiddetinin önemli bir prognostik parametresi olabileceği bulunmuştur.

Çalışmamızda visseral ve parietal peritondaki lokal inflamasyonu göstermek amacıyla mikroskopik olarak visseral ve parietal inflamasyon ile birlikte visseral ve parietal damar çoğalması (anjyogenez) incelenmiştir. Visseral periton inflamasyonu incelendiğinde kontrol grubu ile peritonit grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Ancak kontrol grubu ile peritonit+tedavi grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Parietal peritonun inflamasyonuna bakıldığında kontrol ve peritonit grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuş, ancak peritonit grubu ile tedavi grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Visseral anjyogenez skorları da kontrol grubu

ile peritonit arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak kontrol grubu ile tedavi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Parietal anjiyogenezde de kontrol ile peritonit grupları arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Her iki grupta da peritonit ile tedavi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında, Kantaron Yağı'nın histolojik değerlendirmede de intraperitoneal kullanımda peritoniti önlemediği görülmüştür.

Çalışmamızda bazı kısıtlamaların mevcut olduğunun belirtilmesinde yarar bulunmaktadır.

- a. Bu çalışmanın insan modeli üzerinde çalışılmamış olması, hayvan modellerinin daha güvenli olmakla birlikte, insan modelleri ile aynı sonuçları her zaman veremeyebilmekte, gerçek dünya sonuçları ile farklılık gösterebilmektedir. Bu açıdan translasyonel çalışmalar önemini korumaktadır.
- b. Ratların 5. günde kurban edilmesi nedeniyle adezyonlara ilişkin değerlendirmeler detaylı olarak yapılamamıştır.
- c. Sadece pro-inflamatuvar sitokinler çalışılmış olup inflamasyonun diğer belirteçleri olan anti-inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres markerları çalışılmamıştır.
- d. Ratlardan yeterli kan alınamaması nedeni ile çalışma planında bulunan lökosit verileri çalışılmadan çalışmadan çıkartılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışma, deneysel peritonit modelinde intraperitoneal olarak verilen Kantaron Yağı'nın etkisini incelemeyi amaçlamıştır. Bu amaçla yapılan literatür çalışmalarında Kantaron Yağı'nın anti-inflamatuvar ve epitelizasyon üzerine etkileri olduğu ifade edilmiştir. Fakat çalışmamızda görüldüğü kadarıyla, peritonitte intraperitoneal olarak verilen Kantaron Yağı'nın sistemik inflamasyon üzerine etkisi olmadığı, hatta saf zeytinyağı ve Kantaron Yağı'nın inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir. Fibrozis üzerine ise visseral ve parietal peritonda koruyucu etkisi olduğu görülmüştür.

Bu bilgiler ışığında, deneysel peritonit modellerinde ve insanda intraabdominal Kantaron Yağı ile yıkamanın uygun olmadığını, ancak peritonit olmayan modellerde Kantaron Yağı'nın intraperitoneal adezyon üzerine olumlu etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat oluşabilecek inflamasyon açısından intraperitoneal Kantaron Yağı kullanmak risk oluşturabilmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kirkpatrick AW, Coccolini F, Ansaloni L, Roberts DJ, Tolonen M, McKee JL, Leppaniemi A, Faris P, Doig CJ, Catena F, Fabian T, Jenne CN, Chiara O, Kubes P, Manns B, Kluger Y, Fraga GP, Pereira BM, Diaz JJ, Sugrue M, Moore EE, Ren J, Ball CG, Coimbra R, Balogh ZJ, Abu-Zidan FM, Dixon E, Biffl W, MacLean A, Ball I, Drover J, McBeth PB, Posadas-Calleja JG, Parry NG, Di Saverio S, Ordonez CA, Xiao J, Sartelli M. Closed Or Open after Laparotomy (COOL) after Source Control for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis Investigators. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. *World J Emerg Surg.* **2018**;13:26.
2. Lodato RF, Khan AR, Zembowicz MJ, Weisbrodt NW, Pressley TA, Li YF, Lodato JA, Zembowicz A, Moody FG. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol.* **1999**;276(6):1356-62.
3. Koç TR, Tarhan ÖR, Sarıcık B. Effects of peritoneal lavage and dry cleaning on bacterial translocation in a model of peritonitis developed using cecal ligation and puncture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2018 Jul.** 24(4):281-286.
4. Fernández LG, Matthews MR, Seal L. Intraabdominal Lavage of Hypochlorous Acid: A New Paradigm for the Septic and Open Abdomen. *Wounds.* **2020**;32(4):107-114.
5. Ermişler B. Deneyisel akut travmatik timpan membran perforasyonunda dekspanthenol ve Hypericum perforatum ekstresinin iyileşme üzerine etkisi (Uzmanlık Tezi). Aydın, Adnan Menderes Üniversitesi, **2016**.
6. Yücel A, Kan Y, Yeşilada E, Akın O. Effect of St.John's wort (V Hypericum Perfaratum) oily extract for hte care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of Ethnopharmacology.* **2017**; 196:236-241.
7. Van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, Kenter GG, Rikkers LG, Lok CA. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell.* **2017**;49(1):95-105.
8. Kastelein AW, Vos LMC, de Jong KH, van Baal JOAM, Nieuwland R, van Noorden CJF. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Semin Cell Dev Biol.* **2019**;92:27-36.
9. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* **2006**;183:1-144.
10. Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Rynne-Vidal Á, Pérez-Lozano ML, Gilsanz Á, Ruiz-Carpio. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *The Journal of pathology,* **2013**; 231.4: 517-531.
11. Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: role of vascular endothelial growth factor. *American Journal of Kidney Diseases,* **2005**, 46.5: 938-948.
12. Michailova KN. Mesothelial lamellar bodies in norm and experimental conditions. Transmission and scanning electron microscopic observations on the peritoneum, pleura and pericardium. *Anatomy and embryology* **2004**; 208.4:301-309.

13. **Mutsaers SE.** The mesothelial cell. *The international journal of biochemistry & cell biology* **2004**; 36.1: 9-16.
14. **Ito T, Yorioka N, Yamamoto M, Kataoka K, Yamakido M.** Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology* **2000**; 11.11: 1969-1979.
15. **Mutsaers SE.** Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology* **2002**; 7.3: 171-191.
16. **Wang ZB, Li M, Li JC.** Recent advances in the research of lymphatic stomata. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology* **2010**; 293.5: 754-761.
17. **Baradi AF, Rao SN.** A scanning electron microscope study of mouse peritoneal mesothelium. *Tissue and Cell* **1976**; 8.1: 159-162.
18. **Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH, Wight TN.** Hyaluronan-dependent pericellular matrix. *Advanced drug delivery reviews* **2007**, 59.13:1351-1365.
19. **Li J, Chen X, Yu S.** The ultrastructure of vesicle-containing cells and ER-cells of human peritoneum. *Annals of Anatomy* **1996**; 178.4:365-367.
20. **Van der Pol E, Böing AN, Harrison P, Sturk A, Nieuwland R.** Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacological reviews*, **2012**, 64.3:676-705.
21. **Schmitz G, Müller G.** Structure and function of lamellar bodies, lipid-protein complexes involved in storage and secretion of cellular lipids. *Journal of lipid research* **1991**; 32.10:1539-1570.
22. **Dobbie JW.** Surfactant protein A and lamellar bodies: a homologous secretory function of peritoneum, synovium, and lung. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* **1996**; 16.6:574- 581.
23. **Dobbie JW.** New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases* **1990**; 15.2:97-109.
24. **Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martínez-Estrada OM, Qing W, Lee M.** Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nature cell biology* **2014**; 16.4:367-375.
25. **Yurchenco PD.** Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **2011**; 3.2:004911.
26. **Rafferty AT.** Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *Journal of anatomy* **1973**; 115.3:375.
27. **Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Centonze VE, Bonewald LF, Schenken RS.** Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*, **2001**; 8(5):299- 304.
28. **Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Ujszaszi A, Wallwiener M, Nyarangi-Dix J.** Quantitative histomorphometry of the healthy peritoneum. *Scientific reports* **2016**; 6(1):1-9.
29. **Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR.** Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* **2002**; 13(2):470-479.
30. **Knudsen PJ.** The peritoneal elastic lamina. *Journal of anatomy* **1991**; 177: 41.

31. **Benias PC, Wells RG, Sackey-Aboagye B, Klavan H, Reidy J, Buonocore D.** Structure and distribution of an unrecognized interstitium in human tissues. *Scientific reports* **2018**; 8(1):1-8.
32. **Coffey JC, O'leary DP.** The mesentery: structure, function, and role in disease. *The lancet Gastroenterology & hepatology* **2016**; 1.3:238-247.
33. **Sayek İ, Temel Cerrahi, 2.** Baskii Ankara: Günes Kitabevi, **1996**:895-96.
34. **Wittmann DH, Walker AP, Condon RE.** Peritonitis and Intraabdominal Infection. In: *Schwartz Principles of Surgery*, 6th ed. New York. Mc Graw Hill; **1994**:1449-83.
35. **Khanna R, Krediet RT.** Chapter 4: the peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*, 3rd ed., **2009**.
36. **Aguirre AR, Abensur H.** Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane. *Brazilian Journal of Nephrology* **2014**; 36:74-79.
37. **Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN.** Peritoneum, omenta, and internal hernias. *Skandalakis surgical anatomy. The embryologic and anatomic basis of modern surgery*, **2004**;1:493-549.
38. **Blackburn SC, Stanton MP.** Anatomy and physiology of the peritoneum. *Seminars in pediatric surgery*. **2014**; 23(6):326-330.
39. **Standring S.** *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences, **2021**.
40. **Healy JC, Reznek RH.** The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes. *European radiology* **1998**; 8.6: 886-900.
41. **Coffey JC, Dillon M, Sehgal R, Dockery P, Quondamatteo F, Walsh D.** Mesenteric-based surgery exploits gastrointestinal, peritoneal, mesenteric and fascial continuity from duodenojejunal flexure to the anorectal junction-a review. *Digestive Surgery* **2015**; 32.4:291-300.
42. **Krediet RT, Lindholm B, Rippe B.** Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Peritoneal Dialysis International* **2000**; 20(4):22-42.
43. **Mahedero G, Moran JM, Salas J, Blanco M.** Absorption of Intralipid and interferences from nutrients infused into the peritoneal cavity of the rat. *American journal of surgery*. **1992**;164(1):45-50
44. **Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P.** The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol*. **2017**;243(2):137- 147.
45. **Wasnik AP, Maturen KE, Kaza RK, Al-Hawary MM, Francis IR.** Primary and secondary disease of the peritoneum and mesentery: review of anatomy and imaging features. *Abdom Imaging*. **2015**;40(3):626-42.
46. **Howard JM, Singh LM.** Peritoneal Fluid pH After Perforation of Peptic Ulcers: The Myth of Acid-Peritonitis. *Archives of Surgery* **1963**; 87(3):483- 484.
47. **Oygür N, Okutan A.** Bölüm 13: İntraabdominal apseler. Bilgel H (ed). *Genel Cerrahi*. Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 1. baskı, **2007**:849-876.
48. **Sayek İ, Temel Cerrahi, 2.** Baskı Ankara: Günes Kitabevi, **1996**:1408-1433.

49. **Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, Bermudez C, Gutierrez-Acevedo MN, Barcán LA.** Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **2019**; 31(4):540-6.
50. **Calandra T, Cohen J.** The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Critical care medicine*, **2005**; 33(7):1538-1548.
51. **Kalafat i** Karın İçi İnfeksiyonlarda Kaynak Kontrolü. *Güncel Bilgiler Işığında Sepsis*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Faaliyetleri. **2006**; s. 69 – 81.
52. **Ordoñez CA, Puyana JC.** Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surgical Clinics*, **2006**; 86(6):1323-1349.
53. **Tandon P, Garcia TG.** Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* **2008**; 28(1):26-42.
54. **Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M.** *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Cilt: 1-2. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. **2017**.
55. **Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV.** Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intraabdominal infections. *Ann Surg* **1990**; 210:114-132.
56. **Swartz S, Sires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC.** Surgical infections. *Principles of Surgery*. **2005**;8:78-97.
57. **Ross JT, Matthay MA, Harris HW.** Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. **2018**;361:k1407.
58. **Büchler MW, Baer HU, Brügger LE, Feodorovici MA, Uhl W, Seiler C.** Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herdsanierung und intraoperative extensive Lavage. *Chirurg*. **1997**;68(8):811-5.
59. **Solomkin JS, Meakins JL, Allo MD.** Antibiotic trials in intra-abdominal infections. A critical evaluation of study design and outcome reporting. *Ann Surg* **1984**; 200:29.
60. **Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD.** Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase 3 trial, *Ann Surg* **2003**; 237:235.
61. **Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Gupta SK.** An introduction of tertiary peritonitis. *Journal of emergencies, trauma, and shock* **2014**; 7(2):121.
62. **Koç Y, Baştürk T, Yılmaz M, Sakacı T, Ahbap E, Ünsal A.** Cause of chemical peritonitis: Antiseptic hand disinfectant solution. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. **2009**;43(4):178-80.
63. **Erginel B.** Deneysel Peritonit Modelinde Doku Plazminojen Aktivatörlerinin ve Probiyotiklerin Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, **2011**.
64. **Arslan Cellat EG.** Deneysel Peritonit Oluşturulmuş Ratlarda İntraperitoneal Etanercept Uygulamasının Oksidatif Stres Göstergeleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, **2014**.

65. **Köksal A.** Ratlarda Klebsiella Pneumoniae İle Oluşturulan Deneysel Peritonit Modelinde Kolistin Ve Fosfomisin Tedavisinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Eğitim Kliniği, Ankara, **2021**.
66. **Bilaloğlu MH.** Ratlarda Oluşturulan Deneysel Peritonit Modelinde İntraperitoneal Lr-Prp' Nin Bakteriyel Translokasyona Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta, **2022**.
67. **Contarlı A.** Ratlarda Oluşturulan Deneysel Peritonit Modelinde İntraperitoneal Hipokloröz Asit (HOCl)'Nin Bakteriyel Translokasyona Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı ,Isparta, **2022**.
68. **Aktaş Ş.** Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Peritonitte Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Etkinliği, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, **1991**.
69. **Crockett SL, Robson NK.** Taxonomy and chemotaxonomy of the Genus Hypericum. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology* **2011**; 5(1):1-13.
70. **Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD.** St. John's wort (Hypericum perforatum L.): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2001**; 53(5):583-600.
71. **Gaid M, Biedermann E, Füller J, Haas P, Behrends S, Krull R, Scholl S, Wittstock U, MüllerGoymann C, Beerhules L.** Biotechnological production of hyperforin for pharmaceutical formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2018**; 126:10-26.
72. **Darcan S.** Streptozotosin ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine Hypericum perforatum merheminin etkilerinin incelenmesi.Tıpta Uzmanlık Tezi, Kütahya, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, **2013**.
73. **Kaçar A, Azkan N.** Sarı kantaronda (Hypericum Perfaratum L.) hiperesin ve üst drog herba verimi ile bazı morfolojik ve agronomik özellikler arasındaki ilişkiler. *Uludag. Univ. Zir. Fak. Derg.* **2004**; 18(2): 109-122.
74. **Kızıl S, İnan M, Kırıcı S.** Determination of the best herbage yield and hypericin content of St. John's wort(hypericum perforatum l.) under semi arid climatic conditions. *Turkish Journal Of Field Crops.* **2013**; 18(1):95-100.
75. **Peşin İ.** Hypericum Perforatum L. Ve Hypericum Scabrum L.bitkilerinin yara iyileştirici ve antienflamatuvar aktiviteleri üzerinde çalışmalar. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, **2007**.
76. **Aydın A.** Ratlarda karaciğerde oluşturulan hepatik iskemi reperfüzyon hasarı üzerine h. perforatum'un etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, **2009**.
77. **Çaycı MK.** Hypericum perforatum ve Tarantula cubensis Özütlerrinin Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Mide Mukozası Hasarına Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Doktora tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, **2006**.
78. **Şengüler K.** Ege bölgesi'nin farklı lokasyonlarına ait hypericum perforatum l. türünde morfolojik, anatomik çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, **2009**.
79. **Topal A.** Bazı kantaron bileşiklerinin mide üzerine etkileri. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, **2011**.
80. **Büyük B.** Sıçan fetüslerinde kantaron (Hypericum Perfaratum L). karaciğere etkisi. Tıpta Uzmanlık tezi, , Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, **2009**.

81. **Ceylan A, Bayram E, Arabacı O, Marquard RA, Özay N, Geren H.** Ege bölgesi florası kantaron (*H. perforatum* L.) populasyonlarının uygun kemotiplerin belirlenmesi ve ıslahı. **Ege Univ. Ziraat Fak Derg.** 2005; 42(3):33-44.
82. **Saddiye Z, Naeen I, Maimoona A.** A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. **J Ethnopharmacol** 2010; 131:511-521.
83. **Baytop T.** *Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi (Geçmişte ve Bugün).* İstanbul Üniversitesi Yayınları 1999.
84. **Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T.** Traditional medicine in Turkey 10: Folk medicine in central Anatolia. **Journal of Ethnopharmacology** 2001; 75:95-115.
85. **Çırak C, Kurt D.** Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri ve kullanım alanları. **Anadolu J of AARI** 2014; 38-52.
86. **Röder C, Schaefer M, Leucht S.** Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John’s Wort. **Fortschr Neurol Psychiatr** 2004; 72:330-343.
87. **Westerhoff K, Kaunzinger A, Wurglics M, Dressman J, Schubert-Zsilavecz M.** Biorelevant dissolution testing of St. John’s Wort products. **Journal of Pharma and Pharmacology** 2002; 54:1615-1621.
88. **Anonymous.** German Commission Monographs. American Botanical Council, Boston MA, 1998.
89. **Anonymous.** ESCOP Monographs. The European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 2nd edition. Exeter, United Kingdom, 2003.
90. **Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y.** Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. **Journal of Ethnopharmacology** 1995; 46:133-152.
91. **Yeşilada E, Gürbüz L.** Evaluation of the anti-ulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum*. **Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi University** 1998; 15:25-31.
92. **Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y.** Wound-healing activity of St. John’s Wort (L.) on chicken embryonic fibroblasts. **Journal of Ethnopharmacology** 2007; 111:33-39.
93. **Hammer KD, Hillwig ML, Solco AK, Dixon PM, Delate K, Murphy PA, Wurtele ES, Birt DH.** Inhibition of prostoglandin E(2) production by antiinflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264.7 Mouse Macrophage Cells. **J Agric Food Chem** 2007; 55(18):7323-31.
94. **Süntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kırmızıbekmez H, Alper M, Yeşilada E.** Investigation on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. **Journal of Ethnopharmacology** 2010; 127.
95. **Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R.** Hyperforin a constituent of St. John’s Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 2003; 56:121-132.
96. **Schempp CM, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, Kersten A, Kiss J, Termeer CC, Gilb B, Kaufmann T, Borner C, Sleeman JP, Simon JC.** Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John’s Wort that acts by induction of apoptosis. **Oncogene** 2002; 21:1242-1250.
97. **Martarellia D, Martarellib D, Pediconia D, Nabissic MI, Perfumia M, Pompei P.** *Hypericum perforatum* methanolic extract inhibits growth of human prostatic carcinoma cell line orthotopically implanted in nude mice. **Cancer Letters** 2004; 210:27-33.

98. **Kintzios SE.** Terrestrial Plant-Derived Anticancer Agents and Plant Species Used in Anticancer Research. *Critical Reviews in Plant Sciences* **2006**; 25:79-113.
99. **Kumar, V, Cotran, R, Robbins, S.** Akciğerler ve Üst Solunum Yolları, *Temel Patoloji (Basic Pathology)*. Çevikbaş U (Çeviri Editörü). **1995**; 13393-438.
100. **Swartz Cerrahinin İlkeleri.** 11. Baskı **2022**: 2; 43-44.
101. **Di Paolo NC, Shayakhmetov DM.** Interleukin 1alpha and the inflammatory process. *Nat Immunol.* **2016**;17(8):906-913.
102. **Swartz cerrahinin ilkeleri.** 11. Baskı **2022**: 2; 42.
103. **Bertheloot D, Latz E.** HMGB1, IL-1alpha, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol.* **2017**;14(1):43-64.
104. **Dinarello CA.** Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* **2011**;117(14):3720-3732.
105. **Swartz Cerrahinin ilkeleri.** 11. Baskı **2022**: 2; s 45.
106. **Song M, Kellum JA.** Interleukin-6. *Crit Care Med.* **2005**;33(12): 463-465.
107. **Swartz cerrahinin ilkeleri.** 11. Baskı **2022**: 2; 46.
108. **Qiao Z, Wang W, Yin L.** Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis. *J Trauma Emerg Surg.* **2017**.
109. **Dekker AB, Krijnen P, Schipper IB.** Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma. *World J Crit Care Med.* **2016**;5(3):187-200.
110. **Verma R, Satapathy SK, Bilal M.** Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Transl Gastroenterol Hepatol* **2022**;7:36.
111. **Lin KH, Wang FL, Wu MS.** Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2014**;80:72-8.
112. **Assicot M, Gendrel D, Carsin H.** . High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **1993**;341:515-8.
113. **Zant R, Stocker C, Schlapbach LJ.** Procalcitonin in the Early Course Post Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* **2016**;17:624-9.
114. **Chen L, Zhang Y, Lin Y.** The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system. *Clin Biochem* **2017**;50:982-7.
115. **Patout M, Salaun M, Brunel V.** Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem* **2014**;47:263-7.
116. **Twilla JD, Nair SP, Talwar M, et al.** Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects Outcomes in Decompensated Cirrhotics with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroenterol* **2016**;111:1043-5.

117. Kudryashov NV, Ivanova EA, Kalinina TS, Shimshirt AA, Kurshin AA, Zhmurenko LA, Voronina TA. Antiexudative Effects of Finasteride and a New Pyrazolo[C]Pyridine Derivative GIZh-72 in Acetic Acid-Induced Experimental Peritonitis. *Bull Exp Biol Med.* **2020** ; 168(4):453-456.
118. Maleckas A, Daubaras V, Vaitkus V, Aniulienė A, Dirzinauskas E, Rakauskas M, Pundzius J. Increased postoperative peritoneal adhesion formation after the treatment of experimental peritonitis with chlorhexidine. *Langenbecks Arch Surg.* **2004**; 389(4):256-60.
119. Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC Jr. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg.* **2010** 97(2):151-9.
120. Hızlı D, Hızlı F, Köşüş A, Yılmaz S, Köşüş N, Haltaş H, Dede H, Kafalı H. Effect of Hypericum perforatum on intraperitoneal adhesion formation in rats. *Arch Med Sci.* **2014**; 10(2):396-400.
121. Akman S, Koyun M, Gelen T, Coskun M. Comparison of intraperitoneal antithrombin III and heparin in experimental peritonitis. *Pediatr Nephrol.* **2008**; 23(8):1327-30.
122. Alatab S, Najafi I, Atlasi R, Pourmand G, Tabatabaei-Malazy O, Ahmadbeigi N. A systematic review of preclinical studies on therapeutic potential of stem cells or stem cells products in peritoneal fibrosis. *Minerva Urol Nefrol.* **2018**; 70(2):162-178.
123. Lee JH, Liu A, Park JH, Kato H, Hao Q, Zhang X, Zhou L, Lee JW. Therapeutic Effects of Hyaluronic Acid in Peritonitis-Induced Sepsis in Mice. *Shock.* **2020**; 54(4):488-497.
124. Sener A, Sahbaz A, Sener LT, Tekkesin MS, Kaya B. Effect of intra-abdominally administered mesalazine (5-aminosalicylic acid) in experimental peritonitis. *North Clin Istanbul.* **2018**; 5(3):171-175.
125. DS, Mani I, Ravikumar G, Avadhany ST. Effect of Curcumin in Experimental Peritonitis. *Indian J Surg.* **2015**; 77(6):502-7.
126. İlhan M, Süntar İ, Demirel MA, Yeşilada E, Keleş H, Küpeli Akkol E. A mixture of St. John's wort and sea buckthorn oils regresses endometriotic implants and affects the levels of inflammatory mediators in peritoneal fluid of the rat: A surgically induced endometriosis model. *Taiwan J Obstet Gynecol.* **2016**; 55(6):786-790.
127. Yildirim Y, Cellad EG, Kara AV, Yılmaz Z, Kadiroglu AK, Bahadır MV, Gul M, Ketani MA, Yılmaz ME. Effect of Intraperitoneal Etanercept on Oxidative Stress in Rats with Peritonitis. *Oxid Med Cell Longev.* **2016**; 9418468.
128. Salman B, Yılmaz TU, Tezcaner T, Demir EO, Paşaoğlu OT. Exogenous recombinant adiponectin improves survival in experimental abdominal sepsis. *Balkan Med J.* **2014**;31(3):244-8.
129. Ay T, Avlan D, Polat A, Tamer L, Büyükaşar K, Aksöyek S. Peritonit oluşturulan sıçanlarda high mobility group box-1 ve tümör nekroz faktör-alfa inhibisyonunun barsak morfolojisi ve motilite üzerine etkisi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* **2008**; 22(1): 15 - 24.
130. Kakanezhadi A, Rezaei M, Raisi A, Dezfoulan O, Davoodi F, Ahmadvand H. Rosmarinic acid prevents post-operative abdominal adhesions in a rat model. *Sci Rep.* **2022**;12(1):18593
131. Redondo-Calvo FJ, Bejarano-Ramírez N, Baladrón V, Montenegro O, Gómez LA, Velasco R, Villasanti N, Illescas S, Franco-Sereno MT, Gracia I, Rodríguez JF, Muñoz-Rodríguez JR, Pérez-Ortiz JM. Black Garlic and Thiosulfinate-Enriched Extracts as Adjuvants to Ceftriaxone Treatment in a Rat Peritonitis Model of Sepsis. *Biomedicines.* **2022**;10(12):3095.

132. Abdel-Razik A, Mousa N, Elhammady D, Elhelaly R, Elzehery R, Elbaz S, Eissa M, El-Wakeel N, Eldars W. Ascitic Fluid Calprotectin and Serum Procalcitonin as Accurate Diagnostic Markers for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gut Liver*. **2016**;10(4):624-31.
133. Cariello M, Contursi A, Gadaleta RM, Piccinin E, De Santis S, Piglionica M, Spaziante AF, Sabbà C, Villani G, Moschetta A. Extra-Virgin Olive Oil from Apulian Cultivars and Intestinal Inflammation. *Nutrients*. **2020**; 12(4):1084.
134. Aydın İ. Asetik asitle indüklenmiş kolitte kantaron yağının etkinliğinin araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, **2021**.
135. Oztan MO, Ercan UK, Aksoy Gokmen A, Simsek F, Ozdemir GD, Koyluoglu G. Irrigation of peritoneal cavity with cold atmospheric plasma treated solution effectively reduces microbial load in rat acute peritonitis model. *Sci Rep*. **2022**;12(1):3646.
136. Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum. *J Pharm Pharmacol*. **2002**;54(10):1379-83.
137. Yılmazlar At, Sayar R, Kutlay B. Sıçanlarda oluşturulmuş fekal peritonitlerin tedavisinde peritoneal lavajın etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **1992**; 3(1), 29-35.
138. Altunal C, Agalar F, Agalar C, Daphan C, Saygun O, Aydinuraz K, Sahiner T, Atasoy P, Caglayan O, Dom S. The Effect of Simvastatin on Pulmonary Damage in Experimental Peritonitis in Rats. *Indian J Surg*. **2015**;77(2):370-5.
139. Gutiérrez-Falcón AI, Ramos-Nuez AM, De Los Monteros Y, Zayas AE, Castillo DFP, García-Laorden MI, Chamizo-López FJ, Real Valcárcel F, Campelo FA, Benítez AB, Salgueiro PN, Cabrera CD, Rivero-Vera JC, González-Martín JM, Caballero JM, Frías-Beneyto R, Villar J, Martín-Barrasa JL. Probiotic Properties of *Alcaligenes faecalis* Isolated from *Argyrosomus regius* in Experimental Peritonitis (Rat Model). *Probiotics Antimicrob Proteins*. **2021**; 13(5):1326-1337.
140. Sousa-Neto BP, Cunha FVM, Nunes DB, Gomes BS, Amorim LV, Lopes EM, Gutierrez SJC, Almeida FRC, Arcanjo DDR, Souza MFV, Oliveira FA. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of the Indole-Derived N-Salicyloyltryptamine on Peritonitis and Joint Disability Induced by Carrageenan in Rodents. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2022**; 5524107
141. Costalonga EC, de Freitas LJ, Aragone DDSP, Silva FMO, Noronha IL. Anti-fibrotic effects of valproic acid in experimental peritoneal fibrosis. *PLoS One*. **2017**;12(9):e0184302.
142. Seyhan N. Evaluation of the Healing Effects of *Hypericum perforatum* and Curcumin on Burn Wounds in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. **2020**; 6462956.
143. Altan A, Aras MH, Damlar İ, Gökçe H, Özcan O, Alpaslan C. The effect of Hypericum Perforatum on wound healing of oral mucosa in diabetic rats. *Eur Oral Res*. **2018**;52(3):143-149.
144. Tuncer K, Demir M, Şenocak E, Mendil AS, Gezer A, Pür B, Öztürk R. The effects of Tendoflex (polytendon complex) and Hypericum perforatum (St. John's wort oil) on repaired Achilles tendon healing in rats. *Jt Dis Relat Surg*. **2021**;32(3):676-687.
145. Nayak SB, Isik K, Marshall JR. Wound-Healing Potential of Oil of Hypericum perforatum in Excision Wounds of Male Sprague Dawley Rats. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. **2017**;6(12):401-406.
146. Yang SK, Xiao L, Zhang H, Xu XX, Song PA, Liu FY, Sun L. Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. **2014**; 14:452.

147. Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, Zhang X, Zhao WM, Li B, Li L, Dong PL, Ding HG. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis.* **2015**;15:55.
148. Wu H, Chen L, Sun Y, Meng C, Hou W. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis. *Pak J Med Sci.* **2016**;32(6):1484-1488.
149. Verma R, Satapathy SK, Bilal M. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* **2022**;7:36.
150. Yücel T, Gönüllü D, Güçlü S, Sit M, Adaleti R, Tetikkurt S, Özcan A, Köksoy FN. Normobarik oksijenin deneysel peritonitin tedavisindeki yeri ve tedavinin izlenmesinde rektal ateş, lökosit, CRP ve prokalsitoninin. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2008**;14(1):14-20.
151. Akçay I, Okoh AK, Yalav O, Eray IC, Rencuzogullari A, Dalci K, Elkan H, Alparslan AH. The prognostic value of pro-calcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a single-center prospective study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2014**;20(5):343-52.