

Sepsis ve İnflamasyon Mediatorleri

Dr. Cevher Özcan¹, Dr. Adnan Hasanoğlu², Dr. Metin Gülcüler³

Sepsis ve septik şok; bazı mikroorganizmaların veya bu organizmaların toksik ürünlerinin akut olarak kan dolaşımı ile yayılımı sonucunda gelişen dramatik bir klinik tablodur. Bu tabloun klinik bulguları mikroorganizma ve ürünleri ile konakçının medyatör sistemleri arasındaki mücadelenin bir sonucudur. Sepsis konakçının nöroendokrin, immün ve inflamatuvar sistemlerini uyarır ve bu cevabın şiddeti de klinik seyri belirler. Septik şokun patogenezi; konakçı mediatorlerinin bir bölümü; kompleman, kinin, koagülasyon sistemlerinin aktif metabolitleri ve özellikle sitokinler oluşturur. Kapiller endoteldeki ve dokudaki sürekli zedelenme, mikrosirkülasyondaki kan akımı değişikliği, vasküler perfüzyonun durumu ve organ fonksiyonlarındaki kısır döngüyü belirler. Günümüzde sitokinlerin tamamı ayrıştırılamamıştır, ancak TNF α 'nın sepsis sendromu patofizyolojisinde en potent mediator olduğu açıktır. Ayrıca diğer pekçok inflamatuvar mediatorün de sepsiste rol aldığı tespit edilmiştir. Muhtemelen yakın bir gelecekte moleküler biyolojideki yeni gelişmeler sonucunda septik sürecin patogenezi daha iyi anlayabileceğiz. Bu da yeni tedavi yaklaşımları oluşturmamızı sağlayacaktır. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(4):374-381]

Anahtar Kelimeler: Sepsis, inflamatuvar mediatorler, sitokinler, patogenezi

Sepsis and inflammatory mediators

Septicemia and septic shock are dramatic clinical syndromes which result from acute invasion of the bloodstream by certain microorganisms or their toxic products. The clinical manifestations of septicemia and septic shock are the result of an interplay between microbial products and host mediator systems. Sepsis provokes a neuroendocrine and inflammatory response to promote survival. A variety of host mediators have been implicated in the pathogenesis of septic shock including active metabolites of the complement, kinin, and coagulation systems as well as factors released from stimulated cells, particularly, the cytokines. From the standpoint of vascular perfusion and organ function a vicious circle is established that results in altered blood flow in the microcirculation and progressive injury to the capillary endothelium and tissue. Now, all of the cytokines are not identified thus far, TNF α appears to be the most potent mediator the pathophysiology of the sepsis syndrome. In addition, other many inflammatory mediators have been identified as inflammatory factors in sepsis. It is also likely that in the near future we will be able to take advantage of the recent developments in molecular biology and a better understanding of the pathogenesis of the septic process. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(4):374-381]

Key Words: Sepsis, inflammatory mediators, cytokines, pathogenesis

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya

³ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi GKDC Anabilim Dalı, Malatya

Mikroorganizmalar ve toksik metabolitlerinin akut olarak kan dolaşımına yayılımı ile, doku perfüzyonunun bozulmasının da eşlik ettiği, sistemik inflamatuvar cevabın oluşturduğu klinik tabloya; sepsis, septik sendrom gibi isimler verilmektedir. Klinisyenler, yoğun bakım uzmanları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları bakteriyemiden septik şoka kadar uzanan bu geniş sahada, hangi aşamada, hangi klinik tabloda hangi ismin kullanılması gerektiği konusunda yeterince hemfikir değildirler. Ancak, Amerika Göğüs Hastalıkları Yoğun bakım uzmanları topluluğunun 1992 yılında kabul ettiği terminoloji Tablo 1'de sunulmuştur (1).

Sepsis ve septik sendrom, mikrobiyolojik verilerle direkt ilişkili olmayıp klinik tanımlamalardır. Ateş, üşüme, titreme, takipne, hipotermi veya mental durum değişikliği ile seyredilen bir tablodur. Her iki tanımda mutlak bakteriyemi varlığının gösterilmesini veya kan kültürü pozitifliğini gerektirmemektedir. Hatta septik sendromlu hastalarda en geniş prospektif çalışmayı yapan Bone ve ark, bakteriyemi varlığının klinik sendrom üzerinde etkisiz olduğunu bulmuşlardır, buna karşın şok süresinin, uzamış hipotansiyonun sonuçlara direkt etki ettiğini göstermiştir (2,3). Sepsis tablosuna hipotansiyon ve yetersiz doku perfüzyonunun eklenmesine septik şok adı verilir; dolaşım yetmezliği, azalmış sistemik damar direnci, artmış myokard kontraksiyonu, sıvı birikmesi ve mikrosirkülasyon bozukluğu ile karakterizedir. Sonuçta ise yaygın hücre ve doku hasarı ile organ yetmezlikleri gelişir.

Etyoloji: Septisemi, her gruptaki

mikroorganizmaların şiddetli sistemik enfeksiyonları ile birlikte görülebilir. Ancak bariz septik şok tablosuna vakaların %60-70'inde gram negatif bakterilerin neden olduğu tesbit edilmiştir. Stafilokoklar, pnömokoklar ve streptokoklar gibi gram pozitif bakteriler ise vakaların %20-40'ında görülür (4). Fırsatçı mantarlar septik şok vakalarının %2-3'ünde etken patojendir. Mikobakteriler, virüsler (dengue-hemorajik ateşi ve herpes virüsü) ve falsiparum malarya gibi protozoaların oluşturduğu septik şok olguları da, literatürde nadiren bildirilmiştir. Kan kültürlerinde tesbit edilen, en sık septik şoka neden olan gram negatif bakteriler ise: *E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* ve *Serratia*'dır (4). Gram negatif bakteriyemilerin %40'ı şok komplikasyonu oluştururken, akut gram pozitif bakteriyemilerin %5-15'inde şok tablosu gelişme riski vardır. Gram pozitiflerden en sık pnömokoklar ve stafilokoklar kültürlerde üretilmiştir. Bazan pankreatit ve yanık gibi enfeksiyon dışındaki klinik tablolar da, ağır yıkımla seyredip, akut bir enfeksiyonu, dolayısıyla sepsisi taklit edebilirler.

Epidemiyoloji: 1970'li yılların başında Amerika Birleşik Devletlerinde, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, tüm sağlık kuruluşlarının kayıtlarının incelenmesi ile yıllık 71.000-140.000 bakteriyemi vakası tesbit etmiştir. Total popülasyona uyarlandığında yıllık 42/100.000 bakteriyemi oranı ortaya çıkmaktadır (5). Yıllar içerisinde bu oran dramatik olarak artmış ve 1987 yılında; yıllık 425.000 vaka, total popülasyon oranı 176/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu artıştaki nedenler: onkolojide uygulanan kemoterapiler, organ

Tablo 1. Sepsis, sepsis sendromu, bakteriyemi ve benzeri klinik durumların tanımı

Enfeksiyon	Normalde steril olması gereken bir bölgede mikroorganizmanın bulunması halidir. İnflamatuvar bir konakçı cevabının eşlik etmesi gerekmeyebilir.
Bakteriyemi	Kültürle teyit edilmiş kanda bakteri varlığıdır.
Septisemi	Bakteriyemi ile aynı anlamdadır, ancak daha şiddetli bir tabloyu ifade eder.
Sepsis	Enfeksiyona karşı gelişmiş sistemik cevabın bulgularını içeren klinik tablodur. Şu bulgulardan iki veya daha fazlasının olmasıdır: 1) Ateş > 38C° veya < 36C°. 2) Nabız > 90/dk. 3) Solunum sayısı > 20 /dk veya PaCO ₂ < 32 mm Hg (4.3 kPa). 4) Beyaz küre > 12000 hücre/mm ³ veya %10 üzerinde bant formunun bulunması
Sepsis sendromu	Sepsis tablosuna; hipoksemi, yükselmiş laktat düzeyi, oligüri veya bilinç bozukluğu gibi organ perfüzyon bozukluğu bulgularından en az birinin eklenmesi halidir.
Ağır sepsis	Sepsisin organ hasarı perfüzyon bozukluğu veya hipotansiyon ile birlikte olması halidir.
Septik şok	Yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun devam ettiği yaygın perfüzyon bozukluğunun bulunduğu tablodur. Oligüri, laktik asidoz, bilinç bozukluğu vardır. İnotropik ajanlar ve vazopresür ajanlarla hipotansiyon düzeltilebilir.
İnatçı septik şok	İlaç ve sıvı tedavisine cevap vermeyen ve bir saatten daha uzun süren septik şok tablosudur.
Sistemik inflamatuvar cevap sendromu	Enfeksiyon, sepsis veya yanık ve pankreatit gibi enfeksiyon dışı nedenlerle oluşan zedelenmelere karşı gelişmiş değişik klinik cevapların toplamıdır.

nakillerinde ve inflamatuvar hastalıklarda kortikosteroidlerin, immünoşüpresif ilaçların kullanımının artması, invaziv girişimlerin özellikle santral venöz kataterlerin sık uygulanması, insanların uzun süre yaşamaları ve immünoşüpresif hasta popülasyonundaki artış gösterilebilir. Sepsisli olguların 2/3'ü hastanede gelişirken 1/3'ü toplum kökenli olmaktadır. 1970'lerde gram pozitif bakteriler septik şoklu hastaların %10'unu oluştururken günümüzde bu oran %30 olarak bildirilmektedir.

Gram negatif bakteriyemili hastaların hastanedeki mortalitelerinin oranı yaklaşık %30'dur (6). Mortaliteyi belirleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın şiddetidir (7). Terminal dönemdeki malignensilerde %91, ilk dört yıl içinde ölümü beklenen hastalarda %66, fatal bir hastalığı olmayanlarda ise %11 mortalite tesbit edilmiştir (7). Septik şok gelişen hastalarda mortalite yaklaşık %43 kabul edilir (9). Mortaliteyi artıran nedenler: şok, laktik asidoz, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS), yaygın organ yetmezlikleri gibi komplikasyonların gelişimidir. Azotemi, birden fazla mikroorganizmanın eşlik ettiği enfeksiyon, antibiyotik tedavisindeki yetersizlik de mortaliteyi arttırır. İlk 48 saatlik ve daha sonraki günlerde gelişen mortalite oranları farklılıklar arzedebilir. Sepsis ve septik sendromlu hastalarda mortaliteyi genel olarak %20-30 kabul edebiliriz.

Klinik bulgular: Septik sendrom hemen bütün organları etkileyebildiği için çok çeşitli bulgular verebilir. Ateş, taşikardi, değişen mental durum, siyanoz, peteşi, purpura, kaslarda hassasiyet, takipne, üşüme, titreme ve hipotermi fizik incelemede saptayabileceğimiz bulgulardandır. Lökositoz (özellikle sola kayma), lökopeni, trombositopeni, hipoglisemi, anormal renal ve karaciğer fonksiyon testleri, respiratuvar alkaloz, hipoksemi ve metabolik asidoz laboratuvar incelemesinde görülebilir. Klinik bulguların çoğu karaciğer, akciğer, böbrek, kalp ve beyin gibi organlarda yetersiz perfüzyonun yarattığı bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Krager ve ark. 612 vakalık gram negatif bakteriyemili çalışma gurubunda %83 ateş tesbit ederken, %13 hipotermi tesbit etmişlerdir (10). Başka bir çalışmada hipotermimin mortaliteyi arttırıcı faktör olduğu bulunmuştur (11).

Sepsisteki kardio-vasküler sistem bozuklukları, hücresel hasar ve bozulmuş metabolizma sonucudur. Üç evrede değerlendirilebilir: preşok, hiperdinamik şok ve inatçı şok. Kalp hızında artış, hipotansiyon, kalp indeksinde artış, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, kalp kasılmasında azalma, sistemik damar direncinde ve kalp atım volümündeki değişiklikler bir konjesif yetmezliği ve ölümcül kalp fonksiyon bozukluğunu oluşturabilir. Pulmoner komplikasyonların en ciddi tablosu ARDS olup, şoktaki hastaların %5-40'ında gelişebilir. Hematolojik bozukluklardan koagülasyon defektleri mortaliteyi direkt etkiler. Özellikle DIC kötü prognostik bulgudur. Renal hipoperfüzyonla beraber oligüri, anüri, azotemi, proteinüri, metabolik asidoz gelişebilir. Karaciğerde fokal nekroz veya safra stazına bağlı olarak sarılık, peptik ülser, gastrointestinal sistem kanamaları, intestinal hemorajik nekroz komplikasyonları oluşabilir. Oriantasyon bozukluğu, konfüzyon, laterji, ajitasyon ve komaya varan bilinç değişiklikleri, ileri aşamalarda polinöropatiler nörolojik bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Growth hormon ve prolaktin, proinflamatuvar ve immün sistem uyarıcısıdır. Hafif enfeksiyonlarda ve sepsis başlangıcında kısa süreli serum yüksekliği olur ve ardından düzeyi düşer. Glukokortikoidler ve katekolaminlerin düzeyi artar. Metabolik değişikliklerden hiperglisemi %40 vakada bulunur ve kötü prognostik faktör olabileceği tahmin edilmektedir. Bozulmuş piruvat metabolizmasının sonucu olan laktik asidoz, sık raslanan komplikasyonlardandır. Yaygın organ yetmezliği sepsis sendromunun en son aşamadaki klinik görünümüdür (3,9,11).

Patogenez: Sepsis patolojisini açıklamaya yönelik, çok sayıda insan ve hayvan üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, henüz bu inflamatuvar olayı yeterince aydınlatamamıştır. Son yıllardaki önemli çalışmaların hemen hepsinde gösterilen; sepsisin iltihabi süreci içerisinde çok sayıda endojen mediatörlerin ve maddelerin görev aldığı gerçeğidir. Gelecekteki tedavi yaklaşımlarını bu mediatörlerin inhibisyonu konusundaki hipotezler oluşturmaktadır. Sepsise neden olan ekzojen ajanlara karşı, vücudun savunma sisteminin oluşturduğu mediatörler, hastalığın daha sonraki seyirinin belirlenmesinde esas faktörlerdir. Hatta bu etkisinden dolayı endojen toksinler denilmektedir. Endojen toksinlerin (mediatörlerin) tüm sistem üzerinde hemodinamiyi bozucu etkisi ve vasküler

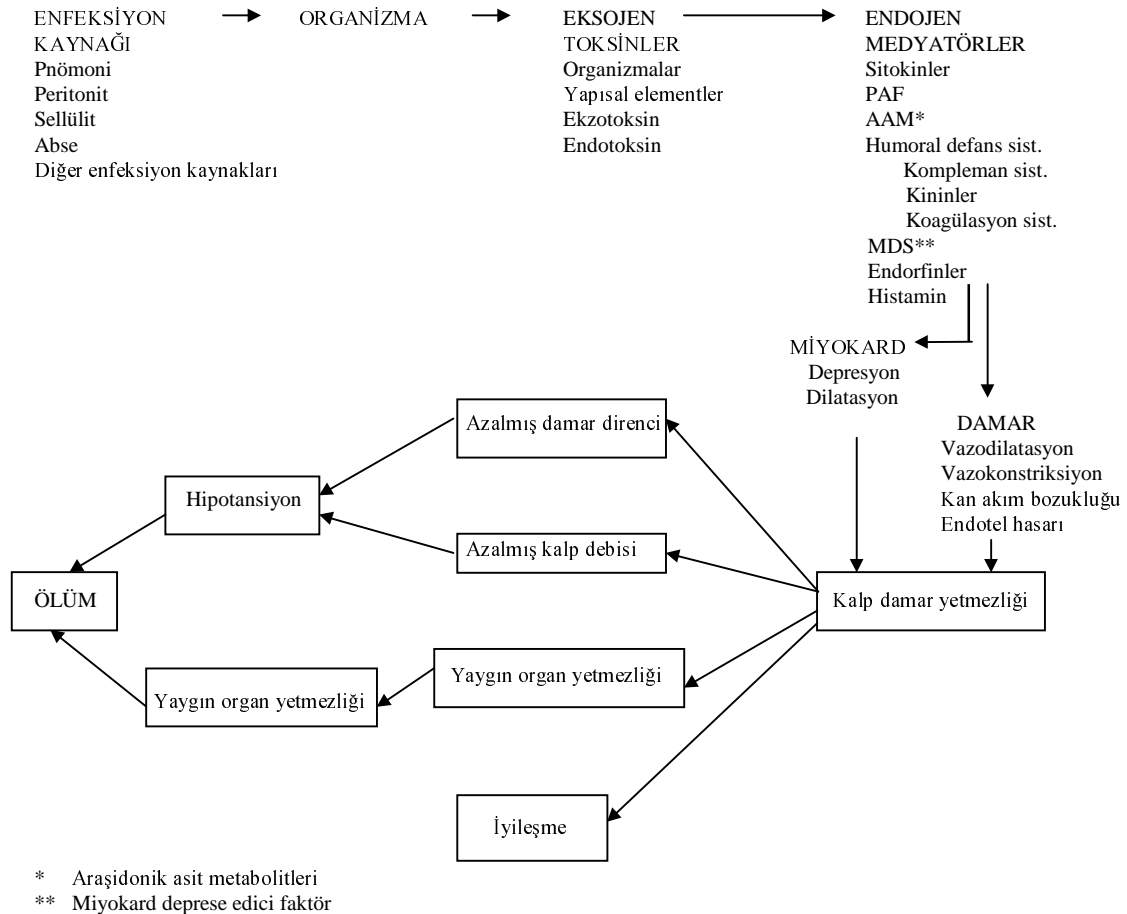
permeabilitede artış ile yaygın organ yetmezliği ve ölüm gelişmektedir. Bu olaylar Şekil 1'de özetlenmiştir (9).

Ekzotoksinler, endotoksinler ve mikroorganizmaların yapısal komponentleri, vücutta hücrel ve humoral savunma sistemlerini tetikler. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda en sık kullanılan ajan, gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit (LPS) yapısıdır. LPS'nin tetiklediği kompleman, pıhtılaşma, fibrinolitik ve kinin yollarını içeren humoral enzimatik mekanizma, yoğun araştırmalarla açık olarak ortaya konulmuştur (12). Gram negatif sepsislerde konakçının inflamatuvar mediatörlerinin, LPS'nin tetiklediği humoral enzimatik mekanizmaların sepsisteki klinik bulguları belirlemedeki rolleri Şekil 2'de gösterilmiştir (7).

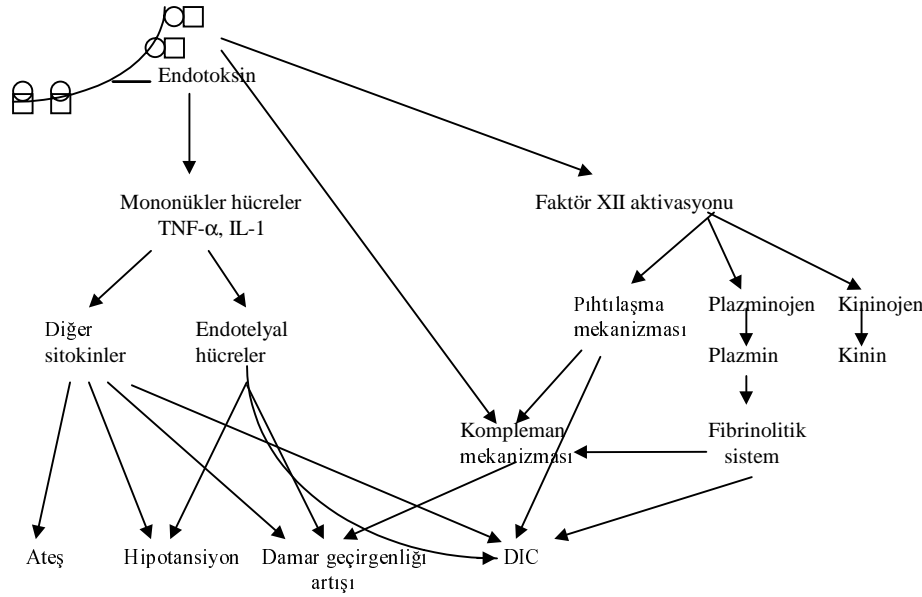
LPS deneysel amaçla hayvanlara uygulandığında şok benzeri bir durum ortaya çıkarır, yaygın organ yetmezliği, hipotansiyon ve ölüm gelişir. Yine

gönüllüler üzerinde yapılan insan çalışmalarında küçük dozlarda endotoksin iv verildiğinde, çeşitli mediatörlerin salınımının arttığı görülmüştür. Bunlar: interlökinler, araşidonik asit metabolitleri, vazoaaktif aminler, polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar, TNF α , trombosit aktive edici faktör (PAF), kininler, miyokard baskılayıcı faktör (MDF), komplemanlar, endorfinler, histamin, elastaz, lizozomal enzimler ve toksik oksijen metabolitleridir. Bu mediatörlerin sepsis sürecinde izlenen tipik hemodinamik ve metabolik değişiklikleri yarattığı gözlenmiştir. Çalışmalarda sepsis ve septik şokta rol aldığı tespit edilen endojen mediatörler Tablo 2'de sunulmuştur. Bu mediatörlerin birbirleri ile ilişkileri, inflamasyon öncesinde ve inflamasyon sırasındaki fonksiyonları Şekil 3'de anlatılmaktadır (13).

Sitokinler: İmmünolojik ve inflamatuvar travmaya karşı doku cevabında ortaya çıkan sitokinler, hormon benzeri polipeptit yapıları



Şekil 1. Sepsis sürecindeki patogenez basamakları



Şekil 2. Endotoksine konakçı inflamatuvar mediatörlerin cevabı

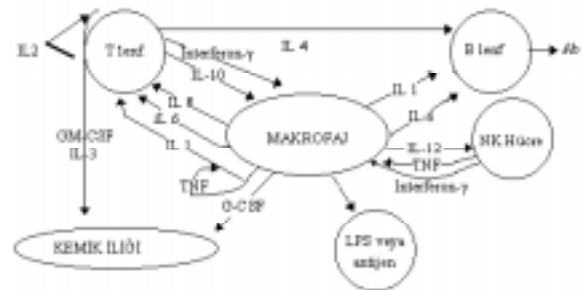
maddelerdir. Hücreler arasında haberci olarak bilinen sitokinler, otokrin ve parakrin etkilidirler, birbirlerinin ve kendilerinin sentezini ve salınımını artırabilirler veya azaltabilirler. İnflamasyonda görev alan, T ve B lenfositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, dendritik hücreler, astrositler, gliallar, düz kas hücreleri, makrofajlar, monositler, plateletler ve diğer bazı yapısal hücrelerde sentez edilerek salınırlar. Şu ana kadar sepsiste rol oynadığı tespit edilen sitokinler: TNF α , interlekinler, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interferon-gama'dır.

TNF α : Sepsis patofizyolojisinde tespit edilen en

Tablo 2. Sepsiste rol alan inflamatuvar mediatörler ve hücreler

- PMNL
- Doku makrofajları ve monositler
- Plateletler
- Sitokinler (IL 1-10, IL-12, TNF α , GM-CSF, Interferon γ)
- Platelet aktive edici faktör (PAF)
- Araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler, lökotrienler, tromboksan A₂)
- Kompleman sistemi
- Çeşitli kininler (Bradikinin)
- Myokard deprese edici faktör
- Endorfinler
- Histamin
- Elastaz ve lizozimal enzimler
- Toksik oksijen metabolitleri
- Endotelial faktörler (Endotelin-1, EDRF)
- Hageman faktör (XII)
- Nitrik oksit

potent mediatördür. Gönüllülerde ve hayvanlarda endotoksin uygulanımı sonrasında TNF α düzeyinde bariz artış ve sepsis tablosu semptomlarının oluştuğu görülmüştür (14). TNF α 'nın plazma düzeyinin yüksek olması, meningokoksemilerde ve gram negatif bakteriyemilere ikincil gelişen şoklarda mortalite ve morbiditeyi artırıcı etkisi bulunmuştur. Purifiye rekombinant TNF α insan ve hayvana uygulandığı zaman gram negatif sepsis ve şokun klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularını taklit ettiği saptanmıştır (15). TNF α 'ya karşı geliştirilen antikorlar endotoksin alınmadan önce uygulandığı zaman yaşam süresinin anlamlı olarak arttığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (16). Bugün TNF α epitoplarına karşı spesifik monoklonal antikorların uygulanması çalışmaları sürdürülmektedir. TNF α kan hücreleri ve damar epitel yapıları üzerinde direkt etkilidir.



Şekil 3. LPS veya antijen ile konakçı savunma sistemi arasındaki ilişki

Prostaglandin salınımını başlatır, ikincil mesajları aktive eder. TNF α monosit ve makrofajlardan, ilk salınan sitokindir. İnterferon-gama ve IL-10 tarafından aktive edilir. Bunları IL-1, 6, 8 salınımı izler, sonra diğer mediatörler eyleme katılır. En önemli proinflatuar sitokin olan TNF α 'nın sistemik etkileri şu şekilde özetlenebilir.

İnflamasyon etkileri: ateş, lökosit aktivasyonu.

Kardiovasküler etkileri: taşikardi, hipotansiyon, miyokard depresyonu, kapiller sızıntı, vasküler endotel hasarı.

Santral sinir sistemi bulguları: anoreksi, ateş, baş ağrısı.

Metabolik hormonal etkiler: asidoz, kemik rezorpsiyonu, kaşeksiye yol açabilecek metabolizma, hipofiz ve stres hormonlarının salınımında artış.

Hematolojik etkiler: eritropoez ve myelopoezin inhibisyonu, lökopeni, DIC.

Böbrek etkileri: oligürik renal yetmezlik, renal kortikal nekroz.

TNF α 'nın en bariz etkileri; diğer sitokinlerin salınımını uyarması, ateş, bakteri ürünleri veya bakteri ile birarada olduğu zaman dokunun hemorajik nekrozunu ve protein yıkımını sağlamasıdır. İnterlökin 1 ile TNF α tek başlarına konakçı için öldürücü değilken birlikte oldukları zaman canlıyı hızla ölüme götürebildikleri hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. İnterferon gama ve TNF α birlikte kullandığında da ölüm oranı artmaktadır. Yaygın organ yetmezliği geliştikten sonraki onikinci saatte TNF α düzeyi hala dirençli olarak yüksek seyrediyorsa, ölüm oranı bu hastalarda daha yüksektir. TNF α 'nın serum düzeyi sepsis dışında romatoid artirit, AIDS, lepra gibi inflammatuar hastalıklarda da artar (9,14,16).

İnterlökinler: Lenfosit sayı ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde, inflammatuar mediatörlerin aktivasyonunda rol alan en önemli mediatörlerdir. IL 1-10 ve IL-12 bu güne kadar sepsis sendromunda rol aldığı tesbit edilen interlökinlerdir. İnflamasyonun başlaması, gelişimi ve sonlanmasında farklı görevler alırlar. Septik şokta klinik tablonun oluşmasındaki rolleri: Hipotansiyon IL 1-2 ile oluşur. Ateş oluşumunda IL-1, 2, 5 etkindir. İnvivo çalışmalarda lökositoz gelişiminde IL 1-5 etkin bulunmuştur. İnvitro çalışmalarda IL-1,

2 direk sitotoksik , IL-1, 4 hücre aracılığı ile sitotoksik etkilidir. IL-4, 8'in ise proteaz aktivitesi ve oksijen radikallerini arttırıcı etkileri olabilmektedir. Kemotaktik etkiyi IL-4, 8 yapar. Adezyon IL-1, 8 ile oluşturulur (13).

IL-1, kendi gurubu içerisinde üzerinde en fazla çalışılan ve ilk bulunan mediatördür. Yukarıda bahsedilen etkilerinin yanısıra PAF salınımına neden olabilir ve doku plazminojen aktivatörünün bir inhibitörüdür. Geç etkisi ise platelet agregasyonunu ve koagülasyonu arttırmaktır. IL-1 konakçının immün cevabında T lenfositlerinin başlangıç aktivitesini, B lenfositlerin hücre replikasyonunu, antikor üretimini ve PMNL aktivasyonunu sağlar. IL-2: AIDS'li hastalarda, deneysel şok akciğeri oluşturulan hayvan modellerinde, IL-2 doku düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. IL-2 pulmoner vasküler endotel zedelenmesinde etkindir (2,18). IL-6 ve IL-8; Gram negatif sepsislerin gidişlerinde tanısal, prognostik ve tedavi edici önemlerinin olacağı bulunmuştur. IL-6, hafif pirojenik etkili, TNF α üretiminin düzenleyicisidir (17). IL-8, kemotaktik etkili ve nötrofiller için aktive edici faktörlerdir (18). IL-10 makrofajlarda etkili olup, TNF α 'nın salınımını düzenler (19).

PAF: Endotoksine cevap verebilen bir çok hücre (monosit, makrofaj, platelet, nötrofiller ve endotel hücreleri) membranlarından salınabilir. Platelet agregasyonuna ve tromboza neden olur. Septit şoktaki en önemli patojenik gelişme olan vasküler geçirgenliği artırır. Kalp üzerinde negatif inotropik etkili olup, hipotansiyon yapar. Araşidonik asit metabolitlerinin, TNF α ve IL-1'in üretimini artırır. Aynı zamanda TNF α ve IL-1 de PAF salınımını uyarırlar. TNF α 'ya bağlı hipotansiyon ve barsak nekrozu PAF reseptör antagonistleri ile önenebilir (13,18,19).

Araşidonik asit metabolitleri: Hücre zarında yer alan fosfolipitlerden üretilirler. Siklooksijenaz yolu ile prostoglandinlere (PG), lipoksijenaz yolu ile lökotrienlere (LKT) sentez edilir. Prostaglandinler ve lökotrienler, TNF α ve IL'lerin sistemik etkilerinin çoğunda kullanılan araçlardır. Siklooksijenazların spesifik inhibitörleri, insanlarda deneysel amaçlı uygulanmış endotoksinlerin etkisini azaltmış, hatta yok etmiştir. Lipoksijenaz inhibitörleri de hayvanlarda benzer etki yapmışlardır. PGI₂, sepsisteki hipotansiyonun gelişimine katkıda bulunan, potent bir

vazodilatatördür. PGE₂, hipotalamusta etki ederek ateş oluşturur. LKT B₄, güçlendirilmiş kemotaktik ajandır ve PMNL için aktive edicidir. Diğer LKT'ler vasküler tonüs ve geçirgenliği artırır. Trombaksan A₂'nin sepsiste daha az görevi vardır. Platelet agregasyonuna, endotel gevşetici faktörün salınımına (EDRF:Nitrik oksit), vazokonstrüksiyona neden olur (13,18).

Myokard deprese edici faktör (MDF): Endotoksin verilen deney hayvanlarında serumda tespit edildiğinde kötü prognozu gösterir. Geri dönebilir ventrikül dilatasyonu ve myokard kasılma gücünde azalma yapar. Myokard fonksiyonunun bozulmasında TNF α , IL-1, ve PAF ile sinerjistik etkileşimler (7).

İnterferon-gama: TNF α 'nın IL-1'den sonra en yoğun olarak birlikte aktivasyon gösterdiği sitokindir. Gerçekte bir immünomodulatördür. Malignitelerde ve enfeksiyon halinde aktivitesi izlenir. Makrofaj aktive edicisidir. TNF α ve IL-1 ile sinerjistik etkilidir. Antimikrobiyal etkisi için; doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarını güçlendirir, monosit-makrofajları uyarır, hipotansiyon ve hücre aracı sitotoksiste oluşturur (20).

Nitrik oksit (NO): Daha önceleri endotel gevşetici faktör olarak bilinen nitrik oksit molekülü, sepsiste potent vazodilatatördür, hücre içi ve hücreler arası ilişkide kullanılan bir mediatördür (21). LPS veya TNF α verilerek oluşturulan hipotansiyonun uzamasında etkilidir. Nitrik oksit karaciğer, endotel hücreleri ve makrofajlarda sentezlenir ve dolaşıma salınır, bütün vücutta yaygın olarak bulunur. Çeşitli hayvan sistemlerinde makrofajların antimikrobik etkisinden sorumludur, ancak bu etki insanlarda gösterilememiştir (22). Sürekli bazal nitrik oksit salınımı sepsis sendromlu hastalarda sistemik ve pulmoner vasküller tonüsün düzenlenmesinde rol oynar (23). NO ve NO sentetaz inhibitörlerinin sepsisin geleneksel tedavisine katkısını araştıran çalışmalar sürmektedir (21).

Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF): Septik şok tablosunda yer alır. Ateş, lökositoz, direkt sitotoksiste, hücre aracı sitotoksiste, kemotaksiste diğer sitokinlerle sinerjistik etkileşir. Hematopoetik hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenlemek, sepsisteki esas etkisidir (7,9).

Endotoksemi ve bakteriyemi sitokin uyarımı ile başlar, yararlı bir konakçı savunması olabileceği gibi, septik şokta görülen sitokinlerin aşırı artımı ve uyarılması, konakçının oluşturduğu aşırı bir savunma cevabı ölümle sonuçlanan sekellerden direkt sorumlu olabilir. Bu savunma cevabı ise endojen mediatörler aracılığı ile olmaktadır. Bu nedenle mediatörlere endojen toksinler adı da verilmektedir. Septik şok patogenezinin gelişiminden sorumlu olan majör mediatörler: sitokinler, nitrik oksit ve prostaglandinlerdir. Üzerinde en fazla çalışılan ve inflamatuvar cevabın başlatılmasında en büyük rolü oynayan sitokinler kuşkusuz TNF α ve IL-1'dir. İnflamatuvar cevabın düzenlenmesine yönelik deneysel çalışmalar halen IL-1 ve TNF α 'nın inhibisyonuna yönelik olarak sürmektedir ve ciddi sekellerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Günümüzde hayvan deneyleri ve insan çalışmaları ile bu konu ayrıntılı olarak irdelenmektedir. Moleküler biyolojideki bu anlamlı gelişmeler sepsis sendromunun erken tanısında, tedavi yaklaşımında, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında bizleri aydınlatacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Collage of Chest Physicions/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee Deffinitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991; 115: 457-69.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: Chest 1992; 110: 1644-55.
4. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nasocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. Am J Med 1991; 91(Suppl 3B): 86-9.
5. Wolff SM, Bennett JV. Gram negative rod bacteremia (editorial). N Engl J Med 1974; 291: 733.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in National hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. MMWR 1990; 39:31-4.
7. Istorico-Sanders LJ, Cobbs CG. Gram-negative bacteremia and the sepsis syndrome. In: Stein JH (ed), Internal Medicine, 4. Edition. Mosby-Year Book Inc, 1994; 1941-52.
8. McCabe WR and Jackson GG. Gram-negative bacteremia, Arch Intern Med 1962; 110:83.
9. Balk RA, Parrillo JE. Septic shock: clinical syndrome, management, outcome, and sequelae. In: Fishman AP (ed), McGraw-Hill Inc. 1992;185-97.

10. Krager BE, Groven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. 4. reevaluation of clinical features and thereatment in 612 Patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
11. Harris RL, Musher DM, Bloom K. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 185-96.
12. Young LS, Proctor Ra, Beutler B, et al. University of California/Davis inter-departmental conference on Gram-negative septicemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 666-87.
13. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Ed(s). *Infectious Diseases*; 4th ed. Churchill Livingstone 1995; 690-704.
14. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulation tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481-6.
15. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, et al. Phase I study of recombinant TNF in cancer patients. *Cancer Res* 1987; 47:2986-9.
16. Tracey KJ, Frong Y, Hesse DG, et al. Anti-cahectin/TNF monoklonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330; 662-4.
17. Aderka D, Le J, Vilcek J. IL6 inhibits lipopolysaccharide-induced TNF production in cultured human monocytes, U937 cells and in mice. *J Immunol* 1989; 143:3517-23.
18. Cannon JG. Cytokines and shock. In: Kimball ES, Ed. *Cytokines and Inflammation*. Boca Raton: CRC Press: 1991; 307-29.
19. De Waal MR, Abrams J, Bennet B, et al. Interleukin 10 inhibits cytokine syntesia by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1209-20.
20. Jaffe HS, Sherwin SA. Immunomodulators. In: Stites DP, Terr AI, (Ed)s. *Basic and Clinical Immunolgy* 7th edition. Lange Medical Book 1992; 780-5.
21. Pepke-Zeba J, Higenbottom TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmanary hypertention. *Lancet* 1991; 338: 11733-4.
22. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993; 329:2002-12.
23. Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B. Initial studies on the administration of C1-esterase inhibitor to patients with septic shock or with a vascular leak syndrome induced by interleukin-2 therapy. *Prog Clin Biol Res* 1994; 388: 335-57.

Yazışma adresi : Dr. Adnan HASANOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Kampüs, 44100 MALATYA
Tlf/Faks : + (422) 341-0565
E-Mail adresi : ahasanoglu@ihlas.net.tr