

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



FACTORI PREDICTIVI ÎN PERITONITA ACUTĂ SECUNDARĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător doctorat:

PROF. UNIV. DR. VALENTIN TITUS GRIGOREAN

Student doctorand:

DR. COSTIN – GEORGE FLOREA

2023

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate și prezentate în cadrul cercetărilor doctorale.....	5
Lista cu abrevieri și simboluri.....	6
Introducere.....	7
I. Partea generală. Stadiul actual al cunoașterii.....	8
1. Anatomia peritoneului.....	9
1.1. Topografia peritoneului.....	10
1.2. Peritoneul ficatului.....	15
1.3. Peritoneul stomacului	16
1.4 Peritoneul duodenului.....	17
1.5 Peritoneul jejunu-ileonului.....	18
1.6 Peritoneul cecului și apendicelui vermiform.....	18
1.7 Peritoneul colonului ascendent și descendent.....	19
1.8. Peritoneul colonului transvers.....	19
1.9 Peritoneul colonului sigmoid.....	20
1.10 Peritoneul rectului.....	20
1.11 Peritoneul splinei.....	20
1.12 Vascularizația și inervația peritoneului.....	20
2. Histologie și fiziologie.....	21
3. Sepsisul Abdominal	22
3.1 Peritonita.....	23
3.1.1 Clasificarea peritonitei.....	23
3.1.2 Fiziopatologia peritonitei.....	24
3.1.3 Morfopatologie.....	26
3.1.4 Microbiologia.....	26
3.1.5 Etiologia peritonitei secundare.....	28
3.1.6 Diagnostic clinic.....	29
3.1.7 Diagnosticul paraclinic.....	30
3.1.8 Diagnosticul diferențial.....	32
3.1.9 Tratamentul peritonitei acute secundare.....	32
3.1.10 Evoluție, complicații și prognostic.....	40
3.2 Abcesele intraabdominale – Peritonita localizată.....	42

II. Partea specială. Contribuții personale.....	46
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	47
5. Studiul I – Analiza retrospectivă pe 4 ani a pacienților internați cu diagnosticul de peritonită acută în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar - Arseni” București.....	48
5.1. Introducere	48
5.2. Material și metodă.....	49
5.3. Rezultate.....	51
5.3.1. Analiza preliminară a lotului studiat.....	51
5.3.2. Analiza statistică a lotului studiat.....	77
5.4. Discuții.....	151
6. Studiul II – Elemente clinice, biologice și histopatologice analizate în dinamică în peritonita acută secundară. Eficiența Cefuroximului și a Meropenemului la animalul de laborator cu peritonită acută secundară experimentală.....	155
6.1. Introducere	155
6.2. Material și metodă.....	155
6.3. Rezultate.....	160
6.4. Analiza rezultatelor.....	183
6.5. Discuții.....	192
Concluzii și contribuții personale.....	195
Referințe bibliografice.....	198
Anexe.....	208
Avize ale comisiilor de bioetică.....	209
Articole științifice publicate	211
Articolul I – Meropenem antibiotic therapy in acute secondary peritonitis, therapeutic effects superior to other therapies – experimental clinical and histopathological study in the laboratory animal.....	213
Articolul II – First – line meropenem antibiotic therapy in acute peritonitis secondary to colic perforation. Clinical and histopathological study on the laboratory animal.....	225
Articolul III – Is the Mannheim index still useful in the prognosis of patients with secondary acute peritonitis?.....	240

Articole publicate în reviste de specialitate:

Meropenem antibiotic therapy in acute secondary peritonitis, therapeutic effects superior to other therapies – experimental clinical and histopathological study in the laboratory animal; Costin George Florea, Daniel Alin Cristian, Ionuț Simion Coman, Cristin Coman, Teodoru Soare, Anwar Erchid, Iancu Emil Pleșea, Mircea Lițescu, Valentin Titus Grigorean, Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2022, Volume 63, Number 4, pages 615 - 623 (indexed in Clarivate Analytics, National Library of Medicine, Medline, PubMed, SciVerse Scopus, Embase, SJR, Index Copernicus, National Research Council; ISSN (print) 1220–0522, ISSN (online) 2066–8279 doi: 10.47162/RJME.63.4.03, 2021 JCR Science Edition Impact Factor 0,833, 5-Year Impact Factor 1.24, Article Influence Score 0.219); <https://rjme.ro/archive/63/4/3/>

First-line Meropenem antibiotic therapy in acute peritonitis secondary to colic perforation. Clinica and Histopathological study on the laboratory animal. C. G. Florea, T. Soare, I. S. Coman, C. Coman, M. Lițescu, C. Burleanu, Violeta Elena Coman, Raluca Maria Florea, A. Erchid, V. T. Grigorean; The Medical-Surgical Journal, volumul 127, numărul 1, 2023, indexată Web of Science Core Collection - Emerging Science Citation Index, ISSN-L: 2286-2560, online ISSN: 2286-2560, print ISSN: 0048-7848; <https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2712>

Is the Mannheim index still useful in the prognosis of patients with secondary acute peritonitis? C. G. Florea, I. S. Coman, M. Lițescu, C. Burleanu, Violeta Elena Coman, Raluca Maria Florea, A. Erchid, V. T. Grigorean; The Medical-Surgical Journal, volumul 127, numărul 1, 2023, indexată Web of Science Core Collection - Emerging Science Citation Index, ISSN-L: 2286-2560, online ISSN: 2286-2560, print ISSN: 0048-7848; <https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2762>

MENȚIUNI PRIVIND REDACTAREA REZUMATULUI

Lucrarea de față reprezintă rezumatul tezei de doctorat intitulată “Factori predictivi în peritonita acută secundară”, propunându-și să evidențieze elementele principale ale tezei, atât din partea generală, privind datele din literatură, cât și cele din partea specială, privind cele două studii realizate în cadrul tezei doctorale.

Introducere

Peritonita acută reprezintă o inflamație a peritoneului parietal, ce poate avea multiple etiologii și ale cărui consecințe se răsfrâng atât asupra tubului digestiv, cât și la nivel sistemic, printr-o implicare multiorganică.

Această patologie reprezintă una dintre cele mai întâlnite suferințe întâlnite în secțiunile de chirurgie generală, reprezentând de foarte multe ori o provocare atât din punct de vedere al stabilirii mecanismului obstructiv, cât și din punct de vedere al planului terapeutic instituit.

Am optat pentru subiectul peritonitei acute având în vedere numărul mare de asemenea cazuri cu care ne confruntăm în activitatea chirurgicală de zi cu zi. Pe de altă parte, prin consultarea

literaturii de specialitate, am observat că această patologie nu este acoperită atât de mult precum s-ar crede, în ciuda posibilităților foarte ofertante de a o aborda din punct de vedere științific.

Astfel, în prima secțiune a lucrării de față, denumită „Partea generală. Stadiul actual al cunoașterii”, am încercat să expunem succint datele anatomice ale cavității peritoneale și peritoneului, noțiuni de fiziologie a tubului digestiv, precum și mecanisme fiziopatologice implicate în peritonita acută. De asemenea, am prezentat principalele clasificări ale peritonitei acute, diagnosticul acesteia cu toți pașii ce îi presupune, precum și principiile tratamentului medico-chirurgical ce trebuie instituit.

Partea specială, a contribuțiilor personale, este deschisă cu un studiu ce cuprinde pacienții diagnosticați și operați pentru peritonită acută în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni” din București în perioada 2016 – 2019. Studiul a monitorizat mulți parametri clinici și biologici ai lotului de pacienți studiat, cauza peritonitei, procedurile realizate, precum și evoluția postoperatorie a acestora. S-a realizat și o analiză statistică a lotului de pacienți,

Cel de-al doilea studiu expus în lucrarea de față a fost realizat în cadrul Institutului Național de Cercetare „Cantacuzino”, sub îndrumarea Dr. Cristin Coman și a fost unul experimental, realizat pe șobolani. Acestora le-a fost produsă o perforație digestivă, fie la nivelul jejunului, fie la nivelul colonului sigmoid, cu monitorizarea în dinamică a mulți parametri clinici, imagistici, biologici, precum și analiza histopatologică a segmentelor de tub digestiv perforate și peritoneului perietal.

Nu în ultimul rând, menționăm că s-au respectat toate principiile etice și deontologice ale lucrării de față, atât în ceea ce privește confidențialitatea datelor personale ale pacienților, referințele bibliografice utilizate.

I. Partea generală. Stadiul acutal al cunoașterii.

1. Anatomia peritoneului

Peritoneul reprezintă o membrană seroasă, care este formată din două foițe, cea parietală căptușind cavitatea abdominală și pelvină, iar cea viscerală care învelește organele, între cele două foițe aflându-se cavitatea peritoneală.

Peritoneul parietal este mai gros și mai rezistent comparativ cu peritoneul visceral, dar acesta din urmă este mai aderent la organele acoperite.

Peritoneul visceral este foarte aderent la suprafața organelor, unde face parte din structura lor, formează tunică seroasă a acestora (stomac, ficat). Legătura dintre organe și peritoneul visceral se face cu ajutorul unui strat subseros.

Cavitatea peritoneală este o cavitate virtuală în mod normal, care devine reală în cazul marilor colecții lichidiene. Ea este formată dintr-o lamă fină de lichid seros care se află între cele două foițe ale peritoneului.

Cavitatea peritoneală este închisă la bărbați, în timp ce la femei aceasta comunică cu trompele uretine, iar cu ajutorul lor cu uterul, vaginul și exteriorul printr-un orificiu.

2. Histologie și fiziologie

Din punct de vedere histologic peritoneul este format din mezoteliu, situat la exterior, alcătuit din celule mezoteliale dispuse în strat continuu, acoperind țesutul conjunctiv subiacent și din celule conjunctive, care sunt în număr redus. (1) Dacă numărul celulelor mezoteliale scade se produc adeziuni între cele două foițe. (2) La nivelul polului apical al celulelor mezoteliale se află microvili, aceștia ajutând la creșterea suprafeței funcționale a peritoneului, având rol în funcția de absorbție. (1)

Cavitatea peritoneală conține aproximativ 50 de ml de lichid izotonic și mai puțin de 300 de celule mononucleare. Lichidul peritoneal este format din apă, proteine, electroliți și diferite tipuri de celule, acesta înlesnind mișcările viscerelor. (2)

Funcțiile peritoneului: Funcția secretorie; Funcția de absorbție; Funcția de apărare; Funcția de depozit.

3. Sepsisul abdominal

Sepsisul intraabdominal reprezintă a doua cea mai comună cauză de sepsis, cu rată crescută de mortalitate. În ciuda progreselor realizate în diagnosticul și tratamentul atât chirurgical, cât și antibiotic, al peritonitei, mortalitatea acesteia rămâne ridicată, de cele mai multe ori asociind complicații intraabdominale. (3)

Societatea Mondială de Chirurgie de Urgență recomandă ca în cazul pacienților cu sepsis sau șoc septic cu punct de plecare abdominal să fie administrat cât mai repede tratament de reechilibrare hemodinamică, antibiotic și să se realizeze controlul sursei peritonitei. (4)

Peritonita este definită ca inflamația acută sau cronică a seroasei peritoneului, din cauza unor agenți fizico-chimici, infecțioși sau iatrogeni.

Clasificarea peritonitei:

În funcție de natura inflamației: **Chimică** – aseptică, aceasta apare prin iritația chimică a seroasei cum se întâmplă în cazul ulcerului perforat; **Microbiană** – septică, apare prin proliferare microbiană

În funcție de modalitatea de inoculare: **Primară** – aceasta reprezintă rezultatul translocării bacteriene; **Secundară** – aceasta este cauzată de contaminarea directă de la nivelul unui organ din vecinătate din cauza perforației, injuriei sau necrozei. (5,6); **Terțiară** – aceasta apare în cazul recurenței sau persistenței peritonitei primare sau secundare în ciuda unui tratament corespunzător.

În funcție de extensia inflamației: Difuză (generalizată); Localizată

În funcție de evoluție: Acută; Cronică

În funcție de aspectul exudatului: Seroasă; Fibrinoasă; Purulentă

Fiziopatologia peritonitei

Modificările locale: Fenestrarea seroasei peritoneale; eliberarea mediatorilor imuni și apariția răspunsului inflamator; migrarea în cavitatea peritoneală a polimorfonuclearelor și macrofagelor; hiperemie și creșterea permeabilității capilare; formarea aderențelor prin apariția exudatului fibros; resorbția parțială a lichidului peritoneal.

Manifestări viscerale și sistemice: Hipermotilitate intestinală inițial apoi hipomotilitate, ajungând până la adinamie; perturbarea dinamicii respiratorii urmată de creșterea necesității de oxigen și acidoza metabolică, hipovolemie; modificări metabolice precum hipoxemie, acidoză, hipermetabolism și anaerobioză; perturbarea coagulării; modificări cardio-circulatorii; alterarea funcției renale; citotoxicitate sistemică. (1)

Morfopatologie

Peritonitele secundare se pot clasifica în funcție de aspectul revărsatului peritoneal descoperit intraoperator, macroscopic în: Peritonite sero-fibrinoase; Peritonite purulente; Peritonite fecaloide; Peritonite biliare.

Peritonita are diferite stadii evolutive: Peritonita incipientă; Peritonita declarată; Peritonita neglijată. (7,8)

Microbiologia

Peritonitele secundare sunt infecții polimicrobiene, de la flora gastrointestinală. Cei mai frecvenți agenți patogeni întâlniți sunt: Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, streptococi, enterococi, agenți anaerobi (Bacteroides fragilis), peptococi și peptostreptococi. Între 20 %- 30% din cazurile de sepsis sunt produse de Escherichia coli, Bacteroides fragilis și ambele. (9) Bacteriile multirezistente (Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus meticilinorezistent, enterococi vancomicinorezistenți) apar la pacienții cu spitalizări recente sau cu tratament antibiotic.(10)

Etiologia peritonitei secundare

La nivelul tuturor organelor se poate produce peritonită secundară în urma unor traumatisme, cel mai adesea prin penetrare, dar și iatrogenic (proceduri endoscopice, dehiscenta de anastomoză, etc.)

Diagnostic clinic

Simptomatologie: Durerea, Vărsăturile, Tranzitul intestinal, Febra și frisoanele, Alte simptome: sughițul și distensia abdominală ca urmare a ileusului paralytic.(7)

Diagnosticul pozitiv acesta este de obicei ușor de pus având în vedere că pacientul prezintă de cele mai multe ori durere abdominală, cu contractură sau apărare musculară, febră și leucocitoză, iar investigațiile imagistice (ecografia abdominală, radiografia abdominală pe gol și tomografia computerizată) completează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial

Abdomenul acut chirurgical: ocluzia intestinală, pancreatita acută, infarct entero-mezențeric, hemoperitoneul;

Abdomenul acut non-chirurgical: colica reno-ureterală, cistită, pielonefrită, gastrită, duodenită, colită, recto-colită, boala Crohn, diverticulită, ulcerul gastric sau duodenal, ischemia mezențerică, anevrismul de aortă, infarct renal sau splenic;

Patologii extraabdominale: cetoazidoză diabetică, uremie, herpes zoster, infarct miocardic acut, pericardită, pleurezie, pneumonie, embolie pulmonară.(11)

Tratamentul peritonitei acute secundare

Acesta are următoarele obiective: oprirea accesului germenilor în cavitatea peritoneală și îndepărtarea germenilor aflați în apropierea sursei de contaminare. Acest obiectiv se realizează pe cale chirurgicală; administrarea antibioterapiei; terapia medicală pentru profilaxia insuficienței multiple de organ.(1)

1. Tratamentul dezechilibrelor hidroelectrolitice și de corectare a disfuncțiilor de organ— acesta este important pentru a scădea dezechilibrele produse de peritonita acută și trebuie să fie preoperator, transoperator și postoperator.

2. Tratamentul antibiotic

Peritonita acută secundară este o patologie pluribacteriană, motiv pentru care tratamentul antibiotic trebuie să vizeze enterobacteriile, germenii anaerobi și mai rar *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și fungi.

Tratamentul antibiotic trebuie început cât mai repede, dar înainte de inițierea lui este recomandat să se recolteze probe pentru investigații bacteriologice. Selectarea necorespunzătoare a tratamentului antibiotic inițial sau administrarea de doze inadecvate poate să ducă la prognosticul nefavorabil al pacienților și la selectarea tulpinilor rezistente.(12)

Tratamentul antibiotic trebuie să înceapă preoperator cu două antibiotice cu spectru larg, după obținerea antibiogramei se trece la un antibiotic electiv sau o anumită combinație. Durata tratamentului variază de la o zi până la 2-3 săptămâni.

3. alte studii se află în desfășurare pentru factori de stimulare a coloniilor granulocitare și macrofagice (G-CSF și GM-CSF), pentru molecula PD-1 și interleukina 7.

4. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical reprezintă cea mai importantă etapă pentru rezolvarea peritonitei acute secundare, acesta având următoarele scopuri: controlul sursei de contaminare, lavajul abdominal, îndepărtarea conținutului peritoneului și drenajul cavității peritoneale.(7)

Pentru scăderea mortalității și a morbidității este necesar să se realizeze cât mai repede controlul sursei de contaminare.(13) Acest control se face prin diferite tehnici, acestea depinzând de etiologia peritonitei: sutură, extirparea organului afectat, drenajul unei fistule anastomotice, etc.

Tratamentul standard format din intervenția chirurgicală, administrarea de antibiotice și măsurile generale de suport hemodinamic ajută la vindecarea peritonitei secundare în cazul a 90% dintre pacienți.(14)

Evoluție, complicații și prognostic

Factorii predictivi ai unui prognostic nefavorabil sunt: vârsta înaintată; malnutriția; scorul APACHE II și Indice Mannheim crescut la momentul internării; disfuncția de organ preoperatorie; absența ameliorării în 24-72 de ore în cazul unui tratament corect.(15)

Mortalitatea în peritonitele secundare variază în funcție de etiologie: în apendicita acută și ulcerul perforat mortalitatea este de 10 %, în timp ce în cazul unei peritonite postoperatorii aceasta crește la 50-60 %.(16,17)

Pentru aprecierea severității peritonitei se folosesc o serie de scoruri: Mannheim Peritonitis Index (MPI); Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II (APACHE II); Multiple Organ Dysfunction (MOD); Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); Multiple Organ Dysfunction Score (MODS).(18–23)

Cele mai utilizate scoruri sunt MPI (Mannheim Peritonitis Index) și APACHE II. MPI este specific infecțiilor intraabdominale și se poate utiliza și în dinamică. (7)

Evoluția peritonitei secundare poate fi:

Favorabilă – prin remiterea febrei, dispariția stazei gastrice, reluarea tranzitului intestinal, îmbunătățirea parametrilor biologici, reluarea alimentației orale, suprimarea progresivă a drenajelor.

Nefavorabilă – Apariția peritonitei progresive în ciuda tuturor măsurilor terapeutice, care este letală; Apariția abceselor reziduale la 8-10 zile postoperator; Apariția ocluziei intestinale mecano-inflamatorie din cauza aglutinării anselor intestinale; Apariția ocluziei mecanice prin bride.(1)

II. Partea specială. Contribuții personale.

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.

Peritonita acută, așa cum am prezentat și în partea generală, reprezintă încă o patologie de actualitate, des întâlnită, ce se constituie într-o provocare pentru chirurg, de foarte multe ori din punct de vedere al stabilirii cauzei și managementului terapeutic, cu implicații majore atât asupra prognosticului vital al pacientului, al calității vieții acestuia, cât și de ordin socio-economic.

Am realizat două studii de cercetare, primul dintre ele folosind ca substrat pacienții internați în clinica de chirurgie mai sus menționată, în perioada 2016 – 2019, diagnosticați și operați pentru peritonita acută secundară, iar cel de-al doilea studiu folosind un lot de șobolani cărora le-a fost indusă în scop experimental o peritonita acută prin perforația pilorului și a colonului sigmoid.

Ipoteza de lucru principală de la care am plecat a fost aceea că peritonita acută produce importante modificări, atât din punct de vedere clinic, biologic, cât și punct de vedere cito-arhitectural asupra țesuturilor implicate în acest proces. O altă ipoteză de lucru secundară a fost aceea că toate aceste modificări se petrec în mod diferit în funcție de caracteristicile subiectului implicat (spre exemplu vârsta, patologiiile asociate, statusul biologic, cauza peritonitei sau localizarea peritonitei).

Obiectivele generale din cadrul acestei cercetări au constat în identificarea, monitorizarea și interpretarea unor parametri cantitativi sau descriptivi ai loturilor studiate, ce au fost determinați în dinamică, precum și implicațiile unor proceduri asupra acestor parametri.

5. Studiul I – Analiza retrospectivă pe 4 ani a pacienților internați cu diagnosticul de peritonită acută în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar - Arseni” București.

Material și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv, observațional, descriptiv, pe 185 de pacienți, internați cu diagnosticul de peritonită acută și operați, în clinica de chirurgie generală din cadrul Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar – Arseni” București în perioada 2016 – 2019.

Toate informațiile anamnestice, clinice și paraclinice, au fost obținute din foile de observație ale pacienților, după aprobarea comisiei de etică a spitalului, cu respectarea drepturilor pacienților și a confidențialității datelor obținute. Totodată pacienții internați în clinică au semnat un consimțământ informat prin care și-au dat acordul pentru obținerea de date și efectuarea de fotografii și folosirea acestora în scop științific, fără a le afecta imaginea și integritatea.

Criterii de includere: pacienți internați și operați în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar Arseni” București cu diagnosticul de peritonită acută secundară în perioada 2016 – 2019

Criterii de excludere: pacienți cu peritonită acută ce nu au fost internați în perioada 2016-2019 în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar-Arseni” din București sau care au fost operați în această perioadă, dar pentru o altă patologie; pacienți diagnosticați cu peritonită acută primară sau terțiară; pacienți la care s-a suspiciat preoperator diagnosticul de peritonită acută pe baza examenului clinic și a investigațiilor imagistice, diagnostic care a fost însă infirmat intraoperator; pacienți care s-au prezentat cu simptomatologie specifică peritonitei acute, dar la care tratamentul conservator a fost eficient, cu ameliorarea simptomatologiei, chiar dacă au necesitat în cele din urmă o intervenție chirurgicală cu ocazia altei internări; pacienți diagnosticați cu peritonită acută care au refuzat intervenția chirurgicală și au solicitat externarea pe propria răspundere.

De la fiecare pacient s-au adunat o serie de parametri, ce au inclus caracteristici generale (sex, vârstă, număr de zile de spitalizare), elemente clinice la prezentare, patologie medicală asociată, intervenții chirurgicale în antecedente, medicație urmată anterior internării, mecanismul de producere al peritonitei, tipul procedurii efectuate, evoluția postoperatorie, precum și complicațiile apărute. Datele obținute au fost centralizate într-o machetă de lucru, ce a fost realizată în Microsoft Office Excel și ce a folosită ulterior pentru analiza statistică a lotului studiat.

Dintre parametrii de mai sus nu au putut fi toți analizați deoarece în cazul unora nu au fost găsite suficiente date pentru a putea fi analizate din punct de vedere statistic, cele mai importante exemplu fiind antibioterapia în cazul căreia, din motive cel mai probabil administrative, s-a înregistrat un important polimorfism al antibioticelor utilizate, atât în ceea ce privește substanța cât și clasa de antibiotice administrată, fapt ce a condus la imposibilitatea întocmirii unei statistici atât descriptive cât și analitice care să prezinte relevanță științifică. Cu toate acestea menționăm că s-au respectat principiile antibioterapiei descrise în literatura de specialitate

Totodată menționăm faptul că nu au putut fi recoltate nici suficiente date cu privire la bacteriile implicate deoarece într-o proporție de peste 70% din buletinele de bacteriologie nu s-au dezvoltat germeni pe culturile analizate.

O situație similară se întâlnește și în ceea ce privește complicațiile portoperatorii locale deoarece, din exeprianța proprie, în foarte multe cazuri acestea pot apare după externarea pacientului iar tratamentul lor nu necesită reinternarea pacientului, acestea putând fi rezolvate în policlinică. Din acest motiv am decis să nu dezvoltăm acest capitol, în caz contrar fiind nevoiti să prezentam date inexacte ce ar fi afectat valoarea științifică a acestei lucrări.

Rezultate

Analiza preliminară a lotului studiat

Pe parcursul a 4 ani (2016 - 2019), perioada studiului, au fost internați și operați un număr de 185 de pacienți cu diagnosticul de peritonită acută. În ceea ce privește distribuția pe sexe, majoritatea pacienților 62,16% (115 pacienți) au fost de sex masculin.

Pacienții din lotul studiat au avut vârste cuprinse între 9 și 86 de ani, cu o vârstă medie de 51,46 de ani, intervalul cu cei mai mulți pacienți fiind reprezentat de cei cu vârste cuprinse între 40 și 50 de ani, aici fiind înregistrați 40 pacienți. (Fig 5.2)(Fig 5.3) În studiul nostru, au fost 90 de pacienți cu vârstă de peste 50 de ani reprezentând un procent de 48,64% și un număr de 60 de pacienți cu vârste de peste 65 de ani, reprezentând un procent de 32,43%.

În ceea ce privește mediul de proveniență, 60,54% dintre pacienți, însumând 112 persoane, au provenit din mediul urban, principalul mod de prezentare fiind în urgență, însemnând 171 de pacienți (94,4%)

La momentul prezentării majoritatea pacienților au prezentat stare generală bună, fiind stabili hemodinamic (105 pacienți), iar 29 dintre pacienți la prezentare prezentau șoc toxic septic. Menționăm că prin stare generală bună ne referim la faptul că la momentul prezentării examenul clinic obiectiv nu a decelat semne de sepsis sau șoc septic.

Din punct de vedere al simptomatologiei, cel mai întâlnit simptom a fost reprezentat de durerea abdominală (ca unic simptom) în cazul a 50 de pacienți (27%) și de triada: dureri abdominale, greață și vărsături în cazul a 43 de pacienți (23,2%). În ceea ce privește debutul simptomatologiei, cei mai mulți pacienți, 55 (37,2%) s-au prezentat la 72 de ore după debut și doar 13 pacienți (8,8%) s-au prezentat la sub 6 ore de la debutul simptomatologiei.

Majoritatea pacienților incluși în studiu, un număr de 103 (50,68%) nu au prezentat antecedente personale patologice (APP), cele mai întâlnite APP fiind cele cardiace, 13 pacienți (7%) și digestive (gastrită, ulcer gastric și duodenal, polipoza colonică, diverticuloză colonică), 10 pacienți (5,4%).

Peste 90% dintre pacienți nu au prezentat insuficiențe de organ la momentul prezentării, în timp ce 5,41% dintre pacienți, însumând 10 cazuri, la momentul prezentării în camera de gardă au prezentat insuficiență multiplă de organe (MSOF).

Toți pacienții din studiu au fost supuși unei intervenții chirurgicale, majoritatea dintre aceștia, 38% (46 de pacienți) în intervalul de 6 – 12 ore de la momentul prezentării în camera de gardă. În cazul pacienților operați la peste 24 de ore de la momentul internării, aceștia au fost pacienți la care s-a tentat inițial tratamentul conservator și care au prezentat evoluție nefavorabilă. Cele mai multe intervenții au fost reprezentate de apendicectomii, în cazul a 51

de pacienți și de sutura perforației ulceroase în cazul a 36 de pacienți. Intraperitoneal, în cazul a 103 pacienți (55,7%) s-a constatat peritonită generalizată, aspectul lichidului intraperitoneal fiind în cele mai multe cazuri serocitrin (97 de cazuri, 52,4%), apoi purulent (69 de cazuri, 37,3%), fecaloid (12 cazuri, 6,5%), iar în 7 cazuri (3,8%) s-a decelat coleperitoneu. De menționat faptul că datorită polimorfismului tehnicilor chirurgicale folosite nu s-a putut efectua o analiză statistică în ceea ce privește intervențiile chirurgicale.

În ceea ce privește cauza peritonitei acute, cele mai multe cazuri au fost reprezentate de apendicită acută, 51 de cazuri (27,6%), și ulcer perforat 46 de cazuri (24,9%). O proporție importantă a fost reprezentată și de neoplasmale perforate sau abcedate, acestea fiind întâlnite în 12,4% din cazuri, reprezentând un număr de 23 de pacienți.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă în cazul a 145 de pacienți, reprezentând 83% din numărul total de cazuri și nefavorabilă în cazul a 31 de pacienți, reprezentând 17% din numărul total de cazuri.

Reintervenția chirurgicală nu a fost necesară în cazul a 173 de pacienți, însă în cazul a 10 pacienți a fost necesară o reintervenție, iar în cazul a câte un singur pacient din lotul studiat au fost necesare două, respectiv 3 reintervenții.

De asemenea postoperator au fost și pacienți care au dezvoltat insuficiențe de organ, astfel un pacient a dezvoltat insuficiență hepatică, șase pacienți au dezvoltat insuficiență renală, 3 pacienți au dezvoltat insuficiență cardiacă și 13 pacienți au dezvoltat MSOF.

Pentru a putea prognoza evoluția pacienților din lotul studiat a fost folosit indicele Mannheim care a avut valori cuprinse între 0 și 43 cu o medie de 15,43 și o mediană de 15. Am decis împărțirea pacienților în funcție de indicele Mannheim astfel: sub 21, între 22 și 29, peste 30. Astfel în grupul cu o valoare de sub 21 am avut 149 de pacienți dintre care 15 au decedat relevând o mortalitate de 10,06%, în grupul cu valori cuprinse între 22 și 29 am avut 27 de pacienți dintre care 10 au decedat, relevând o mortalitate de 37,03% și în grupul cu valori mai mari de 30 am avut 9 pacienți dintre care 6 au decedat relevând o mortalitate de 66,66%.

Pentru o mai bună relevanță am decis gruparea pacienților în 4 categorii în funcție de indicele Mannheim astfel, < 12, între 12 și 20, între 21 și 27 și >27. Astfel în grupul cu valoarea sub 12 s-a înregistrat un număr de 75 de pacienți dintre care 6 au decedat relevând o mortalitate de 8%, în grupul cu valori cuprinse între 12 și 20 au fost 59 de pacienți dintre care 8 au decedat relevând o mortalitate de 13,55%, în grupul cu valori cuprinse între 21 și 27 au fost 40 de pacienți dintre care 10 au decedat relevând o mortalitate de 25% și în grupul cu valoare a indicelui Mannheim peste 27 au fost 11 pacienți dintre care 7 au decedat relevând o mortalitate de 63,63%.

Numărul mediu de zile de spitalizare a fost 9,97 zile, cu un minim de 0 și un maxim de 48 de zile. Numărul minim de zile a fost în cazul unor pacienți care au decedat imediat postoperator.

Analiza statistică a lotului studiat

Toate datele au fost analizate cu software-ul IBM SPSS Statistics (Versiunea 25) și Microsoft Excel 2019 MSO (Versiunea 2301 Build 16.0.16026.20002 64 de biți pentru Windows). Analizele acestor date au implicat procente de frecvență, statistici descriptive, tabele încrucișate, teste chi-pătrat etc.

Pentru o mai buna analiză statistică a datelor obținute, am hotărât să analizăm datele în funcție de mai multe ipoteze statistice, astfel am elaborat un set de ipoteze statistice care au urmat să fie analizate. Din cauza lipsei de date nu a fost posibilă o analiză statistică a tuturor ipotezelor propuse pentru analiză, astfel au fost analizate o serie de ipoteze care au relevat fie relevanță statistică pozitivă, fie relevanță statistică negativă, fie au fost nule.

Ipoteze nule: Sex – Tip patologie; Sex – Evoluție; Vârstă – Tip patologie; Mediu – Tip patologie; Mediu – APP; APP – Tip patologie; APP – Insuficiență de organ postoperator; APP – Evoluție; Debut simptome – Stare generală la prezentare; Debutul simptomatologiei – Insuficiență de organ la prezentare; Debutul simptomatologiei – Insuficiență de organ postoperator; Debut simptome- Evoluție; Uree, creatinină la prezentare – Insuficiență de organ postoperator; Număr de leucocite la prezentare – Insuficiență de organ la prezentare; Simptome – Timp scurs până la operație; Cauză – Insuficiență de organ postoperator; Cauză – Insuficiență de organ la prezentare; Cauză – Aspect lichid intraperitoneal; ALT, AST postoperator – Evoluție; Uree, creatinină postoperator – Evoluție; Timp scurs până la operație – Insuficiență de organ postoperator; Tip patologie – Număr de leucocite la prezentare; Tip patologie – Număr de leucocite postoperator.

Ipoteze cu corelație statistică pozitivă: Vârstă – Evoluție; Mediu – Evoluție; Mediu – Debut simptome; APP – Număr de zile spitalizare; Indice Mannheim – Evoluție; Hemoglobină la prezentare – Evoluție; Timp scurs până la operație – Evoluție; Cauză – Evoluție; Tip patologie – Evoluție; Tip peritonită – Evoluție; Aspect lichid intraperitoneal – Evoluție; Cauză – Număr zile de spitalizare; Insuficiență de organ la prezentare – Evoluție; Hemoglobina postoperator – Evoluție.

Ipoteze cu corelație statistică negativă: ALT, AST – Insuficiență de organ postoperator; Număr de leucocite postoperator – Evoluție. În aceste două cazuri corelația negativă indică faptul că valori crescute ale AST și ALT sunt asociate cu un risc mai mic de a dezvolta insuficiență de organ postoperator, cât și faptul că leucopenia postoperator este asociată cu o evoluție nefavorabilă.

Discuții

În SUA, populația cu vârstă de peste 65 de ani reprezintă aproximativ 58 – 65% din numărul total de peritonite(24,25), în studiul nostru, au fost 90 de pacienți cu vârstă de peste 50 de ani reprezentând un procent de 48,64%. Peritonita acută, în studiul de față este asociată cu o evoluție nefavorabilă la pacienții de peste 50 de ani, afirmație susținută de faptul că în grupul cu vârste de sub 50 de ani a fost înregistrată o mortalitate de 5,10%, iar în grupul cu vârste de peste 50 de ani a fost înregistrată o mortalitate de 29,8%, mortalitatea în întreg lotul studiat fiind de 16,75% .

În studiul nostru, 62,16% dintre pacienți au fost de sex masculin, fapt comparabil cu alte studii în care 70,6 % dintre pacienți au fost de sex masculin(26) dar și diferit față de alte studii în care procentul pacienților de sex masculin a fost cuprins între 43 și 52%(27,28). Totodată literatura de specialitate nu consemnează genul ca un factor de risc în peritonita acută,(26–28) nici în studiul nostru neexistând o corelație între genul pacienților și evoluția acestora.

Intervenția chirurgicală întârziată este descrisă ca un factor de risc în peritonita acută secundară(29,30), în studiul nostru, doar 66% dintre pacienți, reprezentând un procent de 35,67%, s-au prezentat la medic în primele 24 de ore de la debutul simptomelor, dintre aceștia,

7 (7,57%) având evoluție nefavorabilă. Totodată, în ceea ce privește timpul scurs de la prezentarea la camera de gardă până la momentul intervenției chirurgicale, 42,2% dintre pacienții incluși în studiu au fost operați în primele 12 ore de la prezentare.

Starea generală gravă la prezentare, comorbiditățile importante și insuficiențele de organ reprezintă factori de risc în peritonita acută(29–33), în studiul nostru 17,7% dintre pacienți la momentul admisieii în unitatea sanitară prezentau șoc toxico – septic. În ceea ce privește insuficiența de organ, un procent de 9,6% dintre pacienții incluși în studiu au prezentat insuficiență de organe la momentul prezentării, dintre aceștia, 55,55% au prezentat MSOF. În ceea ce privește insuficiența de organ dezvoltată postoperator, aceasta a apărut la 12,3% din pacienții incluși în studiu. Dintre pacienții care au prezentat insuficiență de organ postoperator, 52,52% au prezentat MSOF.

Peritonita acută apărută în urma complicațiilor unei patologii tumorale maligne este descrisă ca un factor de risc(34,35), în studiul nostru un procent de 16,8%, au prezentat patologie tumorală malignă, cu o mortalitate 29,03%.

Aspectul lichidului peritoneal și peritonita generalizată reprezintă și el un factor de risc. Multiple studii asociază aspectul fecaloid al lichidului intraperitoneal și peritonita generalizată cu o mortalitate ridicată.(34,36,37) În studiul nostru 55,7% dintre pacienți au prezentat peritonită generalizată, iar în ceea ce privește aspectul lichidului intraperitoneal, acesta a fost în 6,5% din cazuri fecaloid. Aspectul fecaloid al lichidului intraperitoneal a fost asociat cu o mortalitate de 100%.

În cazul pacienților cu peritonita localizată a fost înregistrată o mortalitate de 9,75%, în timp ce în cazul pacienților cu peritonită generalizată mortalitatea a fost de 22,33%, testele de corelație statistică indicând o asociere semnificativă între tipul peritonitei (localizată sau generalizată) și evoluția pacienților.

Deși în literatură anemia este descrisă ca o urmare a sepsisului din cauza persistenței sindromului inflamator, fiind asociată cu nivele scăzute ale sideremiei(38–41), nu am găsit în literatura ca anemia să reprezinte un factor de risc în evoluția peritonitei. În studiul nostru 14,59% dintre pacienți au avut valori ale hemoglobinei sub 10g/gl la momentul internării, dintre care 80% au decedat. În ceea ce privește valorile hemoglobinei sub 10g/dl postoperator, acestea s-au observat la 21,62% din pacienții incluși în studiu, fiind corelată cu o mortalitate de 37,5%.

Mortalitatea în peritonita acută este cuprinsă între 6 și 40%(18,26–28,42–44), un factor de risc important fiind insuficiența de organ(45) în studiul nostru, mortalitatea fiind de 16,75%.

În multe studii, valorile indicelui Mannheim sunt împărțite în 3 grupuri: sub 21, asociat cu o mortalitate mică, între 21 și 29 și peste 29, asociat cu o rată a mortalității de până la 100%(42,46,47), mulți autori considerând că un indice Mannheim mai mare de 26 se asociază cu o morbiditate și mortalitate ridicată.(18,26,27,46,48–53) Pentru o mai bună relevanță statistică în studiul nostru am împărțit pacienții în 4 categorii în funcție de indicele Mannheim astfel, < 12 asociat cu o mortalitate de 8%, între 12 și 20 asociat cu o mortalitate de 13,55%, între 21 și 27 asociat cu o mortalitate de 25% și >27 asociat cu o mortalitate de 63,63%. Acest lucru indică faptul că această predicție nu se poate aplica individual în ceea ce privește luarea de decizii terapeutice la un singur individ, fapt confirmat și de studii multicentrice efectuate pe loturi mari de pacienți.(18,26,53) Contrar afirmațiilor anterior menționate, anumite studii, susțin faptul că indicele Mannheim poate fi folosit ca și criteriu în alegerea tratamentului optim

al peritonitei acute(46,47,51), tratamentul laparoscopic fiind indicat la un indice Mannheim cu o valoare sub 29. (26,46,54,55)

Indicele Mannheim reprezintă un scor de gravitate ușor de folosit în clinică, studii ce l-au comparat cu scorul APACHE II, peritonitis index of altona and sepsis severity score au demonstrat valoarea acestuia, fiind egal sau superior în aprecierea prognosticului. (42,47,49,56,57)

6. Studiul II – Elemente clinice, biologice și histopatologice analizate în dinamică în peritonita acută secundară. Eficiența Cefuroximului și a Meropenemului la animalul de laborator cu peritonită acută secundară experimentală.

Material și metode

Studiul experimental a fost realizat în cadrul Institutului Național de Cercetare pentru Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, Departamentul Băneasa (România), Unitatea de Testare Preclinică, fiind realizat conform normelor Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OECD) în bune practici de laborator(GLP) și în conformitate cu legile românești în vigoare și cu protocoalele interne, cu autorizarea Autorității Veterinare și a Comitetului de Etică al Institutului „Cantacuzino”. Animalul de laborator care a fost utilizat a fost reprezentat de șobolan, tulpina Wistar, cu vârsta de 14-16 săptămâni și o greutate corporală (b.w.) între 150-300 g la începutul studiului. Am folosit 65 de animale, atât femele, cât și masculi, tineri-adulți, sănătoși, care nu fuseseră implicați în testele anterioare.

Animalele au fost împărțite în șapte loturi A ,B, C, D, E, F, și G. Celor 5 șobolani din lotul A, ce au reprezentat lotul de control, le-au fost recoltate probe din peritoneul parietal, stomac și colon sigmoid, iar celor 10 șobolani din fiecare lot - B, C, D, E, F și G le-a fost produsă o perforație gastrică (loturile B, D, F) respectiv o perforație la nivelul colonului sigmoid (loturile C, E, G) moment ce a fost definit ca T0. Anestezia generală a animalelor a fost realizată cu un amestec de Ketamină (0,35 mg/kg corp) + Aceprozamină (0,3 mg/kg corp) + O₂ cu Izofloran. Postoperator animalele din loturile B, C, D, E, F și G, au primit tratament cu Ketoprofen, iar antibioterapia a fost administrată astfel: loturile B și C nu au primit tratament antibiotic, loturile D și E au primit tratament antibiotic cu Cefuroximă 25/kg/24h intravenos(58), iar loturile F și G au primit tratament cu Meropenem 40 mg/kg intravenos(59).

Au fost definiți 5 timpi: T0 – momentul în care tuturor subiecților din grupul A li s-au prelevat peritoneu parietal, stomac și colon sigmoid, iar subiecților din loturile B, D, F li s-a produs perforația gastrică și subiecților din loturile C, E și G li s-a provocat perforația sigmoidiană, T1 – 24 de ore de la producerea perforației gastrice și perforației sigmoidiene, T2 – 48 de ore de la producerea perforațiilor gastrice și sigmoidiene, moment la care s-au sacrificat o parte dintre subiecți și au fost recoltate probe histopatologice, T3 – 72 de ore postoperator și T4 – 96 de ore postoperator, moment în care subiecții au fost sacrificați și s-au recoltat probe histopatologice.

La momentul T0, așa cum a fost menționat mai sus, toți subiecții din lotul A au fost sacrificați și li s-au prelevat peritoneu parietal, stomac și colon sigmoid. Probele prelevate au fost procesate și colorate cu Hematoxilin – Eozină și analizate la microscopul optic.

Subiecților din loturile B, D și F li sa efectuat o incizie mediană prin care s-a pătruns în cavitatea peritoneală, unde s-a produs o incizie de 0,5 cm la nivelul pilorului urmata de

hemostază și parietorafie în straturi anatomice. Similar s-a procedat și în cazul subiecților din loturile C, E și G, excepție făcând faptul că la aceștia a fost efectuată o incizie de 0,5 cm la nivelul colonului sigmoid. Nu au fost întâmpinate probleme în timpul efectuării procedurilor, după efectuarea acestora subiecții au monitorizați până la trezirea din anestezie.

De la momentul T0 fiecare dintre animalele care erau în viață a primit tratament antiinflamator constând în administrarea intramusculară de Ketoprofen 3 mg/kg greutate corporală. Antibioterapie cu diferite medicamente, administrate astfel: Subiecții din loturile B și C nu au primit niciun antibiotic, subiecții din loturile D și E au primit Cefuroximă 25 mg/kg/24 de ore intravenos, iar subiecții din loturile F și G au primit Meropenem 40 mg/kg/24 de ore intravenos.

Până la T1, 10 dintre subiecții din grupurile de studiu au murit, după cum urmează: patru subiecți din lotul B, cinci subiecți din lotul D și doar un subiect din lotul F.

La momentul T2, s-au selectat subiecții cu stare generală gravă din cei rămași în viață din loturile B, D și F și aleator câte 5 subiecți din loturile C, E, G și s-a pătruns în cavitatea peritoneală prin îndepărtarea suturilor din parietorafie, pentru a observa modificări patologice macroscopice locale, apoi, după rezecția și prelevarea peritoneului parietal și a stomacului respectiv colonului sigmoid, fragmentele de țesut au fost prelucrate și analizate la microscopul optic pentru a detecta modificări microscopice patologice.

La momentul T3, doi dintre subiecți au decedat, un subiect aparținând lotului B și un subiect aparținând lotului G.

La momentul T4, subiecții rămași în viață au fost sacrificați astfel s-a pătruns în cavitatea peritoneală prin îndepărtarea suturilor din parietorafie, pentru a observa modificări patologice macroscopice locale, apoi, după rezecția și prelevarea peritoneului parietal și a stomacului respectiv colonului sigmoid, fragmentele de țesut au fost prelucrate și analizate la microscopul optic pentru a detecta modificări microscopice patologice.

După prelevarea probelor toți subiecții examinați la momentul T2 și T4 au fost eutanasiați conform procedurilor interne cu supradoză de anestezic.

Pe tot parcursul studiului subiecții au primit apă și mâncare la discreție.

Rezultate

Pentru o mai bună analiză a rezultatelor obținute, am decis împărțirea analizarea rezultatelor în 3 studii astfel:

1. Analiză comparativă între peritonita acută prin perforația stomacului și peritonita acută prin perforația colonului sigmoid.

Din punct de vedere clinic, evoluția a fost favorabilă pentru subiecții din cadrul lotului D, în cadrul căruia nu a fost înregistrat nici un deces. În cazul subiecților din lotul C, la momentul T1 a fost înregistrat decesul a 4 subiecți, iar la momentul T3 decesul unui subiect. Totodată, subiecții din lotul B au prezentat alterarea stării generale, cu apatie și inapetență, în timp ce subiecții din lotul D au prezentat stare generală bună cu apetit păstrat. Din punct de vedere al masei corporale, subiecții din lotul D au prezentat creștere ponderală, iar subiecții din lotul B au prezentat scădere ponderală.

Din punct de vedere macroscopic, la momentul T2 s-a observat la nivelul lotului B importantă distensie gastrică și formarea de plastroane ce au acoperit leziunea la care au participat epiploonul, ficatul și splina și prezența edemului la nivelul peretelui abdominal, intraperitoneal, cantitate importantă de lichid serocitrin cu anse de intestin subțire și cadru colic destinse, edemațiate. La nivelul lotului D se constată la pătrunderea în cavitatea peritoneală, prezența de lichid serocitrin în cantitate minimă, cadru colic ușor destins, la nivelul perforației sigmoidiene plastron la care participă ansele intestinale, intens aderente, ce acoperă perforația.

Din punct de vedere microscopic, la momentul T2, în cazul subiecților din lotul B se decelează la nivelul peritoneului îngroșare și edem dispus între musculatură și foița peritoneală. La nivelul stomacului se decelează peritoneul visceral ce prezintă activarea celulelor mezoteliale, musculatură gastrică și submucoasă edemațiate. În cazul subiecților din lotul D se observă la nivelul peritoneului parietal celule mezoteliale active cu ușoară îngroșare a acestuia și la nivelul sigmoidului celule mezoteliale active la marginea seroasei, mucoasa cu celularitate abundentă cu celule caliciforme.

La momentul T4, la subiecții din lotul B, la pătrunderea în cavitatea peritoneală se decelează importantă distensie gastrică și formarea de plastroane ce au acoperit leziunea gastrică la care au participat epiploonul, ficatul și splina, ce conțineau lichid purulent și resturi alimentare și perete abdominal edemațiat, cu zone de țesut devitalizat, intraperitoneal cantitate medie de lichid serocitrin, cu anse de intestin subțire și cadru colic destinse cu aspect de ileus. În timp ce la subiecții din lotul D pe lângă modificările decelate la momentul T2, se decelează distensie importantă și edem a cecului și cadrului colic.

Din punct de vedere microscopic, la momentul T4, se poate observa la nivelul lotului B la nivelul peritoneului parietal membrană bazală îngroșată, cu fibroblaste active și rare celule mezoteliale. La nivel gastric peritoneul se desprinde de seroasa gastrică cu prezența celulelor mezoteliale mărite în volum, musculatură netedă gastrică fragmentată, infiltrată cu neutrofile și macrofage, cu prezența de microhemoragii și hiperemie marcată. În timp ce la nivelul lotului C se poate observa la nivelul peritoneului parietal seroasa peritoneală infiltrată cu neutrofile și macrofage, cu hiperemie. La nivelul peritoneului visceral al sigmoidului hiperpalzie, cu celule active hiperbazofile cu edem și infiltrat abundent cu neutrofile și macrofage între seroasă și musculatura netedă.

2. Evaluarea tratamentului antibiotic în peritonita acută prin perforație gastrică.

Din punct de vedere clinic, subiecții din lotul F au evoluat favorabil, comparativ cu loturile B și D, astfel la momentul T1 s-au înregistrat decesele a 4 subiecți din lotul B, 5 subiecți din lotul D și un subiect din lotul F, la momentul T3, a mai survenit un deces la un subiect din lotul B. De asemenea subiecții din lotul F au prezentat stare generală bună cu apetitul păstrat. Totodată subiecții din lotul F au luat în greutate pe toată durata experimentului, în comparație, subiecții din loturile B și D care au prezentat scădere ponderală.

Din punct de vedere macroscopic, în cazul tuturor subiecților examinați, atât la momentul T2 cât și la momentul T4, s-a observat importantă distensie gastrică și formarea de plastroane ce au acoperit leziunea gastrică la care au participat epiploonul, ficatul și splina, ce conțineau lichid purulent și resturi alimentare. În ceea ce privește modificările la nivelul cavității peritoneale, atât momentul T2 cât și la momentul T4, s-a constatat că la nivelul lotului

F au fost prezente modificări minime, subiecții prezentând o evoluție favorabilă comparativ cu cei din loturile B și D.

La examenul microscopic, deși la nivelul peritoneului visceral și la nivelul stomacului nu au fost decelate modificări importante între subiecții celor 2 loturi nici la momentul T2 nici la momentul T4, modificările decelate la nivelul peritoneului parietal, arată o mai bună evoluție a lotului F.

3. Evaluarea tratamentului antibiotic în peritonita acută prin perforația colonului sigmoid.

Din punct de vedere clinic subiecții din toate cele 3 loturi au prezentat evoluții favorabile, fiind înregistrat un singur deces la nivelul grupului G la momentul T3. Subiecții din toate cele 3 loturi au prezentat stare generală bună și creștere în greutate, cu excepția subiecților din lotul C care la momentul T2 au prezentat o ușoară scădere a greutății medii.

Macroscopic, la momentul T2 în cavitatea peritoneală, s-a constatat în cazul tuturor loturilor prezența de lichid intraperitoneal cu aspect serocitrin, cadru colic destins, perforația sigmoidiană acoperită de anse intestinale intens aderente, fără diferențe notabile între cele 3 loturi.

La momentul T4, la 96 de ore de la momentul producerii perforației, am sacrificat câte 5 subiecți din loturile C și D și 4 subiecți din lotul G, un subiect din lotul G a decedat la momentul T3. Intraperitoneal se constată la subiecții din lotul C și E minimă cantitate de lichid serocitrin, anse intestinale destinse, cec și cadru colic mult destinse, edemațiate. Subiecții din lotul G nu au prezentat lichid liber intraperitoneal, în schimb au prezentat anse intestinale destinse, cu formarea de plastroane la nivelul perforației.

La examenul microscopic, la momentul T2, s-a observat o mai bună evoluție a loturilor E și G, comparativ cu lotul C, totodată, lotul G prezentând cele mai puține modificări cu caracter inflamator, la nivelul peritoneului fiind descrisă discretă îngroșare a acestuia și prezența celulelor mezoteliale active, iar la nivelul sigmoidului fiind descrisă seroasă îngroșată cu hiperemie vasculară la nivelul musculaturii peretelui colic și rare celule mezoteliale active.

Analiza microscopică a probelor recoltate la momentul T4 a decelat o mai bună evoluție a subiecților din lotul G, astfel la nivelul peritoneului parietal fiind prezente rare celule mezoteliale active, mărite de volum, iar la nivelul sigmoidului fără semne de inflamație.

Din cele prezentate mai sus putem deduce faptul că loturile care au primit tratament antibiotic au prezentat o evoluție favorabilă atât din punct de vedere clinic, al modificărilor intraperitoneale macroscopice cât și din punct de vedere al modificărilor microscopice, iar care a primit Meorpenem a prezentat o evoluție net favorabilă comparativ cu lotul care nu a primit tratament antibiotic.

Discuții

În cazul perforației digestive studii pe animalul de laborator au decelat o mortalitate de până la 80% la 72 de ore de la producerea perforației(60) ajungând până o mortalitate de 100% (61–63) în studiul nostru a fost înregistrată o mortalitate de 18,46%, majoritatea deceselor (11 subiecți) făcând parte din loturile cu perforație gastrică, dintre acestea majoritatea fiind din

lotul care nu a primit tratament și din lotul care a primit Cefuroximă.(64) În cazul perforației colice, a murit un singur subiect, decesul survenind la 72 de ore de la momentul perforației.(65)

Studii efectuate pe șobolan au demonstrat faptul că lavajul peritoneal scade mortalitatea în peritonita acută,(61)(62) în lipsa oricărui tip de tratament, aceasta putând ajunge până la 100% în intervale de timp cuprinse 12 și 52 de ore,(61–63) în cadrul studiului nostru, mortalitatea la 24 de ore a fost de 50% în cazul loturilor B și D majoritatea deceselor fiind înregistrate în primele 24 de ore și de 10% în cazul loturilor F și G, în cazul lotului F în primele 24 de ore, iar în cazul lotului G la 72 de ore postoperator.(64,65) În cazul tuturor subiecții tratați cu Meropenem, mortalitatea la 24 – 48 de ore a fost 0, explicabil în contextul în care studii efectuate pe șobolan au demonstrat o mortalitate la 8 zile de 10%.(66)

Odată cu formarea de plastroane intraperitoneale, efectele peritonitei încep să scadă, evoluția clinică fiind spre o aparentă vindecare(67), în cadrul studiului nostru, toți subiecții au prezentat la explorarea cavității peritoneale plastroane intraperitoneale, formate din organele învecinate perforației, ce au avut ca rol localizarea leziunilor. Odată cu formarea de plastroane, se observă o scădere a modificărilor macroscopice la nivelul cavității peritoneale. Dacă la momentul T2 în cazul tuturor loturilor se putea observa prezența de lichid intraperitoneal, la momentul T4 cantitatea de lichid intraperitoneal a scăzut, în cazul subiecților ce au primit antibioterapie fiind constatată absența lichidului intraperitoneal la nivelul lotului G, la momentul T4.(64,65)

Ileusul paralic secundar peritonitei acute, a fost explicat, conform legii lui Stokes, ca rezultat al inflamației seroasei(68) în primă fază, apoi de toxicitatea bacteriană și în final de aderențele intraperitoneale(69). În cazul subiecților cu perforație gastrică prezența ileusului paralic a fost decelată la momentul T2 în cazul subiecților care nu au primit tratament (lotul B) și în cazul subiecților care au primit tratament cu cefuroximă (lotul D). La momentul T4, prezența ileusului paralic a fost decelată doar la subiecții din lotul B. La subiecții cu perforație sigmoidiană ileusul a fost decelat în cazul tuturor subiecților atât la momentul T2 cât și la momentul T4, cu o discretă ameliorare în cazul subiecților care au primit tratament antibiotic la momentul T4.(64,65)

Aderențele intraperitoneale se clasifică conform “Adhesion grading scale” astfel: Scor 0 – fără aderențe, Scor I - aderențe fine, Score II – aderențe strânse localizate, Score III – aderențe strânse viscero – viscerele, Scor IV – aderențe strânse viscero-visceral și viscero-parietale. (70,71) În studiul nostru, în cazul fiecărui grup, am găsit la momentul T2 sindrom aderențial cu scor cuprins între I și II și la momentul T4 sindrom aderențial cu scor cuprins între II și III, fără diferențe notabile între grupuri.

Răspunsul inflamator al peritoneului se produce prin mai mulți pași, (72,73), fiind caracterizat de creșterea aportului sangvin cu acumularea, cu atragerea și infiltrarea de celule imune, cu acumularea de macrofage, care joacă un rol cheie în răspunsul imun al peritoneului, ce eliberează factori pro și antiinflamatori.(73,74). În cadrul studiului nostru, la subiecții cu perforație gastrică s-a observat în cazul tuturor loturilor, activarea celulelor mezoteliale cât și acumularea de celule imune, atât la nivelul peritoneului parietal cât și la nivelul peritoneului visceral de la nivelul organului afectat. Deși nu s-au observat diferențe între leziunile de la nivelul peritoneului visceral între loturi, nici în momentul T2, nici la momentul T4, la nivelul peritoneului parietal au fost decelate diferențe în ceea ce privește procesul inflamator, astfel cele mai mici leziuni la nivelul peritoneului parietal au fost observate la nivelul lotului F. În

cazul subiecților cu perforație sigmoidiană s-a observat în cazul tuturor loturilor, activarea celulelor mezoteliale cât și acumularea de celule imune, atât la nivelul peritoneului parietal cât și la nivelul peritoneului visceral de la nivelul organului afectat. Excepție a făcut lotul G în care, la momentul T4, s-a constatat o minimă reacție inflamatorie la nivelul peritoneului visceral și lipsa fenomenelor inflamatorii la nivelul peritoneului parietal.(64,65)

Modificări microscopice importante la nivelul peritoneului parietal au fost decelate în cazul subiecților la care s-a produs extravazarea de conținut alimentar din tubul digestiv sau în cazul în care peritoneul parietal a participat la formarea unui abces intraperitoneal, indiferent de lotul din care făceau parte subiecții. Totodată au fost observate modificări importante de ordin inflamator la nivelul organului afectat, în special la nivelul perforației.(64,65)

Atât Meropenemul cât și Cefuroxima asociate sau nu cu Metronidazolul sunt antibiotice care se folosesc cu succes în tratamentul peritonitei acute rezultatele fiind similare(75,76). În studiul nostru, atât din punct de vedere clinic (evaluarea stării generale), macroscopic cât și din punct de vedere microscopic, se poate observa o evoluție mai bună a subiecților care au primit tratament antibiotic, comparativ cu a celor care nu au primit tratament antibiotic, atât la momentul T2 cât și la momentul T4. Din punct de vedere microscopic, se poate observa, îndeosebi la momentul T4, că în cazul subiecților tratați cu Meropenem, modificările de la nivelul peritoneului parietal au fost minime.(64,65)

Concluzii și contribuții personale

În urma studiului ce a fost desfășurat în cadrul Clinicii de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență “Bagdasar-Arseni” în perioada 2016 – 2019, putem trage următoarele concluzii:

1. În studiul nostru mai puțin de jumătate dintre pacienți au avut vârste peste 50 de ani și aproximativ o treime au avut vârste de peste 65 de ani, astfel putem concluziona că în lotul studiat peritonita acută apare în special la vârste tinere.
2. Vârsta înaintată reprezintă un factor de risc în peritonita acută, fapt susținut de faptul că în studiul nostru mortalitatea în grupul pacienților cu vârste sub 50 de ani a fost 5,10%, iar în grupul cu vârste de peste 50 de ani a fost 29,8%.
3. Mortalitatea în studiul de față a fost de 16,75%, rezultat comparabil cu literatura de specialitate.
4. Deși 62,16% din pacienții incluși în studiu au fost de sex masculin, nu au fost obținute date care să sugereze faptul că sexul reprezintă un factor de risc în peritonita acută.
5. Deși insuficiența de organ în peritonita acută apare la un număr relativ mic de cazuri, totuși reprezintă o complicație destul de gravă ținând cont de faptul că, în studiul nostru, în peste 50% din cazurile care au dezvoltat insuficiență de organ, a apărut MSOF.
6. Patologia malignă reprezintă un factor de risc în peritonita acută secundară, afirmație susținută de faptul că rata mortalității în lotul pacienților care au prezentat patologie malignă a fost de 29,03%, iar analiza datelor a demonstrat o corlație între patologia malignă și evoluția nefavorabilă.

7. Peritonita stercorală reprezintă un important factor de risc în ceea ce privește evoluția pacienților cu peritonită acută. În studiul nostru toți pacienții cu peritonită stercorală au decedat.
8. În cazul pacienților cu peritonită generalizată mortalitatea a fost de 22,33%, teste de corelație statistică indicând o asociere semnificativă între tipul peritonitei (localizată sau generalizată) și evoluția pacienților.
9. Dintre pacienții cu valori ale hemoglobinei sub 10g/dl la momentul prezentării 80% au decedat, astfel putem concluziona că anemia poate reprezenta un factor de risc în evoluția peritonitei acute.
10. Indicele Mannheim reprezintă un scor util în ceea ce privește predicția mortalității în peritonita acută. Pe baza rezultatelor obținute în studiul nostru putem concluziona că există o asociere semnificativă între indicele Mannheim și evoluția pacienților. Indicele Mannheim poate fi un predictor util al evoluției, și ar putea fi benefică efectuarea de analize suplimentare pentru a explora această relație în continuare.

În urma studiului experimental efectuat pe șobolani cărora li s-a produs peritonită acută, menționăm următoarele concluzii:

1. În studiul nostru a fost înregistrată o mortalitate de 18,46%, majoritatea deceselor (11 subiecți) făcând parte din loturile cu perforație gastrică, dintre acestea majoritatea fiind din lotul care nu a primit tratament și din lotul care a primit Cefuroximă.
2. În cazul tuturor subiecților tratați cu Meropenem, mortalitatea la 24 – 48 de ore a fost 0, rezultate comparabile cu rezultatele obținute în alte studii publicate în literatura de specialitate.
3. În cazul tuturor subiecților ce au supraviețuit mai mult de 24 de ore, la explorarea cavității peritoneale, s-a observat formarea de plastroane intraperitoneale ce au avut ca rol localizarea leziunilor și ulterior reducerea reactivității intraperitoneale. Și în acest caz s-a constatat o evoluție mai bună a subiecților din loturile care au primit tratament cu Meropenem.
4. Tratamentul antibiotic, prin reducerea toxicității bacteriene cât și formarea de abcese ce localizează leziunile, pot preveni ileusul dinamic sau pot participa activ la reversia acestuia.
5. În studiul nostru, în cazul fiecărui grup, am găsit la momentul T2 sindrom aderențial cu scor cuprins între I și II și la momentul T4 sindrom aderențial cu scor cuprins între II și III, fără diferențe notabile între grupuri.
6. Deși la analiză histopatologică nu s-au observat diferențe între leziunile de la nivelul peritoneului visceral între loturile cu perforație gastrică, nici în momentul T2, nici la momentul T4. La nivelul peritoneului parietal au fost decelate diferențe în ceea ce privește procesul inflamator, astfel, la momentul T2, nu s-au observat diferențe foarte mari între loturi, în timp ce la momentul T4, subiecții din loturile ce au primit tratament antibiotic, prezentau proces inflamator mai slab, la nivelul peritoneului parietal, cele mai mici leziuni fiind observate la subiecții din lotul ce a primit tratament cu Meropenem.
7. În cazul subiecților cu perforație sigmoidiană, la analiză histopatologică s-a observat în cazul tuturor loturilor, activarea celulelor mezoteliale cât și acumularea de celule imune, atât la nivelul peritoneului parietal cât și la nivelul peritoneului visceral de la nivelul organului afectat, exceptând subiecții care au primit tratament cu Meropenem, în cazul

căroră, la momentul T4, s-a constatat o minimă reacție inflamatorie la nivelul peritoneului visceral și lipsa fenomenelor inflamatorii la nivelul peritoneului parietal.

8. În cazul în care există factori care întrețin leziunile (resturi alimentare, inoculare bacteriană), răspunsul inflamator va fi mai puternic și va persista o perioadă mai lungă de timp, indiferent de tratamentul primit.
9. În studiul nostru, atât din punct de vedere clinic (evaluarea stării generale), macroscopic cât și din punct de vedere microscopic, se poate observa o evoluție mai bună a subiecțiilor care au primit tratament antibiotic, comparativ cu a celor care nu au primit tratament antibiotic.

Prin primul studiu, lucrarea de față își propune să aducă în practica clinică o mai largă folosire a Indexului Mannheim, atât în formatul prezentat în literatură cât și în formatul prezentat în cadrul acestei teze în cadrul Capitolului 5, Subcapitolul 5.3.2, ipoteza statistică numărul 13. Din datele obținute în urma analizei lotului studiat cât și din consultarea literaturii de specialitate rezultă faptul că Indexul Mannheim reprezintă un important și fiabil factor predictiv în ceea ce privește evoluția pacienților cu peritonită acută secundară, totodată fiind ușor de folosit inclusiv în clinicile de chirurgie generală ce dispun de resurse diagnostice limitate.

Totodată primul studiu, prin rezultatele în ceea ce privește sindromul anemic preoperator și postoperator, în care se observă că anemia este asociată cu o evoluție nefavorabilă (Capitolul 5, Subcapitolul 5.3.2, ipotezele statistice 23 și 35), își propune să fie o bază a altor studii suplimentare în ceea ce privește rolul anemiei în evoluția pacienților cu peritonită acută.

Al doilea studiu din lucrarea de față (Capitolul 6) reprezintă un studiu original ce dorește să atragă atenția asupra importanței antibioterapiei în peritonita acută secundară, totodată fiind o bună bază științifică pentru studii ulterioare.

Bibliografie selectivă

1. Brătucu Eugen. Manual de chirurgie pentru studenți. In: Manual de chirurgie pentru studenți ; Volumul 2. 2nd ed. București: Editura Universitară "Carol Davila"; 2009. p. 749–71.
2. John E. Skandalakis, Gene L. Colborn TAW. Skandalakis Surgical Anatomy. Skandalakis JE, editor. 2004.
3. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, Velmahos G, et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg.* 2013 Jan;8(1):1.
4. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):1–29.
5. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2020 Jun 18];31(8):2228–37. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200308000-00022>
6. Laroche M, Harding G. Primary and secondary peritonitis: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1998;17(8):542–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01708616>
7. Irinel Popescu CC. *Tratat de chirurgie. a II-a.* București: Editura Academiei Romane; 2015.
8. G. F. *Peritonitele in Chirurgia Abdominala.* Cluj- Napoca: Editura Dacia; 2002.
9. Wilson SE, Hopkins JA. Clinical correlates of anaerobic bacteriology in peritonitis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1995 Jun;20 Suppl 2:S251-6.

10. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012 Apr;72(6):e17-32.
11. Georgescu I. Peritonitele acute. *Tratat de Chirurgie*. București: Editura Academiei Romane; 2008.
12. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2010;5(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/1749-7922-5-9>
13. Holzheimer RG, Dralle H. Paradigm change in 30 years peritonitis treatment -- a review on source control. *Eur J Med Res*. 2001 Apr;6(4):161–8.
14. Teichmann W, Herbig B. [Therapy principles in diffuse peritonitis]. *Chirurg*. 2000 Jan;71(1):120–8.
15. Mircea Beuran TP. *Curs de Chirurgie pentru studenti, vol II. a II a*. București: Editura Universitara Carol Davila; 2020.
16. Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, McLean AP. Prognosis in generalized peritonitis. Relation to cause and risk factors. *Arch Surg*. 1983 Mar;118(3):285–90.
17. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care*. 2009;13(3):R99.
18. Billing A, Fröhlich D, Schildberg FW. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. Peritonitis Study Group. *Br J Surg*. 1994 Feb;81(2):209–13.
19. Kulkarni S, Naik A, Subramanian N. APACHE-II scoring system in perforative peritonitis. *Am J Surg*. 2007 Oct;194:549–52.
20. Wickel DJ, Cheadle WG, Mercer-Jones MA, Garrison RN. Poor Outcome from Peritonitis is Caused by Disease Acuity and Organ Failure, Not Recurrent Peritoneal Infection. Vol. 225, *ANNALS OF SURGERY*. 1997.
21. Hynninen M, Wennervirta J, Leppäniemi A, Pettilä V. Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008 Jan;393(1):81–6.
22. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg*. 1998 Feb;22(2):158–63.
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995 Oct;23(10):1638–52.
24. Lu J, Liu J, Zhu L, Zhang Y, Li A. The effect of age on the clinical characteristics and innate immune cell function in the patients with abdominal sepsis. *Front Physiol*. 2022;13:952434.
25. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1244–50.
26. Qureshi AM, Zafar A, Saeed K, Quddus A. Predictive power of Mannheim peritonitis index. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2005;15(11):693–6.
27. Bracho-Riquelme RL, Melero-Vela A, Torres-Ramírez A. Mannheim peritonitis index validation study at the hospital general de durango (Mexico). *Cir Cir*. 2002;70(4):217–25.
28. Anaya DA, Nathens AB. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4(4):355–62.
29. Nogueira C, Silva AS, Nunes Santos J, Gomes Silva A, Ferreira J, Matos E, et al. Perforated Peptic Ulcer: Main Factors of Morbidity and Mortality. *World J Surg* 2003 277 [Internet]. 2003 May 14 [cited 2022 Mar 21];27(7):782–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-003-6645-0>
30. Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Apr 1;22(4):565–70. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04500.x>
31. Tridente A, Clarke GM, Walden A, McKechnie S, Hutton P, Mills GH, et al. Patients with faecal

- peritonitis admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Intensive Care Med.* 2014 Feb;40(2):202–10.
32. Paul V, Tridente A, Kaur P, Mahmood M, Mellors R, Raithatha AH. Critically ill patients with faecal peritonitis: a 5-year review in a tertiary centre. *Crit Care [Internet]*. 2015;19(1):P374. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc14454>
 33. Pires BB de S, Azevedo IM, Moreira MDF de C, Celani LMS, Medeiros AC. Effect of Peritoneal Lavage with Coconut Water in Healing of Colon Anastomosis in Rat Abdominal Sepsis Model. *J Surg Clin Res.* 2017;8(1):26.
 34. Lebedev N V, Popov VS, Klimov AE, Svanadze GT. [Comparative assessment of prognostic systems for secondary peritonitis outcome]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2021;(2):27–31.
 35. Tolonen M, Coccolini F, Ansaloni L, Sartelli M, Roberts DJ, McKee JL, et al. Getting the invite list right: a discussion of sepsis severity scoring systems in severe complicated intra-abdominal sepsis and randomized trial inclusion criteria. *World J Emerg Surg.* 2018;13:17.
 36. Tolonen M, Sallinen V, Leppäniemi A, Bäcklund M, Mentula P. The role of the intra-abdominal view in complicated intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2019;14:15.
 37. Ohmann C, Yang Q, Hau T, Wacha H. Prognostic modelling in peritonitis. Peritonitis Study Group of the Surgical Infection Society Europe. *Eur J Surg.* 1997 Jan;163(1):53–60.
 38. Loftus TJ, Mira JC, Stortz JA, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita GL, Wang Z, et al. Persistent inflammation and anemia among critically ill septic patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Feb;86(2):260–7.
 39. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Dec;288(22):2827–35.
 40. Wu JC, Livingston DH, Hauser CJ, Deitch EA, Rameshwar P. Trauma inhibits erythroid burst-forming unit and granulocyte-monocyte colony-forming unit growth through the production of TGF-beta1 by bone marrow stroma. *Ann Surg.* 2001 Aug;234(2):224–32.
 41. Fonseca RB, Mohr AM, Wang L, Clinton E, Sifri ZC, Rameshwar P, et al. Adrenergic modulation of erythropoiesis following severe injury is mediated through bone marrow stroma. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;5(4):385–93.
 42. Rogy M, Függer R, Schemper M, Koss G, Schulz F. [The value of 2 distinct prognosis scores in patients with peritonitis. The Mannheim Peritonitis Index versus the Apache II score]. *Chirurg [Internet]*. 1990;61(4):297–300. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/2347264>
 43. Malangoni MA. Current concepts in peritonitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5(4):295–301.
 44. Yilmazlar T, Toker S, Zorluoğlu A. Non-traumatic colorectal perforations. *Int Surg.* 1999;84(2):155–8.
 45. Meena A, Singh R, Sharma M, Bhadoo M, Sethi D. Efficacy of Mannheim Peritonitis Index (MPI) Score in Patients with Perforation Peritonitis in a Tertiary Care Setup.
 46. Ermolov AS, Bagdat'ev VE, Chudotvortseva E V, Rozhnov A V. [Evaluation of the Mannheim Peritonitis Index]. *Vestn Khir Im I I Grek [Internet]*. 1996;155(3):22–3. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8966931>
 47. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, van der Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 1997 Nov;84(11):1532–4.
 48. Badiu DC, Bolocan A, Manea CA, Smarandache CG, Sima RM, Mastalier B, et al. Proinflammatory cytokines and Mannheim index in predicting mortality rates in patients with peritonitis caused by perforation. *Rom Biotechnol Lett.* 2017;22(5):12979.
 49. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Piccioni E, Sgadari A, Gui D, et al. Prognosis in Intra-abdominal Infections: Multivariate Analysis on 604 Patients. *Arch Surg [Internet]*. 1996 Jun 1;131(6):641–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430180067014>
 50. Liverani A, Correnti SF, Paganelli MT, Antonini G, Mercati U. [Mannheim index in the prognosis and

- treatment of acute peritonitis]. *Minerva Chir* [Internet]. 1998;53(5):385–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/9780629>
51. Sökmen S, Çöker A, Ünek T, Tunçyürek P, Bora S. Effectiveness of Mannheim Peritonitis Index in patients with peritonitis. 2001;
 52. González-Aguilera JC. Generalized peritonitis prognosis according to Mannheim index. *Cir Cir*. 2002;70(3):179–82.
 53. Florea CG, Coman IS, Lițescu M, Burleanu C, Coman VE. IS THE MANNHEIM INDEX STILL USEFUL IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH SECONDARY ACUTE PERITONITIS ? IS THE MANNHEIM INDEX STILL USEFUL IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS. *Med - Surg J*. 2023;127(2):212–7.
 54. Hut'an M, Poticný V, Balaz P. Modern trends in the treatment of diffuse peritonitis. *Rozhl v Chir Mesic Ceskoslov Chir Spol*. 2000;79(4):171–4.
 55. Malkov IS, RSh S, Zaiñutdinov AM, Birial'tsev VN, Lustina NI. Laparoscopic sanitation of the abdominal cavity in combined treatment of peritonitis. *Khirurgiia (Sofia)*. 2002;(6):30–3.
 56. Demmel N, Muth G, Maag K, Osterholzer G. Prognose scores bei peritonitis: Mannheim peritonitis-index oder APACHE II ? *Langenbecks Arch Chir* [Internet]. 1994;379(6):347–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00191581>
 57. Kologlu M, Elker D, Altun H, Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups of patients with secondary peritonitis. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2001;48(37):147–51. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/11268952>
 58. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1237–48.
 59. Türkan F, Huyut Z, Taslimi P, Gülçin İ. The in vivo effects of cefazolin, cefuroxime, and cefoperazon on the carbonic anhydrase in different rat tissues. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018 Mar;32(3):e22041.
 60. Tariq M, Moutaery A Al, Arshaduddin M, Khan HA, Evans DP, Jacobs S. Fluconazole attenuates lung injury and mortality in a rat peritonitis model. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003;29(11):2043–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1960-3>
 61. I MCB, Nagib D, Paulo S, Florêncio J, Baptista DA, Antunes T, et al. Effects of peritoneal lavage with lidocaine on survival of rats with fecal Efeito da lavagem peritoneal com solução de lidocaína na sobrevida de ratos com peritonite fecal. 23(1):42–7.
 62. I MCB, Santiago R, Ii G, Nagib D, Paulo S, Eduardo C, et al. Histological features of peritoneal lavage with ropivacaine in rats with fecal peritonitis 1 Características histológicas da lavagem peritoneal com ropivacaína em ratos com peritonite fecal. 27(2):193–9.
 63. Brocco MC, Nagib D, Paulo S, Florêncio J, Baptista DA, Carraretto AR. Efeito da Lavagem Peritoneal com Bupivacaína na Sobrevida de Ratos com Peritonite Fecal * Effects of Peritoneal Lavage with Bupivacaine on Survival of Mice with Fecal Peritonitis. 2008;(September).
 64. Florea CG, Cristian DA, Coman IS, Coman C, Soare T, Erchid A, et al. Meropenem antibiotic therapy in acute secondary peritonitis, therapeutic effects superior to other therapies - experimental clinical and histopathological study in the laboratory animal. *Rom J Morphol Embryol*. 2022;63(4):615–23.
 65. Florea CG, Soare T, Coman IS, Coman C, Lițescu M, Burleanu C. FIRST-LINE MEROPENEM ANTIBIOTIC THERAPY IN ACUTE PERITONITIS SECONDARY TO COLIC PERFORATION . CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL STUDY ON THE LABORATORY ANIMAL. *Med - Surg J*. 2023;127(1):51–62.
 66. Mascena GV, Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cir Bras*. 2014 Sep;29(9):615–21.
 67. M. WW, B. OA, G. BJ, L. GS. Experimental Intra-Abdominal Abscesses in Rats: Development of an Experimental Model. *Infect Immun* [Internet]. 1974 Dec 1;10(6):1250–5. Available from:

<https://doi.org/10.1128/iai.10.6.1250-1255.1974>

68. García Olmo D, Esteban Redondo E, Pellicer Franco E, Hita Villaplana G, Mompeán Morales B, Canteras Jordana M, et al. [Physiopathology of paralytic ileus secondary to chemical peritonitis. Experimental study in dogs]. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1989 Oct;76(4):307–15.
69. Weledji EP. Perspectives on paralytic ileus. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e573.
70. KNIGHTLY JJ, AGOSTINO D, CLIFFTON EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*. 1962 Jul;52:250–8.
71. Kayaoglu HA, Ozkan N, Yenidogan E, Koseoglu RD. Effect of Antibiotic Lavage in Adhesion Prevention in Bacterial Peritonitis. *Turkish J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2013;19(3):189–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.5505/tjtes.2013.63444>
72. Topley N, Williams JD. Role of the peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity. *Kidney Int Suppl*. 1994 Dec;48:S71-8.
73. van Baal JOA., Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJF, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* [Internet]. 2017;49(1):95–105. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040816616301483>
74. Faull RJ. Peritoneal defenses against infection: winning the battle but losing the war? *Semin Dial*. 2000;13(1):47–53.
75. J. JCAJ, H. K, B. S, A. B, M. van MK, M. RGJH, et al. Meropenem versus Cefuroxime plus Gentamicin for Treatment of Serious Infections in Elderly Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1998 May 1;42(5):1233–8. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.5.1233>
76. Törnqvist A, Forsgren A, Leandroer L, Ursing J. Antibiotic treatment during surgery for diffuse peritonitis: A prospective randomized study comparing the effects of cefuroxime and of a cefuroxime and metronidazole combination. *Br J Surg* [Internet]. 1985 Apr 1;72(4):261–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800720404>