

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE
STEROİD LAVAJIN SAĞ KALIM VE
SİTOKİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Ramazan TETİKÇOK

UZMANLIK TEZİ

TOKAT
2007

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

İNTRAABDOMİNAL SEPSİS MODELİNDE
STEROİD LAVAJIN SAĞ KALIM VE
SİTOKİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Ramazan TETİKÇOK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yard.Doç.Dr. H. Ayhan KAYAOĞLU

TOKAT
2007

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Aile Hekimliği AD Başkanımız ve Pediatri AD Başkanı sayın Doç. Dr. Musa Kazım ÇAĞLAR olmak üzere, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren tez hocam Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın Yard.Doç.Dr.Hüseyin Ayhan KAYAOĞLU'na, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine, uzman ve asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ramazan TETİKÇOK

ÖZET

Sepsis patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve antimikrobiyal tedavi alanındaki ilerlemelere karşın halen önemini koruyan, erken dönemde tanı koyulamadığı ve septik şok geliştiği takdirde mortalitesi oldukça yüksek bir enfeksiyon hastalığı tablosudur.

Bilindiği gibi sepsisin tedavisinde en önemli basamaklardan biri kaynağın kontrol altına alınmasıdır. Abdominal kaynaklı sepsislerde yapılan laparatomiler sonrası karın içi sıklıkla serum fizyolojikle yıkanmakla beraber antibiyotikli solusyonlar da kullanılmıştır. Ancak bildiğimiz kadarıyla steroidli solusyonlar daha önce denenmemiştir.

Biz çalışmamızda sağlıklı sıçanlarda çekumun bağlanması ve delinmesi ile oluşturduğumuz sepsis modelinde antibiyotik ve kortikosteroid ile intraabdominal yıkama yapılmasının sağkalım ve stokin düzeylerine etkisini araştırdık. Literatürde sepsiste sitokin düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. İnflamatuar yanıtın şiddetini belirleyen unsurun inflamatuvar ve anti-inflamatuar sitokinlerin arasındaki denge olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda 2 mg/kg methylprednisolone solusyonu ile yapılan lavaj sonrası mortalitenin ve IL-10 düzeyinin erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Her ne kadar IL-10 verilmesinin koruyucu rol oynayabileceğini iddia edenler varsa da, anti IL-10 verilmesinin septik peritonitte koruyucu olduğunu iddia edenler de vardır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda, erken dönemde IL-10 düzeylerinin düşmesinin muhtemelen inflamatuvar yanıtı artırarak mortalitenin azalmasına olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: sepsis, abdominal lavaj, steroid, sitokin.

ABSTRACT

Beside the improvements in antimicrobial therapy and in understanding pathogenesis of the disease, sepsis is still important disease, and has high mortality rates if early diagnose could not be established or septic shock develops.

One of the most important steps in treatment of the sepsis is control of the septic source. After laparotomies, abdomen usually was lavaged with saline solutions, but antibiotic solutions were also used. On the other hand, according to our knowledge, steroid solutions were not tried before.

In our study, we investigated the effect of antibiotic and steroid lavage on survive and cytokine levels in a sepsis model performed by caecal ligation and puncture in healthy rats. The results of the studies on cytokine levels in sepsis are inconsistent in literature. It has been thought that the item that determines the intensity of the inflammatory response is equilibrium between inflammatory and anti-inflammatory cytokines. In our study, we detected statistically significantly low mortality rates and low levels of IL-10 in the group lavaged with 2mg/kg methylprednisolone solution. Besides some authors claimed IL-10 has preventive effects on sepsis, but some others claimed anti IL-10 has same effect. Our results show that low IL-10 levels in early period lowers mortality rates highly probably due to increased inflammatory response.

Keywords: sepsis, abdominal lavage, steroid, cytokine.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	ix
GRAFİKLER	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL METOD	24
SONUÇLAR	25
TARTIŞMA	32
SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
MODS	Multiple organ disfonksiyon sendromu
CDC	The Centers for Disease Control
LPS	Lipopolisakkarid
TSST	Toksik şok sendromu toksini
TNF	Tümör nekroz faktörü
IL	İnterlökin
PAF	Trombosit aktive eden faktör
IFN	İnterferon
GM-CSM	Granülosit-monosit koloni stimüle eden faktör
IL-1R	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
sTNFr	Soluble tümör nekroz faktörü reseptörü
TGF	Transforming büyüme faktörü
NO	Nitrik oksit
BPI	Bakteriyel permeabilite artırıcı protein
sIL-2r	Soluble interlökin iki
VCAM	Damar hücre adezyon molekülü
ICAM	Hücre içi adezyon molekülü
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
CRP	C reaktif protein
LBP	Lipopolisakkarid bağlayan protein
ARDS	Akut solunum yetmezliği sendromu
Strep-TTS	Streptokok toksik şok sendromu
FXII	Hegeman faktörü
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşma
PGI	Prostaglandin-I
MS	Metil prednizolon
ELAM	Endotel lökosit adezyon molekülü
İCAM	İntersellüler adezyon molekülü
PA-2	Fosfolipaz A-2

MIF	Migrasyon inhibitör faktör
MAF	Makrofaj aktive edici faktör
NF-Kb	Transkripsiyon nükleer faktör
PLA2	Fosfolipaz A2

TABLÖLAR**SAYFA**

Tablo 1.1 Çalışma grupları

26

Tablo 1.2 İnterlökin 1,2,4,6,10 ve TNF- α düzeylerinin gruplara göre dağılımı

27

GRAFİKLER**SAYFA**

Grafik 1. 1.	Mortalite sayılarının gruplara göre dağılımı	28
Grafik 1.2a	Gruplara göre IL-1 düzeylerinin dağılımı	29
Grafik 1.2b	Gruplara göre IL-2 düzeylerinin dağılımı	29
Grafik 1.2c	Gruplara göre IL-4 düzeylerinin dağılımı	30
Grafik 1.2d	Gruplara göre IL-6 düzeylerinin dağılımı	30
Grafik 1.2e	Gruplara göre IL-10 düzeylerinin dağılımı	31
Grafik 1.2f	Gruplara göre TNF- α düzeylerinin dağılımı	31

GİRİŞ

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) akut pankreatit, travma, yanıklar, malarya, bakteriyel yada nonbakteriyel enfeksiyonlar gibi pek çok nedene bağılı olarak ortaya çıkan mediatörlerin etkisi ile organizmada gelişen yaygın inflamasyon olarak isimlendirilir. Bununla birlikte bir enfeksiyon odağının bulunması ise sepsis olarak isimlendirilir (1-3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sepsisin patofizyolojisinde rol alan mediatörler ve sitokinlerin tanımlanmasının yanısıra etki mekanizmaları ve vücutta neden oldukları fizyolojik ve metabolik olaylarda da tanımlanmıştır (4,5). Sonuç olarak sepsisin, konakçının enfeksiyon etkenine karşı geliştirdiği bir grup yanıt dizisi olduğu ve oluşan klinik bulgulardan ise salıverilen sitokinlerin sorumlu oldukları anlaşılmıştır (1).

Sepsis birçok sistemi tutan, özellikle hemodinamik değişikliklere neden olan ve organ yetmezliğine kadar gidebilen ölümcül bir tablodur. Halen yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin en sık nedenidir (6). Sepsise sekonder gelişen şok tablosu (septik şok) ve multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) ilerlemekte olan enfeksiyondan çok konakçının enfeksiyona karşı artmış yanıtının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (4). Sepsis patofizyolojisinin daha iyi bilinmesi tedavisinde daha fazla başarıya ulaşılmasını sağlayacaktır.

Tıptaki ilerlemeler sonucu invaziv girişimlerin artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması ve yoğun bakım olanaklarının artmasına paralel olarak bu ünitelerde tedavi olan hastaların sayısının artması enfeksiyon riskini, özellikle öldürücü bir enfeksiyon olan sepsisin görülme sıklığını artırmıştır (2).

Sepsis tedavisinde standart yaklaşımın yanı sıra kortikosteroid kullanımının yararlı olabileceği öne sürülmüş ancak bazı prospektif klinik çalışmalarda yararlı olmadıkları hatta zararlı oldukları iddia edilmiştir (7). Ancak literatürde steroidlerin peritoneal lavaj olarak kullanımına ait bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan intraabdominal sepsis modelinde antibiyotik (Sefazolin, (Cefamezin-im/iv flakon, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş İstanbul 2005)), düşük ve yüksek doz kortikosteroid (Methylprednisolon, (Prednol-L 250 mg flakon. Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş İstanbul 2005)) ile yapılan intraabdominal lavajın sağkalım ve sitokin düzeylerine olan etkisi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Sepsis bir çok sistemi tutan, hemodinamik değişikliklere yol açan, şok, organ fonksiyon bozukluğu veya yetmezliğine yol açan ölümcül bir tablodur. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, invaziv girişimlerin artması ve kronik hastalığı olan hastaların yaşam süresinin uzaması görülme sıklığını artırmıştır (2).

TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ

1991 yılında "American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine" yapılan ortak toplantıda sepsis ile ilgili tanımlar aşağıdaki şekilde yapılmıştır (8).

İnfeksiyon: Normalde steril olan konak dokularında mikroorganizmaların bulunması veya invazyonu sonucu gelişen inflamatuvar cevaptır.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin konakçının kan dolaşımında bulunmasıdır.

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): İnfeksiyon ve infeksiyon dışı (pankreatit, yanık, multiple travma gibi) nedenlere bağlı olarak gelişebilen değişik klinik durumlara konakçının verdiği inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır. Bu cevap, klinik olarak aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması ile tanınır:

- Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması
- Kalp atım hızının >90 dk olması
- Solunum hızının >20 dk veya arteriyel karbondioksit basıncının <32 torr olması
- Lökosit sayısının $>12000/\text{mm}^3$ veya <4000 mm^3 olması veya periferik yaymada

%10 'un üzerinde band formunun bulunması.

Sepsis: Belirlenmiş bir infeksiyona karşı oluşan sistemik inflamatuvar yanıttır.

Şiddetli sepsis: Sepsisle birlikte organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon veya perfüzyon bozuklukları laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişikliklere neden olabilir.

Septik şok: Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesidir. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir.

Sepsise bağlı hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi veya hipotansiyona sebep olabilecek başka bir etkenin yokluğunda sistolik kan basıncının 40 mmHg' dan daha fazla azalmasıdır.

Multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS): Sepsis veya SIRS'a bağlı dolaşım bozukluğu nedeniyle fonksiyonu bozulan bir organda hemeostazisin müdahale olmadan sürdürülememesidir.

1. Primer MODS; Bilinen bir travmaya bağlı gelişen organ fonksiyon bozukluğudur. Örnek olarak göğüs travmasının neden olduğu solunum disfonksiyonu gösterilebilir. Primer MODS SIRS'u başlatabilir.

2. Sekonder MODS; Spesifik travmaya verilen direkt cevaptan çok SIRS içinde tanımlanabilen konak cevabının sonucu olarak meydana gelir. Sekonder MODS karakteristik olarak primer travmadan latent bir periyot sonrasında SIRS'un sonucu olarak gelişir.

Sepsis geliştiği yere göre, toplumda gelişen sepsisler ve hastane kaynaklı (nozokomiyal) sepsisler olarak ikiye ayrılır. Bir hastanın hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinin pozitif olması nozokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir. Hastaneye yatıştan en az 72 saat sonra ortaya çıkan sepsis tablosu ise nozokomiyal sepsis olarak değerlendirilir (9).

ETİYOLOJİ

Antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşmasından sonra Gram-negatif bakteriler sepsis nedeni olarak streptokoklar ve stafilokoklar'ın önüne geçmiştir. Ancak son 10 yılda yapılan çalışmalarda, Gram-pozitif bakterilerin sepsis etkeni olarak izole edilme oranlarında tekrar artışların olduğu, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış olduğu dikkati çekmektedir (10).

Nozokomiyal sepsislerde en sık etkenler; *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus türleri*, *Escherichia coli* ve diğer barsak bakterileri, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer nonfermantatif bakteriler, *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Anaeroplarda da daha düşük oranlarda nozokomiyal sepsislerde etken olarak izole edilmektedir. Toplumda gelişen sepsislerde ise; *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* ve diğer barsak bakterileri en sık izole edilen bakterilerdir. Anaerob bakteriler ve mantarlar, toplumda gelişen sepsislerde nadiren etken olabilirler (11).

Değişik çalışmalarda, sepsislerin % 20-64'ünden Gram-negatif, % 27-74'ünden Gram-pozitif bakteriler sorumlu tutulurken, yaklaşık %15 hastada polimikrobiyal etken izole

edilmiştir. İyi planlanmış klinik çalışmalarda, sepsislerde kan kültür pozitifliği %70'e kadar çıkmaktadır (12).

EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek görülme sıklığını vermek zordur. Toplumda gelişen sepsislerin görülmesinde göreceli olarak azalma gözlenirken, nozokomiyal sepsis olgularında artış dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri 'nde her yıl 35 milyon kişinin hastaneye yattığı, yaklaşık 250.000'inde nozokomiyal sepsis geliştiği ve mortalite oranlarının ise % 12-80 arasında olduğu belirtilmektedir (13).

1990 yılında “ The Centers for Disease Control (CDC)” ün sepsis insidansı ile ilgili yaptığı çalışmada; 1979 yılında her 100 000 hastada 73.6 olan sepsis insidansı, 1989 yılında 175.9'ya çıkmıştır. Bu oranlardaki yükselmenin sebebi AIDS hastalarının çoğalmasına, hastalara uygulanan invaziv girişimlerin çeşitliliğine ve sepsis tanısının konulmasındaki başarıya bağlı olduğu düşünülmüştür (14). Rangel-Frausto ve arkadaşlarının 3708 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %68'inde SIRS kriterlerinin bulunduğu, %26'ında sepsis, %18'inde ağır sepsis ve %4'ünde septik şok geliştiği saptanmış. Mortalite hızları ise SIRS' da %7, sepsiste %16, ağır sepsiste %20, septik şokta %46 olarak bulunmuştur (15).

Salvo ve arkadaşlarının 1995 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada hastaların %52'sinde SIRS, %4.5'unda sepsis , %3'ünde ise septik şok görülmüştür. Bu hastalardaki mortalite hızı sepsisli hastalarda %36, ağır sepsisli hastalarda %52, septik şoklu hastalarda ise %82 olarak bulunmuştur (16). Hacettepe Üniversitesi'nde 1983-1989 yılları arasında yapılan çalışmada Gram-negatif bakteriyemi vakaları değerlendirilmiş, fakat sepsis görülme sıklığı konusunda bilgi verilmemiştir (12). Hollanda da yapılan bir çalışmada, hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13.6'sında sepsis sendromu gözleendiği rapor edilmiştir (17).

Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünoşüpresif ilaçların yaygın kullanımı, teşhis veya tedavi amacı ile invaziv girişimlerin kullanımı sepsis görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Yatak kapasitesi fazla, yoğun bakım üniteleri bulunan ve invaziv işlemlerin daha fazla yapıldığı hastanelerde nozokomiyal sepsis daha sık görülmektedir (9).

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Sepsis, bakterinin organizmaya yerleşmesi ve konak defansı ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışını, konağın immün sistemi ve bakteriyel virulans belirler.

Sepsise neden olan bakteriler dolaşıma genellikle damar dışı bir infeksiyon odağından girer. Bazen de infeksiyon damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endarterit, endokardit, mikotik anevrizmalar ve damar greftlerinden kaynaklanabilir (18). Sepsislerde en sık primer infeksiyon odağını; üriner sistem, genital sistem, intestinal sistem, deri ve yumuşak doku, karın içi ve damar içi kateterler oluşturur. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık kaynağı solunum sistemi ve üriner sistem oluşturur. Yoğun bakım ünitelerinde ise nozokomiyal pnömoniler ön plana çıkmaktadır (19). İnfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal veya sistemik infeksiyonlara zemin hazırlar.

Konak savunma mekanizmaları üç kategoride toplanabilir;

- Anatomik bariyer
- Hücresel defans (fagositik hücreler; lenfositler)
- Spesifik ve nonspesifik hümoral defans.

Bakteriyel infeksiyonlara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar mikroorganizmaların daha derin dokuya girmelerini engeller. Travma, yanık veya perkütan damar içi kateterler bu bariyeri kırar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması ise vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına ve bakteriyel proliferasyona neden olur. Böyle durumlara safra yolları infeksiyonları, postobstrüktif pnömoniler ve bazı üriner sistem infeksiyonları örnek gösterilebilir (20).

Sepsisli hastalarda bakteriyemi aşağıdaki klinik durumlardan biri şeklinde başlar (21).

a.) İmmünsistemi sağlam kişilerde lokal infeksiyonun (peritonit, apse, hidronefroz veya kolanjit gibi) yayılması.

b.) Yenidoğanlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda küçük bir infeksiyon odağından (selülit, follikülit gibi) kaynaklanabilir. Bazan de infeksiyon odağı belirlenemez.

c.) Bakteri damar içi kateter, intravenöz mayi ile lokal bariyeri aşarak direk dolaşıma geçer. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Neisseria meningitidis ve S.aureus genellikle belirlenebilen herhangi bir fokal infeksiyon odağı olmadan bakteriyemi yapabilir.

Gram negatif basiller; altta yatan ikincil bir hastalık, ileri yaş, siroz, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, granülositopeni, geniş travma ve yanıklar, kortikosteroid ve diğer immünoşüpressif tedavi, lokal infeksiyonlar gibi predispozan faktörlerden biri olmadan nadiren bakteriyemiye neden olurlar (19).

Sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde bakteriyel virulans faktörleri (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi) rol oynar. Sepsis ve onun sonucu olarak gelişen klinik tabloların oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü vardır. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive eder ve sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediatörlerin açığa çıkmasını sağlar (22). Bakterilerin biyolojik sistemi aktive eden bilinen hücresel yapıları ve toksinleri, endotoksin (LPS, Lipid A), peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, ekzotoksinler, süperantijenler ve enzimlerdir. Kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoikasit, protein-A ve endotoksin in vitro kompleman komponentlerini ve koagülasyon sistemlerini aktive eder (23). Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir. Lipopolisakkarid yapısında yer alan lipid A yapısı, bütün Gram-negatif bakterilerde ortak olup, endotoksemiden sorumludur (22). Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları ve mantar antijenleri sepsis kaskadını başlatabilir (18).

FİZYOPATOLOJİ

Bakteri hücre duvarında yer alan antijenik yapı ve toksinler, dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediatörün salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri;

- Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α),
- İnterlökin 1, 2, 6 ve 8 (IL-1, IL2, IL-6 ve IL-8)
- Trombosit aktive eden faktör (PAF)'dür (22).

Sepsiste araşidonik asit metabolitleri de önemli rol oynar. Siklooksijenaz yolla prostosiklinler ve trombaksan A2, lipooksijenaz yolla da lökotrienler açığa çıkar. Endotoksin TNF- α , IL-1 gibi mediatörler araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını ve sentezini aktive eder. Araşidonik asit metabolitleri, ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve laktik asidoz oluşumu yanında vasküler tonus ve permeabilitenin de düzenlenmesinde rol oynarlar (24).

IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive eder. Gama interferon (IFN-gama), IL-2, IL-4 ve granülosit-monosit koloni stimule eden faktör (GM-CSF) oluşur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile monosit ve makrofajlardan TNF- α , IL-1, interlökin-1 reseptör antagonisti alfa (IL-1R- α), IL-6, IL-8, IL-12, IFN-gama, solubl TNF reseptör (sTNFr), transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β), doku faktörleri, prostonoidler, lökotrienler, Trombosit aktive eden faktör (PAF), Nitrik oksit (NO) salgılanır. Nötrofillerden IL-1, süperoksit TNF- α ve bakteriyel permeabilite artırıcı protein (BPI) salgılanır. Lenfositlerden IFN-gama, TNF- α , sIL-2r (solubl IL-2), IL-4, ve IL-12 salgılanır. Endotel hücrelerinden selektin, damar hücre adezyon molekülü (VCAM), hücre-içerici adezyon molekülü (ICAM) ve NO salgılanır. Trombositlerden ise serotonin, prostonoidler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) açığa çıkar. Plazma komponentlerinden bradikinin, C reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid bağlayan protein (LBP) salgılanır. Bu mediatörlerden TNF- α , IL-1, IL-8, IFN-GAMA, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO, süperoksit TNF- α , selektin, VCAM, ICAM, serotonin, bradikinin proinflamatuvar mediatörler olarak adlandırılır. IL-6, IL-12, PDFG, CRP, LBP düzenleyici mediatörlerdir. IL-1R- α , sTNFr, TGF- β , BPI, IL-4, IL-10, sIL-2r anti-inflamatuvar mediatörlerdir. İnfeksiyona sistemik cevap bu salınan mediatörler aracılığıyla oluşturulur (23).

Normal sitokin cevabı belli bir düzen içerisinde olur. Bu düzenin bozulmasını proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) ve kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon izler ve neticesinde sepsis klinik tablosu ortaya çıkar (25).

TNF ve IL-1'in bir çok biyolojik etkileri ortak olup sinerjistik etki gösterirler. Sepsis patogeneziinde rol oynayan en önemli maddeler sitokinlerdir. IL-6 ve IL-10, TNF sentezini önler, akut faz reaktanlarının ve immünglobülinlerin etkisini artırır. T-Lenfositlerinin ve makrofajların fonksiyonlarını inhibe eder. Bu sitokinler, bu özellikleri ile sepsiste inflamasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar özelliğe sahiptirler (24).

Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülür. Bu tablo streptokoksik toksik şok sendromu (Strep-TSS) olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin ile yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, bu toksinin ateş oluşturduğu gözlenmektedir. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1, IL-6 sentezini başlattığı gösterilmiştir. Bu da TNF- α 'nın, Strep-TSS'unda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediatör olduğunu desteklemektedir (18). TSST- 1 de endotoksin etkisini artırmakta, başta TNF- α inflamatuvar mediatörlerin yapımını stimüle etmektedir. Böylece TSS da şok ve organ yetmezliği tablosu gelişir (23).

Etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijen endotoksindir. Endotoksin mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri aktive eder. Bu hücrelerle beraber koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (23).

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF- α , IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve NO endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetmezliği gelişir. Eğer bir çok yerde endotel hasarı oluşur ise multiorgan yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise hasta ölür.

Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (24). Sepsiste damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlarda mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF- α , IL-1 ve diğer endojen mediatörler, doku faktörünü aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII) plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen fibrine dönüşür. Bunu pıhtılaşma izler ve fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, tromboz ve sonucunda trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan yaygın damarıçi pıhtılaşması (DIC) tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir (26). DIC, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. DIC gelişen hastalarda ölüm oranı % 77, DIC olmayanlarda %32 olarak bildirilmiştir (27).

Sepsiste gelişen en önemli fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok en fazla Gram-negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom Gram-pozitif bakteriyel, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir (4).

Sepsiste açığa çıkan mediatörlerin bir çoğu vazoregülatördür. Bunlar; PGI2, tromboksan A2, histamin, serotonin ve NO' dur. Vazoaktif mediatörlerin etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca sepsiste miyokardı deprese eden bir madde "myocardial depressant substance" izole edilmiştir. Bu madde, ventriküler dilatasyon ve miyokordda depresyon yapar, sol ventikül ejeksiyon fraksiyonunu azaltır (28). Diğer mediatörler de kalbi etkiler; TNF- α miyokardı

deprese eder, PAF kalp üzerine negatif inotropik etkilidir ve arteriyel kan basıncını düşürür. Lökotrien C4, D4 ve E4 koroner kan akımını azaltır. IL-2 kardiovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sepsiste salınan bu mediatörlerin etkisi ile hipotansiyon ve şok gelişir (29).

Sepsiste bir çok organda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve barsaklarda görülür. Bu değişiklikler bakteriyel invazyon, bakteriyel toksinler ve enzimlerin direkt etkisi ile mediatörler aracılığı ile oluşan perfüzyon bozukluğu ve DIC sonucu gelişen patolojik değişikliklerdir. Histopatolojik değişiklikler; konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekroza kadar giden lezyonlarla karakterizedir. Akciğerde hemorajik değişikliklere sık rastlanır ve ağır solunum yetmezliğine yol açar. Akciğerlerden sonra ikinci sıklıkta lezyonlar barsaklarda akut iskemik enterokolit ve karaciğerde zonal nekrozlar şeklinde gelişir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gözlenir (30).

SEPSİSTE KLİNİK

Sepsisli hastaların büyük çoğunluğunda vücut ısısı yükselir. Ateşle beraber titreme de görülebilir. Vücut ısısı normal sınırlarda olabileceği gibi, hipotermi de olabilir. Sepsise bağlı hipotermi, bebeklerde, ileri yaşlarda, üremi veya alkolizm gibi altta yatan kronik bir hastalığı olanlarda sıktır ve kötü prognoz işareti olarak yorumlanmaktadır. Nötropenik ve immünoşüpressif hastalar sistemik infeksiyona yatkındırlar. Ateş görülmeden sepsis gelişebilir. Hipotansiyon, oligüri, trombositopeni ve kanamanın gözlenmesi, bu hastaların sepsis yönünden değerlendirilmesini gerektirir (31). Hiperventilasyon sepsisin en erken belirtisi olabilir. Ateş, titreme ve diğer belirtiler daha sonra gelir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gözlenmesi ilk planda sepsisi düşündürmelidir (32). Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın mental değişikliklerin olması sepsiste önemli bir bulgudur. Klinik tablo oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, laterji, ajitasyon ve şuur bozukluğu şeklinde bir ensefalopatidir (31).

Sepsiste değişik özellikte deri lezyonları da görülür. Bu lezyonlar üç katagoride değerlendirilebilir;

1. Deri ve derialtı dokusunun bakteriyel infeksiyonu,
2. Sepsise bağlı şok ve/veya DIC tablosu sonucu, bakteriyel invazyon olmadan gelişen deri lezyonları,
3. Mikroemboli ve immünokompleks vaskülitisi sonucu end-arteriyel obstrüksiyona bağlı gelişen deri lezyonları (infektif endokarditte görülen deri lezyonları buna örnektir) (31).

Stafilokok ve streptokok sepsislerinde deride metastatik infeksiyonlar ve selülit sık gözlenir. Stafilokoklar eritrodermi oluştururlar (33). Gram-negatif bakteriyel sepsislerde de selülit, erizipele benzer deri lezyonları ve fasiit görülebilir. Pseudomonas aeruginosa sepsislerinde eritema gangrenozum adı verilen deri lezyonları oldukça patognomiktir. Lezyon 1-5cm çaplı yuvarlak veya oval, etrafı eritem ve indurasyonla çevrili, ortada ince vezikül olan nekroze ülser şeklindedir. Bu olayda doku hasarından bakteri invazyonu dışında pseudomonas aeromonas'ın proteaz (elastaz) enzimi ve ekzotoksinleri de sorumludur. Değişik bakterilerin neden olduğu sepsislerde hemorajik veziküller veya büllöz lezyonlar, selülit, diffüz eritematöz lezyonlar veya peteşiyel deri lezyonları görülebilir (31). Sepsis ve DIC olan hastalarda nekroza kadar giden akrosiyanoz görülebilir. Bu lezyonlar simetrik periferik gangren olarak da isimlendirilmektedir. Genellikle Gram-negatif bakteriyel sepsislerde görülür (33).

Sepsisin erken döneminde kardiyak output artar. Periferik damar direnci azalır. Arteriyel kan basıncı düşer. Bu erken hiperdinamik fazda, periferik vazodilatasyon vardır. Perfüzyon pek bozulmaz. Bu dönemi şok takip eder. Sepsisli hastalarda sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi şok olarak kabul edilmektedir. Hastalarda, hipotansiyon, taşikardi, takipne ve periferik vazodilatasyon gözlenir. Deri sıcaktır (sıcak şok). Şokun uzaması ile periferik vazokonstrüksiyon gelişir. Organ perfüzyon bozuklukları belirtileri ortaya çıkar, anüri gelişir, deri soluk ve soğuktur (soğuk şok). Tedavi edilmeyen veya tedaviye cevap vermeyen vakalarda organ yetmezliğini ölüm takip eder (5).

Hiperventilasyon, sepsisin en erken belirtisi olabilir. Hatta ateş, lökositoz veya hipotansiyon olmadan bile gözlenebilir. Respiratuvar alkaloz (arteriyel PCO₂ < 30 mmHg) gelişir. Sepsiste akciğer komplikasyonları önemli yer tutar. Bunlar hiperventilasyon, ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu) ve solunum kaslarında yetersizliktir. Sepsis pnömoniyi takiben gelişebileceği gibi, bakteriyemi sonucu da diffüz pnömoni gelişebilir. Akciğer tutulumu klinik tabloyu ağırlaştırır. ARDS veya şok akciğeri, Gram-negatif bakteriyel sepsislerde daha sık görülür. ARDS, sepsis klinik tablosunun başlangıcında görülebileceği gibi daha sonra da gelişebilir. Mekanizma karışıktır. Bakteriyemik nekrotizan pnömoni, alveolar-kapiller permeabilitenin bozulmasına bağlı akciğer ödemi ve DIC'e bağlı akciğerlerde makro veya mikro embolizasyon sorumlu tutulmaktadır. Akciğerin su hacmi artar, kompliansı azalır ve solunum işi artar. Klinik tablo hipoksi, sağ-sol şant, diffüz akciğer infiltrasyonuna bağlı solunum sıkıntısı, hava açlığı ve siyanoz ile karakterizedir. Solunum adalelerinde güçsüzlük, ilerleyici hiperkapni ve apne takip eder. Hipoksi enerji üretimini,

kardiak output'un azalması ise enerji dağıtımını azaltır. Laktik asidoz ve hipofosfatemi adale kontraksiyonunu direkt bozar (32).

Sepsiste görülen en önemli komplikasyonlardan biri de organ yetmezlikleridir. Yetmezlik yönünden risk altında olan organlar; kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi ve santral sinir sistemidir. Sepsiste hipotansiyon ile beraber oligüri gözlenir. Hastanın şoka girmesi ile anüriye kadar giden böbrek fonksiyon değişiklikleri görülür. Bazen septik şok gelişmeden de hastalarda, glomerülo nefrit veya interstisyel nefrit sonucu akut veya subakut böbrek yetmezliği gelişir. Bakteriyel endokardit, ventriküloatriyal şant infeksiyonu, piyojenik organ infeksiyonları veya vücudun herhangi bir yerinde infeksiyon odağı varlığında, glomerüler orijinli böbrek yetmezliği gelişebilir (31).

Sepsiste primer hepatobiliyer hastalık olmaksızın sarılık sık görülür. Direkt bilirübin artışı ile beraber hiperbilirübinemi, alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış görülür (34).

Sepsis en sık akut DIC nedenidir. Trombositopeni, intravasküler trombin oluşumu, fibrin birikimi, pıhtılaşma faktörlerinde azalma ve fibrinoliz ile karakterizedir. Deri ve mukozalarda peteşi ve purpura, hemorajik büller, akral siyanoz ve bazen de gangrenler görülebilir. Cerrahi veya travmaya bağlı yarası olan hastalarda yara yerinde kanama, enjeksiyon yerlerinde ve intraarteriyel kateter yerlerinde sızıntı, büyük derialtı hematomları ve derin doku içine kanamalar sık görülür. Uzayan şok DIC tablosunu ağırlaştırır. DIC hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakteriyel sepsislerde görülür. Gram-negatif bakteriyel sepsislerde görülme sıklığı daha fazladır (33).

Sepsiste hipoglisemi görülebilir. Diyabetli hastalarda ise diyabetin regülasyonunun bozulması ve hiperglisemi infeksiyon gelişmesinin en önemli ipucu olabilir (31).

TANI

Hastalardan dikkatli hikaye alınması, klinik belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, sepsisin erken tanısını koydurur. Özellikle sepsise zemin hazırlayan alt hastalıkların veya predispozan faktörlerin; cerrahi girişim, transplantasyon, kemoterapi veya travma gibi durumların belirlenmesi, hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Hastaların seyahat hikayeleri veya herhangi bir çevresel infeksiyon kaynağı ile temas öyküsü belli bir infeksiyon hastalığı olasılığı açısından ipucu verir. İmmünoşüpressif ve nötropenik hastalarda inflamatuvar cevap zayıftır. İndurasyon, fluktuasyon, lokal ısı artışı, reaktif lenfadenopati ve eksudasyon gözlenmeyebilir. Klasik üriner sistem infeksiyonu belirtileri olmayabilir, menenjit

durumlarında, menengial irritasyon belirtileri gözlenmeyebilir. Bu nedenle bu hastalarda primer infeksiyon odağının belirlenmesi ve sepsis tanısı oldukça zordur (31).

Hastaların fizik muayenelerinin titizlikle yapılması, semptom ve bulguların çok iyi değerlendirilmesi gereklidir. Klinik tanı laboratuvar bulguları ile desteklenmelidir. Sepsiste klinik evrelere göre farklı laboratuvar bulguları gözlenir. Genellikle lökositoz ve sola kayma görülür. Lökosit sayısı 12000/mm³ üstündedir. Bazen lökomoid reaksiyon görülebilir ve lökosit sayısı 50-100000/mm³'e kadar ulaşır. Lökosit sayısı 4000/mm³ altına inen lökopeni durumları da görülebilir. Lökopeni özellikle yenidoğanlarda, yaşlılarda, alkoliklerde ve diğer kemik iliği rezervi yeterli olmayan hastalarda görülür. Periferik yaymada, nötrofillerde toksik granülasyon, Dohle cisimleri ve vakuolizasyon görülür. Toksik granülasyon ve Dohle cisimleri bakteriyemi için spesifik kabul edilmemekte, fakat vakuolizasyon bakteriyeminin önemli işareti kabul edilmektedir. Sepsiste eritrosit yapımı ve serum demiri azalır, ancak eğer infeksiyon uzamaz ise bu anemiye neden olmaz. DIC gelişen hastalarda laboratuvar tanıda kullanılmak üzere spesifik bir test yoktur. Tanıda birden çok testten yararlanılır. Trombosit sayısında hızlı düşüş veya 100000/mm³ altında olması, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, plazma fibrin yıkım ürünlerinde artış ve koagülasyon inhibitörlerinin (antitrombin III ve protein C) plazma seviyelerinin azaldığının gösterilmesi DIC tanısını koydurur. Plazma fibrinojen seviyesi, sepsisin erken döneminde normal sınırlarda olabilir, çünkü bu protein akut faz reaktanıdır. Ağır sepsislerde hipofibrinojenemi gelişir. DIC gelişen hastaların periferik kan yaymasında, eritrositlerde parçalanma ve şistositler görülür (33).

Kan gazları sepsis takibinde önemlidir. Erken dönemde respiratuvar alkaloz, daha sonra metabolik asidoz gelişir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin seviyesi şok varlığında veya şok olmadan da artabilir. Şok durumunda genellikle akut tubüler nekroz sonucu azotemi ve oligüri gelişir. İdrar sedimentinde fazla miktarda tubüler epitel ve granüler silendirler görülür.

Hepatobiliyer sistem tutulumu olmadan da sepsisli hastalarda karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Özellikle direkt bilirubin artışı ile beraber hiperbilürubinemi, alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde orta derecede artış görülür (34).

Sepsisin etiyolojik tanısı primer infeksiyon odağından yapılan kültür ve kan kültürleri ile konur. Hastalarda belirlenebilen bir infeksiyon odağı varsa, oradan alınan materyalden yapılan preparatta veya kandan hazırlanan "buffy coat" preparatında, gram boyası ile etken gösterilebilir. Hasta serumunda endotoksinlerin belirlenmesi gram negatif bakteriyel sepsis tanısı koydurabilir. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi için bu işlemler yol gösterici

olacaktır. Kan kültürleri değişik venlerden aseptik koşullarda ve antibiyotik verilmeden önce en az üç set alınmalıdır. Aerop ve anaerop koşullarda inkübe edilmelidir. Serum endotoksin ve sitokin (özellikle TNF - α ve IL-6) düzeylerinin belirlenmesi prognoz yönünden önemli olabilir. Ancak bu testler henüz rutin kullanıma girmemiştir (5). Akciğer grafilerinde, akciğerin enfeksiyona iştirak ettiği durumlarda pnömonik infiltrasyonlar, ARDS gelişen durumlarda bilateral diffüz infiltrasyon saptanır. Diğer sepsis vakalarında akciğer grafileri normaldir (32).

Sepsis tanısı konulan hastaların ancak %50 -60'ında kan kültür pozitifliği elde edilmektedir (31). Pozitif kültür sonucu olmadan bazı hastalarda sepsis tanısı koymak zor olabilir. Ayırıcı tanıda sistemik inflamatuvar cevap sendromu oluşturan akut pankreatit, vaskülitler, multiple travmalar, yanıklar, akut DIC nedenleri, multipil akciğer embolileri, miyokard infarktüsü, diabetik ketoasidoz, sistemik lupus eritamatozus, aşırı kanama ve hipovolemiler, masif aspirasyon ve atelektazi göz önünde bulundurulmalıdır. Adrenal yetmezliği, sepsis klinik tablosu ile karışabilir. Akut adrenal yetmezliğinde, hipotansiyon, mental durumda değişiklik ve ateş olabilir. Ayrıca adrenal yetmezlik bakteriyel enfeksiyonlar veya sepsis ile beraber ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda bazal kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi ile ACTH stimülasyon testi yardımcı olur (35).

PROGNOZ

Sepsis tedavisinde yeni gelişmelere rağmen ölüm oranı hala yüksektir. Değişik çalışmalarda ölüm oranı %20-80 arasında bildirilmektedir. Ölüm oranı Gram-negatif bakteriyel sepsislerde %45-50, Gram-pozitif bakteriyel sepsislerde %20-30, anaerop sepsislerde ise % 15-30 dur (11,20). Şok, DIC, ARDS veya diğer organ yetmezliği komplikasyonları geliştiğinde ölüm oranı %70-90 arasında değişmektedir. En yüksek ölüm oranı P.aeruginosa sepsislerinde bildirilmektedir (31).

TEDAVİ

Tedavinin başarısı, doğru ve erken etiyolojik tanının konulması, destekleyici ve etkene yönelik uygun tedavinin erken başlanması, altta yatan hastalığın ortadan kaldırılması veya düzeltilmesine bağlıdır. Sepsis tedavisi şu başlıklar altında toplanabilir:

1-Destek tedavisi

- a. Solunum desteği
- b. Hemodinamik destek ve şok tedavisi
- c. DIC tedavisi

2. İnfeksiyon odağının ortadan kaldırılması
3. Altta yatan hastalığın tedavisi
4. Antimikrobiyal tedavi
5. Diğer tedavi girişimleri

Sepsiste, destek tedavisi antimikrobiyal tedavi kadar önemlidir. Hasta yoğun bakım koşullarında takip edilmelidir. Hava yolu açık tutulmalı, üriner ve damar içi kateter yerleştirilmelidir. Ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda hemodinamik değişiklikleri takip etmek amacıyla arteriyel kateter, santral venöz kateter veya pulmoner arter kateteri konulması gibi invaziv teknikler uygulanabilir.

Septik şok tedavisinde ana hedef kan volumünün düzeltilmesi, yeterli doku perfüzyonunun ve dokuların oksijen ihtiyacının sağlanmasıdır. Bu amaçla ilk yapılması gereken yeterli sıvı tedavisidir. Sıvı tedavisi ile "pulmoner wedge" basıncının 15-18 mm Hg arasında tutulması önerilmektedir. Başlangıçta genellikle "pulmoner wedge" basıncı 8 mmHg' dan azdır ve hastaların çoğunda 4-6 litre mayi açığı vardır. Sıvı tedavisinde kolloid solusyonlar veya kristaloid mayiler kullanılabilir. Kolloid solusyonlarda akciğer ödemi ve sistemik ödem riski daha azdır. Sıvı tedavisi ile mayi açığı kapatılan ve "pulmoner wedge" basıncı 15-18 mm Hg olmasına rağmen hala hipotansif olan hastalarda vazoaaktif ilaç verilmesi gerekir. Vazoaaktif ilaç ihtiyacı olan hastalarda ilk önerilen ilaç dopamindir. Dopamin dozu, 2-20 µg/kg/dk arasında ihtiyaca göre verilir. Eğer istenilen etki sağlanamaz ise norepinefrin verilmesini önerenler vardır. Düşük doz dopamin (1-4 µg/kg/dk) ile noradrenalin verilmesini önerenler de vardır. Bu kombinasyon böbrek kan akımını artırmaktadır. Kalp debisini artırmada daha etkili olması nedeni ile bazı araştırmacılar tarafından dobutamin önerilmektedir. Mayi açığı olan hastalarda vazopresör ilaçlarla istenilen etki elde edilemez, aksine hipotansiyon gelişir ve doku perfüzyonu bozulur. Sempatomimetikler kalbin oksijen ihtiyacını artırır ve takiaritmilere yol açar. Bu nedenle endikasyonun doğru konulması gerekir (36). Kalp yetmezliği gelişen vakalarda dijital verilebilir. Dijital miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Küçük dozlarda bile dijital toksisitesi riski vardır. Ayrıca sempatomimetiklerle beraber kullanılması yan etki riskini daha da artırır (36).

Septik şokun oligürük ve anürük döneminde diüretikler kullanılabilir (36). Septik şokta solunum sayısının artması ve akciğer patolojilerine bağlı olarak solunum işi ve oksijen tüketimi artar. Bu nedenle hastalara oksijen desteği yapılmalıdır. Septik şoktaki hastaların oksijen saturasyonu % 90-92 arasında tutulması önerilmektedir. Bu nedenle hastalara erken ventilatör desteği gerekebilir. Septik şoktaki hastalarda yeterli sıvı tedavisi ve vazopressör

ilaçların kullanılması ile laktik asidoz genellikle düzelir. Tedaviye cevap alınamayan ve pH 7.2 altında olan vakalarda bikarbonat infüzyonu yapılır (24).

Anemisi olan hastalarda eritrosit süspansiyonu veya tam kan verilebilir. Hastalarda hemotokrit değerinin % 30-35'den daha aşağı olmaması arzu edilir. DIC'in laboratuvar bulgusu olan hastalarda heparin tedavisine hemen başlanılır. DIC'e bağlı kanama gelişen hastalarda ise heparin verilmez, yerine koyma tedavisi yapılır. Bu amaçla taze kan, trombosit süspansiyonu, taze plazma, kriopresipitat verilebilir (37). Septik şok tedavisinde steroidlerin yeri yoktur (38). Ancak ağır sepsislerde adrenal bez etkilenir ve adrenal yetmezlik gelişebilir (37).

Glikokortikoidler damar tonusunu, vasküler permeabilityi, endotel bütünlüğünü, suyun vasküler kompartmana total dağılımını etkileyerek ve katekolaminlere vasküler yanıtı artırarak hemodinamiği düzenleyici etki gösterirler (39). Bu nedenle sepsis gibi bir stres altında kortikosteroid salınımının artışı, koruyucu hemostatik mekanizmaları düzenler. Sepsiste yüksek doz metilprednizolon (MS) kullanılarak yapılan çalışmalarda mortaliteye etkisi bulunamamışken, kortikosteroidlerin erken verilmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (40). Douglas ve ark (41), yaptıkları çalışmada, sepsisin başlangıcından 20 saat sonra plazma kortikotropin seviyelerinin arttığı hayvanlarda, benzer şekilde plazma kortikosteron düzeylerinin de arttığını ve ilaveten septik hayvanlarda adrenal kaynaklı kortikosteronun da belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. Polimikrobial sepsisin geç döneminde, adrenal disfonksiyon ve plazma kortikotropin düzeyinde yükselme ortaya çıkar. Bunlar siklik adenozin mono fosfat (cAMP) ve adrenal kaynaklı kortikosteronun azalması ve plazma kortikosteron salınımındaki azalma ile indüklenirler. Böylece adrenal yetersizliğin tanımlanması ve eksiklerin yerine konması tedavisi veya adrenal yanıtın düzenlenmesi sepsis tedavisini olumlu bir şekilde etkileyebilir. Glikokortikoidler, suprafizyolojik dozlarda akut inflamasyonu ve daha belirgin olarak da etken ne olursa olsun (mikro organizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, radyasyon) kronik inflamasyonu inhibe ederler (42). Glikokortikoidler sitoplazmada kortikosteroid reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanan reseptör kompleksi nükleusa girer ve burada glikokortikoidlere yanıt reseptörlerine bağlanır ve onların etkisiyle farklı regülasyonlarla hemodinamik stabiliteyi sağlar. Reseptörlerin etkileri, bağlanma afiniteleri, nükleusa transportları, sayıları, düzenlenmeleri ve diğer transkripsiyon faktörlerle etkileşimleri kortikosteroidlere hücrelerin yanıtlarında etkili olabilir. Buda bize kortikosteroidlerin infamasyon başlangıcında verildiğinde neden farklı klinik yanıt oluşturduğunu açıklayabilir.

İnsanlarda glukokortikoidlerin ve bunlar gibi etki yapan sentetik steroidlerin genel etki mekanizmaları bilinmektedir. Hedef organlarda hücre membranını geçerek, burada reseptör proteini ile birleşir. Glikokortikoid-reseptör protein kompleksi hücre çekirdeği içerisindeki spesifik DNA noktalarına bağlanarak belirli genlerin transkripsiyonunu artırır. Sonuçta o genlere özgü mesenger RNA türleri yapımı artar ve hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin sentezi hızlandırılır. Reseptör proteini molekülünde artırıcı etki yapan kısmın yeri ve bu kısmın DNA molekülünün üstünde bağlandığı baz ardışımlarının neler olduğu saptanmıştır. Bu bağlanma yerlerine "Glikokortikoid cevap elemanları" adı verilmiştir (43). Glikokortikoidler, akut inflamasyonda aktive olan nötrofil, monosit ve makrofajların post kapiller venüllerin çeperine yapışmaları için gereken endotel lökosit adezyon molekülü-1(ELAM-1), inter sellüler adezyon molekülü - 1 (İCAM-1)'nün etkilerini azaltırlar (43). Aktive edilmiş monosit ve makrofajlar tarafından salgılanan araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler, prostosiklin, lökotrienler, tromboksanlar ve bunların ara ürünleri) kemotaktik ve vazoaaktif nitelikteki etkileri ile migrasyonu artırırlar. Ayrıca, histamin, serotonin ve bradikinin gibi otokoidlerin etkilerini artırırlar. Glikokortikoidler, supra fizyolojik konsantrasyonlarda araşidonik asit oluşum basamağını katalize eden fosfolipaz A2 (PA2) enziminin inhibisyonundan sorumlu lipokortin 1 adlı proteinin sentezini indükleyerek, indirekt yolla araşidonik asit metabolitlerinin sentezini inhibe ederler (44). Glikokortikoidler hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yollarını inhibe ederler. Siklooksijenaz proinflamatuvar prostoglandin oluşumunda en önemli hız kısıtlayıcı enzimdir. İkinci bir siklooksijenaz gen formu olan COX-2 yeni klonlanmıştır. COX-2 transkripsiyonunun inhibisyonu glikokortikoidlerin anti inflamatuvar etkilerinin en önemli açıklayıcısıdır. Glikokortikoidler, hem total hem de dolaşımdaki monosit ve makrofaj sayısına etki ederler. İnflamatuvar alana makrofaj migrasyonunu direkt ve indirekt yolla önlerler. Monositlerin yabancı antijenleri tanıma ve elimine etme yeteneklerini inhibe ederler. TNF- α ve IL-1 sentezini de inhibe ederler (43). T lenfositlerin antijenlere olan cevaplarını inhibe ederler. B lenfositlerin aktivasyon ve proliferasyonunu indirekt olarak inhibe ederek etkiler (45). İnflamasyonda uyarılmış lenfositler, makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) ve makrofaj agreve edici faktör (MAF) salgırlar. Glikokortikoidler MAF ve MIF sentezini inhibe etmezler, fakat bu faktörlerin makrofajları etkilemesini önlerler (43). Glikokortikoidler önemli bir inflamatuvar mediatör olan PAF'ın sentezini lipokortin aracılığı ile inhibe ederler. Nötrofiller tarafından inflamasyon alanına doku plazminojen aktivatörü salgılanır. Bu madde plazmin oluşumu artırır. Plazmin ise fibrin ve diğer proteinleri parçalayarak lökositlerin bu alana girmesini kolaylaştırır. Glikokortikoidler nötrofiller tarafından doku PAF'ının

salgılanmasını inhibe ederler (43). İnflamasyonda yer alan hücrelerin lizozom membranlarını stabilize ederek proteolitik enzimlerin yayılmasını engellerler. Sonuç olarak glikokortikoidler, inflamasyonun lokal bulgularını, sistemik semptomlarını ve destrüktif sekellerini azaltırlar. Sepsiste kortikosteroidlerin yararlı etkilerinin üç mekanizmaya bağlı olduğu düşünülür. Birincisi kritik hastalarda relatif bir adrenal yetersizlik olduğu ve bu yetersizliğin düşük serum kortizol konsantrasyonu, kortikotropine kortizol yanıtın bozulması ve eksojen kortikosteroidlere hızlı bir klinik yanıt verilmesi ile karakterize olduğu söylenir (46). İkincisi kortikosteroidler, sepsis süresince desensitize olmuş veya aktivitesi azalmış katekolamin reseptörlerine duyarlılığı düzenlerler (46). Üçüncüsü, kortikosteroidler SIRS'u azaltıp inflamasyon ve anti inflamasyon arasındaki dengeyi kurarlar. Bu etkilerini inflamatuvar proteinlerin (sitokinler, enzimler, adezyon molekülleri gibi.) genlerinin transkripsiyonunu inhibe ederek gösterirler. Bu inhibisyonu yapan faktör "Transkripsiyon nükleer faktör-KB (TNF-Kb)'dir.

Klinikte sepsis genel olarak iki fazda seyreder. Birincisi hipermetabolik faz (artmış kardiyak output, ateş ve metabolik hız), diğeri ise hipometabolik fazdır (47). Klinikte bu fazların en son aşaması organ fonksiyonlarının azalması, dolaşım sisteminin bozulması ve hasta ölümü ile sonuçlanan septik şoktur. Kortikosteroidler kan basıncını düzenlemede üstlendikleri görevi adrenerjik sistem aracılığı ile gerçekleştirirler (48). Alfa-1 ve beta adreno reseptörlerin sayılarını artırıp, fonksiyonlarını stimüle ederek vazokonstriktör etkiyi güçlendirir ve miyokard kontraktilitesini artırır. Kan basıncını düzenlemekteki etkilerini, özellikle sepsisin hiperdinamik safhasında üretilen mediatörleri azaltarak gösterirler. Sonuç olarak septik şoklu hastalar, kan basıncını düzenlemek için verilen katekolamin tedavisinden bağımsız olarak artmış intrensek katekolamin seviyelerinden, dolayı hiperadrenerjiktirler. Katekolaminlerin uzun dönem kullanımları adrenerjik reseptör duyarlılığını azaltır. Kortikosteroid kullanımı ise bu azalan duyarlılığı reseptör sayısını arttırarak düzeltir. Septik şoklu hastalarda sitokinler kortizol bağlayan reseptörlere bağlanarak glikokortikoid rezistansını arttırırlar. Arter kan basıncı düşer. Yani kortizol düzeyi normal olsa da artmış ihtiyaca yetişemediği için rölatif bir yetersizlik ortaya çıkar (48). Kortikosteroidlerin antipiretik etkilerinde iki farklı yolla oluşabileceği düşünülmektedir. Birincisi TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pirojen sitokinlerin artışıını inhibe ederler. İkincisi ise PLA2 sentezini inhibe ederek PGE2 'yi azaltırlar (49). Sepsiste görülen hiperkortizolizmin sebebi, kandan kortizolün atılma hızının azalması, transkortine bağlanan kortizolün azalmasıyla serbest kortizol düzeyinin artması ve kortizolün yarı ömrünün uzamasıdır. Bu artan plazma kortizol düzeyide

homeostatik yanıtın düzenlenmesinde major rol oynar (50). Çeşitli hayvan çalışmalarında endotoksik şok oluşturulduğunda kortikosteroidlerin erken dönem verilmesinin (en uygun olanı inflamasyon başlamadan önce) mortalite ve hastalığın şiddetini belirgin olarak azalttığı gözlemlenmiştir (40). Stresle birlikte olan hiperkortizolemi normal defans mekanizmalarını süprese eder. Böylece konağı aşırı reaksiyondan korur. Serbest kortizol konsantrasyonu, albumin veya kortizol bağliyan protein gibi taşıyıcı proteinlere bağlananların azalmasına bağli olarak artar. Septik şoktaki hiperkortizolemi deksametazon infüzyonu (1mg/saat) ile süprese olmaz (51). Kortikosteroidler katekolamin biosentezinde düzenleyici olan çeşitli anahtar enzimleri, adrenerjik reseptörlerini, fonksiyonlarını ve sayılarını etkilerler (52). Katekolamin etkileşiminde önemli rol oynarlar (42). Total glikokortikoid rezistansı, sepsisli hastaların monositlerinde invitro IL-2 artışına sebep olur. Sepsis ve ARDS' lu hastalarda yapılan klinik çalışmalarda uzun süreli steroid tedaviyle dolaşımdaki inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonlarında azalma gözlenmiştir (TNF- α , IL-1 β , IL-6, PLA-2). Böylece uzamış glikokortikoid tedavisi artmış anti-inflamatuvar sitokinlerle beraberdir (IL-4, IL-10) (42).

Sepsiste miyokardiyal kontraktilite zayıflaması glikokortikoidlere bağli "miyofibriller adenzintrifosfataz" aktivitesi azalmasına bağlidir. Gerçekten de yapılan çalışmalardan deksametazonun adrenelektomize hastalara verildiğinde miyozin adenzintrifosfataz aktivitesinin azalmasını önlediği görülmüştür (53). Septik şoklu hastalarda yapılan pilot çalışmalarda hidrokortizon infüzyonunun (10mikrogram/saat) klinik ve hemodinamik stabiliteyi sağladığı ve immün yanıtı düzenleyebildiği gözlenmiştir (54). Septik şoklu hastalarda düşük doz hidrokortizon infüzyonu kalp hızını ve febril yanıtı azaltır, ortalama arter basıncını artırır. Bu hemodinamik stabilitenin sağlanmasının düşük doz hidrokortizonun anti inflamatuvar etkilerine bağli olduğu düşünölmüştür. Kortikosteroidler bu etkiyi üç mekanizma ile gerçekleştirirler. İlk olarak kortikosteroidler IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pirojen sitokinlerin salınmalarını inhibe ederler (55). IL-6, CRP sentezinin, TNF- α ve IL-1 'de fosfolipaz A2 (PLA2) sekresyonunun kuvvetli tetikleyicisidirler. Düşük doz hidrokortizon pirojen sitokinlerin yükselmesini inhibe eder. İkincil olarak kortikosteroidler PLA2 sentezi inhibisyonuyla PGE2 üretimini azaltırlar. Üçüncü olarak da fizyolojik miktarlarda kortizol, TNF ve IL-1 için mesenger RNA'nın, translasyonunu inhibe eder (46). Böylece inhibisyonu artırarak SIRS'ı azaltır. Bu olaydaki immünolojik yanıtlar rölatif bir kortizol yetersizliğinin varlığını gösterir. Septik şoklu hastalarda adrenal fonksiyon yetersizliğinde, norepinefrinin yavaş yavaş artırılan dozuna karşılık, ortalama arter basıncı-doz yanıt eğrisi sağa doğru kayma gösterir. Bu bulgular ağır sepsislerde damarların norepinefrine duyarlılığında belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir.

Septik şokta periferik kan mononükleer hücrelerinin kortikosteroidlere duyarlılığında genel olarak bir azalma mevcuttur. Bununla beraber sepsisli hastalarda çeşitli sitokinler (IL-2 ve IL-4 gibi) aşırı indüklenme sonucu glikokortikoid reseptör fonksiyonlarını değiştirir ve affinitesini azaltırlar (53). Sağlıklı bireylerde endotoksin verilmesinden altı saat önce hidrokortizon (3 mikrogr/kg/dk) verilirse LPS'ye bağlı vücut ısısı, kalp atım hızı artışı ile C reaktif protein (CRP) seviyelerinin yükselmesi önlenir (56). Septik şoklu veya belirgin adrenal yetmezlikli hastalarda nor epinefrin'e (NE) olan basınç yanıtı bozulur. Bu hastalara 50 mg hidrokortizonun bolus olarak verilmesi NE'e olan basınç yanıtını düzenler.

Septik şok tedavisinde naloksan, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (indometazin, ibuprofen), antihistaminikler, pentoksifillin denenmiş olup klinik kullanıma girmemiştir. Doğal veya sentetik anti oksidanlar; ksantin oksidaz inhibitörü (allopürinol), süperoksit dismutaz, katalaz, NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin gibi), desferroksamin, N-asetilsistein, vitamin C ve E ile deneysel düzeyde çalışmalar devam etmektedir. Nitrik oksit (NO) damar endotelinden açığa çıkan ve septik şokta vazodilatasyondan sorumlu olan bir maddedir. Lipopolisakkaridler ve bir çok inflamatuvar sitokinler NO'nun güçlü aktivatörleridir. Bazı hayvan modellerinde NO sentez inhibitörlerinin olumlu etkisi gösterilmiştir. Bilinen NO sentetaz inhibitörü N-monomethyl-L-arginindir. L-arginin ile az sayıda hasta ile yapılan klinik çalışmada olumlu etkisi ortaya konulamamıştır. Endotoksine karşı hazırlanan poliklonal ve monoklonal antikorlar (HA-1A, E5) bir çok klinik çalışmada kullanılmış, fakat yeterli klinik sonuç elde edilememiştir. Sitokinlerin etkisini bloke etmeye yönelik yapılan çalışmalardan da beklenen sonuçlar elde edilememiştir. Anti TNF monoklonal antikor, IL-1 reseptör antagonisti ve soluble TNF reseptörleri ile yapılan deneysel çalışmalar ve faz II-III çalışmaları ile beklenen klinik cevap alınamamıştır. Antisitokin tedavisi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (57).

Sepsiste katabolik olaylar hızlanır ve protein yıkımı artar. Hastaların beslenme durumunun erken planlanması önemlidir. Oral beslenme için herhangi bir kontraendikasyon yoksa, enteral beslenme hemen başlanır. Enteral beslenme için bir sakınca var ise, hasta parenteral beslenir. Total parenteral beslenmede, kateter infeksiyonun sık görüldüğünü unutmamak gerekir (25).

Sepsis tedavisinin esasını antimikrobiyal tedavi oluşturur. Klinik tanının erken konulması, teşhis için kan ve diğer kültürlerin hemen alınması, diğer tanı yöntemlerinin hızlı uygulanması, destek ve uygun antibiyotik tedavisinin hemen başlanması, predispozan faktörlerin düzeltilmesi, tedavinin başarısı için gereklidir. Hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisi ampirik olacaktır. Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları en erken 48-72 saat sonra

alınır. Birçok sepsis olgusunda etiyolojik tanı konulmayabilir. İyi planlanmış çalışmalarda bile kültür pozitiflik oranı ancak %70'e kadar çıkmaktadır. Ampirik tedavinin uygun olması hastaların tedavi başarısını artırmaktadır. Uygun antibiyotik seçiminde primer infeksiyon odağı, epidemiyolojik faktörler, altta yatan hastalık, infeksiyonun hastane veya toplumda kazanılmış olması, sık izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumları göz önünde bulundurulur. Seçilen antibiyotik bakterisit etkili olmalı ve damar yolundan verilmelidir. Antibiyotik dozunun ayarlanmasında ise hastanın böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurulur (58). Başlangıç antibiyotik tedavisinde genellikle uygun iki antibiyotiğin kombine kullanılması konusunda fikir birliği vardır. Bu kombinasyondan amaç hem Gram-negatif, hem Gram-pozitif infeksiyonları içine alacak geniş spektrum elde etmek, polimikrobiyal infeksiyona etkili olmak, direnç gelişimini önlemek ve sinerjistik etki elde etmektir. Bir beta-laktam antibiyotik ile bir aminoglikozid kombinasyonu başlangıç tedavisi için tercih edilen geniş spektrumlu kombinasyondur. Yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotiklerden, karbapenemler (imipenem, meropenem), betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanat, tazobaktam-piperasilin) veya bazı kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) tek başına kullanılabilir. Bu antibiyotikler özellikle nozokomiyal sepsislerde önerilmektedir. Etken izole edilen olgularda, antibiyotik tedavisi bakterinin duyarlı olduğu antibiyotiklere göre yeniden düzenlenir (59).

Sepsiste kesin bir tedavi süresi vermek mümkün değildir. Genellikle 10-14 günlük bir antimikrobiyal tedavi yeterli olmaktadır. Bakteriyemi odağında infeksiyonun devam etmesi halinde tedavi süresi uzatılır. Tedaviyi kesmek için hastanın ateşinin düşmesi, lökosit sayısının normal sınırlara inmesi, semptomların düzelmesi, bakterinin eradike edilmesi gibi kriterler gözönünde bulundurulur (37).

SİTOKİNLER

Bağışık yanıtta rol alan lenfoid hücreler, inflamatuvar hücreler ve hematopoetik hücreler arasındaki ilişki, sitokin adı verilen düşük moleküler ağırlıklı proteinler tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca endokrin ve hematopoetik sistem gibi diğer fizyolojik sistemlerle de bağlantı kurulur. Günümüze dek 100'den fazla sitokin tanımlanmakla birlikte sayıları gittikçe artmaktadır. Çeşitli hücreler sitokin salgılayabilir (60). Ancak en önemli üreticiler Th lenfositler ve makrofajlardır. Bu iki hücreden salgılanan sitokinler ağdaki tüm hücreleri etkiler. Antijenle uyarılmış tek bir lenfosit bile bağışık yanıtta rol alan bir çok hücreyi etkileyebilir (60).

Her ne kadar geçmişte lenfositlerden salgılananlar lenfokin, monosit/makrofajlardan salgılananlar monokin denilmişse de, bu tanımlama yanlış bir şekilde çok çeşitli hücrelerden salınan sitokinlerin lenfosit ve monositlerden salgılandığı izlenimi verebilir. Bu nedenle bu proteinlere artık sitokin deyimi tercih edilmektedir. Sitokinlerin bir kısmı interlökin olarak bilinir. Adından da anlaşılacağı gibi bunlar lökositlerden salgılanırlar ve diğer lökositlere etki ederler (60). Bir sitokin otokrin etki (kendilerine), parakrin etki (çevresindekilere), nadiren de endokrin etki gösterebilir. Bir sitokin farklı hedef hücrede farklı etki gösteriyorsa pleitropik etki, iki veya daha fazla sitokin hedef hücrede benzer etki gösteriyorsa "redundant" (gerekenden fazla) etki denir. Sitokinler birbirleri ile sinerjistik yada antagonist etki gösterebilir. Bir çok sitokin benzer etkiye sahip olmakla birlikte, en azından üstlendikleri rollerden bazılarında fazlalık bulunur. Sitokinlerden birinin üretimi diğerinin üretimini veya diğerlerinin yanıtını etkileyebilir. Sitokinler hedef hücrelerdeki kendi reseptörlerine bağlanarak hedef hücrenin gen ekspresyonunu etkilerler. Çok az düzeylerde bile (piko molar konsantrasyonlarda) biyolojik etkilerini gösterebilirler. Sitokinler hücre membranında kendilerine spesifik reseptörler ile ilişkiye girerek çekirdekte sitokinle düzenlenen genlerin indüksiyonu veya inhibisyonuna neden olurlar. Sitokin reseptörleri genellikle antijenle karşılaşmadan hemen sonra belirmeye başlar. Bu şekilde özgül olmayan sitokin aktivasyonu antijenle aktive edilmiş lenfositlerde sınırlı kalır. Ayrıca ortama salınan sitokinlerin yarı ömrünün kısa olması etkilerinin sınırlı bir zamanda kalmasını sağlar (60).

SİTOKİN RESEPTÖRLERİ

Sitokinler biyolojik etkilerini gösterebilmek için hedef hücre membranlarındaki kendilerine özgül reseptörlere bağlanmalıdır. Çeşitli sitokinlerin reseptörleri yapısal olarak farklıdır ve beş protein ailesine ayrılırlar;

- 1-) İmmunoglobulin süper aile reseptörleri
- 2-) Sınıf - I sitokin reseptörleri (hematopoetin reseptör ailesi)
- 3-) Sınıf - II sitokin reseptörleri (interferon reseptör ailesi)
- 4-) TNF reseptör ailesi
- 5-) Kemokin reseptör ailesi

Bağışık yanıtta ve hematopoetik sistemde sitokin bağlayan reseptörlerin çoğu sınıf -I reseptör ailesindedir. Bu ailedeki reseptörlerin çoğunluğu sitokine-özgül alt birim ve sinyal-iletken alt birim olmak üzere iki polipeptid zincirinden oluşur (60).

SİTOKİNLERİN İŞLEVLERİ

İNERLÖKİN -1 (IL-1)

Lenfosit aktive edici faktör veya endojen pirojen olarak da isimlendirilir (61). Esasen 2 ayrı polipeptidin kodlanmış halidir. IL-1- α ve IL-1- β . Her ikisi de aynı hüresel reseptörler tarafından tanınır, ancak IL-1- α intraselüler olayları ve lokal etkileri düzenler, oysa IL-1- β daha çok sistemik etki gösterir. IL-1 reseptör antagonisti olarak aynı reseptörlere bağlanırlar. Akut veya kronik inflamasyon süresince birçok hücreden IL-1 proinflamatuvar sitokin olarak üretilir, fakat esas kaynak, mononükleer hücreler ve makrofajlardır. IL-1 değişik biyolojik aktivitelere sahiptir. Septik hastalarda birçok fizyolojik etkileri ürettiği gözlenir. Ateş, akut faz cevabı ve kortikotropin salınması IL-1 in major etkileridir (60). İn vivo ve in vitro bulgular IL-1'in sepsis sendromunda mediatör olarak önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Hayvanlara IL-1 verilmesi ateş, iştahsızlık, nötrofili veya nötropeni (doza bağlı olarak), koloni stimüle edici faktörler ve IL-6 serum düzeylerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, kapiller sızıntı (ARDS), hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde düşme, adrenokortikotropik hormon salınımında azalma, tiroksin seviyelerinde düşme ve hipotansiyona neden olur (62).

İNERLÖKİN-2 (IL-2)

Esas olarak yardımcı T hücreleri tarafından üretilen bir protein olup hem yardımcı hem de sitotoksik T hücrelerini çoğalma yönünde uyarır. T lenfositlerinin gelişmesinde en etkili sitokindir. B hücrelerini de IL-4 işbirliği ile uyarır. Hem otokrin hemde parakrin etki yapar. Deneysel olarak kanser tedavisinde denenmektedir (60,63).

İNERLÖKİN-4 (IL-4)

TH2 lenfositler, mast hücreleri ve NK (Naturak killer) hücrelerinden salgılanır. B lenfosit ve makrofajlarda MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Aktive olmuş B lenfositlerin gelişmesini, IgG1 ve IgE sentezlemelerini sağlar (60).

İNERLÖKİN - 6 (IL-6)

"Plazmasitoma growth faktör", "Beta cell growth faktör", "Hepatosit stimulating faktör" olarak da adlandırılır. Aktive edilmiş monosit ve makrofajlardan, endotelial hücrelerden (astrosit ve fibroblast) ve aktive edilmiş B ve T lenfositlerden salınırlar (61). IL-6'nın plazma seviyeleri ile mortalite arasında direkt bir korelasyon vardır (64). IL-6 hafif bir endojen pirojen olup tek başına toksik değildir. Hemodinamik değişiklikler yaparken sepsisi ağırlaştırıcı ve MODS'na sebep oluşturucu değişiklikler yapmaz (61). IL-6 direkt bir mediatör olmayıp, sistemik inflamasyonun bir markeridir. Diğer sitokinlerin varlığında toksiktir.

İTERLÖKİN 10 (IL-10)

Aktive edilmiş helper T hücrelerinden, beta hücrelerinden, monosit ve makrofajlardan salınır. IL- α , TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8'in monositlerden salınımını süprese eder. Septik şoklu hastalarda kültürde enfeksiyon varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak yüksek seviyelerde bulunur. IL- 10'nun infüzyonu fareleri letal endotoksemiden korur. IL- 10'nun inhibisyonu TNF ve IL-6'nın dolaşımdaki miktarlarında artış yapar. Proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak etki yapan anti inflamatuvar bir sitokindir(49).

TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR

TNF proinflamatuvar bir sitokindir ve septik şokun major mediatörüdür (60). Esas olarak T-hücrelerince ve makrofajlar tarafından üretilir. Esas fonksiyonu hücre proliferasyonu ve apoptozisdir. Nötrofil, makrofaj ve lenfositleri aktif hale getirir. Eikosanoid ve akut faz proteinlerinin üretimini artırır. TNF salınması ağır sepsisli hastalarda birçok fizyolojik ve laboratuvar değişikliklerin ortaya çıkmasına yardımcıdır (65).

TNF- α ve TNF- β biyolojik aktiviteleri birbirine benzeyen iki proteindirler. Sepsiste baskın olan TNF- α 'dır ve sepsisin patogenezinde ilk ortaya çıkan sitokindir. TNF- α 'nın iki reseptörü vardır. TNF- α reseptör-1 (TNFR1), (P55 reseptör) ve TNF- α reseptör-2 (TNFR2) (P75 reseptör) (12). TNF- α monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF- β ise aktive olmuş T hücreleri tarafından üretilir (61). Her ikisinin de hücre yüzeyinde reseptörleri mevcuttur. Reseptörlerin çözünebilen formları serbestleştğinde hücre yüzeyinde reseptör kaybı meydana gelmiş demektir ve bu çözünebilen reseptörler dolaşımdaki TNF aktivitesini nötralize ederler (66). TNF konsantrasyonu sepsisin başlangıcından sonra iki saat içinde artar, bunu izleyen kısa bir süre sonra IL-1 ve 4 saat sonra da IL-6 konsantrasyonu serumda pik yapar (61). Meningokoksik bakteriyemili hastaların yaşam beklentisi ile TNF' in plazma seviyeleri arasında ters bir korelasyon mevcuttur ve bu TNF' in sepsis patogenezindeki primer rolünün güçlü kanıtlarından biridir. Plazma ve serum TNF düzeyleri yükselmiş sepsisli hastalarda bu yüksekliğin şiddeti sepsisin ağırlığına bağlıdır. Örneğin fulminan bakteriyel menenjitte serum TNF seviyeleri mortalite ile korelasyon gösterir ve yüksektir. Buna zıt olarak da daha az fulminan formunda dolaşımdaki TNF seviyelerinde dramatik bir artış yoktur (64).

MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi tarafından sağlanan, standart beslenme koşulları altındaki 96 adet Wistar albino sıçan rastgele 24'erli 4 adet gruba ayrıldı. Anestezi 75 mg/kg ketamin hidroklorid ve 10 mg/kg xylazin ile yapıldı. Karın tıraşı, gerekli saha temizliği ve örtme sonrası 3 cm orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Wichterman ve ark (67) tarafından tarif edilmiş olan çekal ligasyon ve puncture yöntemi ile intraabdominal sepsis oluşturuldu. Bunun için çekum ileçekal valvin distalinden bağlanıp 22 gauge iğne ile delindi ve karın kapatıldı. 6-8 saat sonra yapılan re-laparatomide çekum rezeke edilip grup 1' de serum fizyolojik, grup 2' de sefazolin 6 mg/kg, grup 3' de methylprednisolone 1mg/kg ve grup 4' de methylprednisolone 2mg/kg ile peritoneal lavaj yapıldı ve karın 4.0 non-absorbable monoflaman dikiş materyali ile kapatıldı. Çalışma grupları tablo 1'de gösterilmiştir. Daha sonra her bir gruptaki 24 hayvan rastgele 12'şerli 2 gruba ayrıldı ve birinci gruptaki 12 hayvan 6 saat sonra sitokin düzeyleri tayini için kan alınmasını takiben yüksek doz pentotal ile sakrifiye edildi. Her gruptaki diğer 12 hayvan ise mortalite açısından takip edildi. 30 gün takip sonunda yaşayan sıçanlar yüksek doz pentotal ile sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

Post-op dönemde hayvanların takip ve beslenmesi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde yapıldı.

SİTOKİN DÜZEYLERİ TAYİNİ

Alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra, serumlarda TNF- α , IL-1,2,4,6,10 düzeyleri Rat IL-1- β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , (her bir parametre için - kit is a solid phase sandwich Enzyme Linked Immun sorbent Assay- ile) (Biosource International inc.542 flyn road. Camarillo, California 93012 USA) düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Nümerik değerler tek yönlü anova testi ile karşılaştırıldı. Post-hoc test olarak Tukey HSD kullanıldı. Nümerik olmayan değerlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Grup 1' den 3 hayvan ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde, grup 2'den 4 hayvan ameliyat sonrası 0, 1, 3 ve 7. günlerde, grup 3'ten ise 1 hayvan ameliyat sonrası 4. günde öldü. Grup 4' de ise 30 günlük takip boyunca ölüm izlenmedi (Grafik 1) . Ölen hayvanların nekropsisinde dilate barsak loplari ve çok miktarda karın içi serbest mayi izlendi. Mortalite açısından gruplar karşılaştırıldığında grup 2 ve 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.032$), diğer gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

İnterlökin 1, 2, 4, 6, 10 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin gruplara göre dağılımı tablo 2 ve grafik 2a-f ' de gösterilmiştir. En düşük IL-1 β , IL-2 ve TNF- α değerleri ortalaması 48.75 ± 11.04 pikogram/litre (pg/L), 202.97 ± 46.81 pg/L ve 247.32 ± 164.48 pg/L olarak grup 1' de saptanırken, en yüksek IL-1 β ortalama değeri 75.60 ± 36.53 pg/L olarak grup 2' de, en yüksek IL-2 değeri 264.94 ± 114.97 pg/L olarak grup 4' de ve en yüksek TNF- α değeri ise 284.87 ± 275.96 pg/L olarak grup 3' de gözlendi (sırasıyla, $p=0.150$, $p=0.332$ ve $p=0.981$). En düşük IL-4 ve IL-6 düzeyleri 26.92 ± 7.61 pg/L ve 376.82 ± 331.77 pg/L olarak grup 3' de saptanırken, en yüksek değerler 35.66 ± 18.24 pg/L ve 1007.38 ± 743.17 pg/L olarak grup 2' de elde edildi (sırasıyla, $p=0.409$ ve $p=0.159$). En düşük IL-10 ortalama değeri olan 170.78 ± 142.07 pg/L grup 4' de, en yüksek değer olan 538.25 ± 466.15 pg/L ise grup 2' de gözlendi ($p=0.014$).

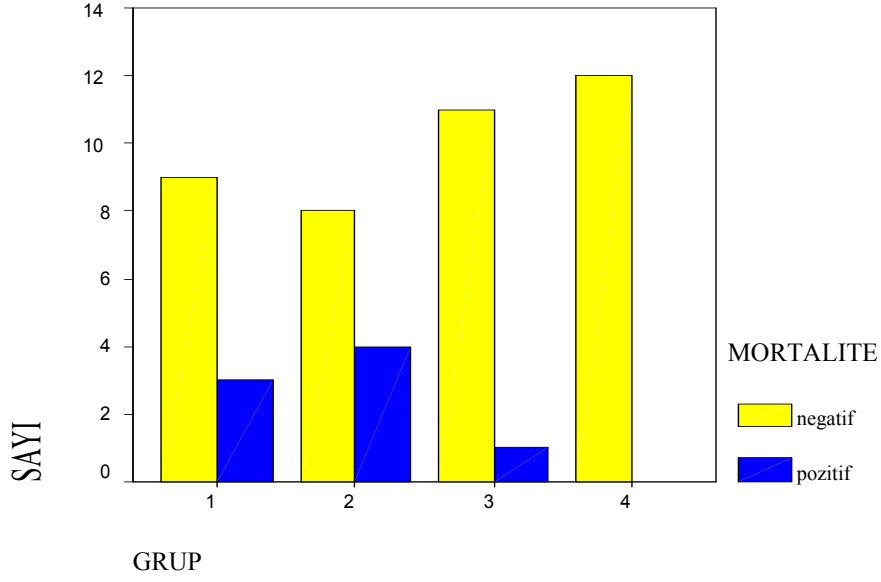
Tablo 1. Çalışma Grupları

Grup	n	Prosedür	Ajan
1	24	Sepsis	Serum Fizyolojik
2	24	Sepsis	Sefazolin 6mgr/dl
3	24	Sepsis	Methylprednisolone 1mg/kg
4	24	Sepsis	Methylprednisolone 2mg/kg

Tablo 2. İnterlökin 1, 2, 4, 6, 10 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin gruplara göre dağılımı

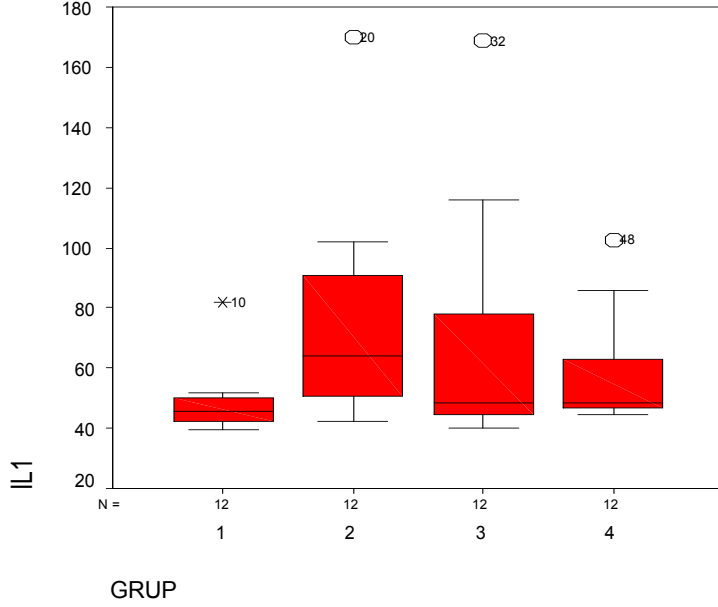
		N	Ortalama	Standart Sapma
IL1	1	12	48,7588	11,04583
	2	12	75,6025	36,53927
	3	12	67,2100	40,73429
	4	12	57,6950	19,28408
	Toplam	48	62,3166	30,33107
IL2	1	12	202,9775	46,81024
	2	12	219,1642	81,53926
	3	12	213,9450	92,45413
	4	12	264,9483	114,97598
	Toplam	48	225,2588	87,94587
IL4	1	12	29,6392	8,31518
	2	12	35,6675	18,24514
	3	12	26,9200	7,61008
	4	12	32,1525	14,70687
	Toplam	48	31,0948	12,99548
IL6	1	12	754,4908	586,65745
	2	12	1007,3850	743,17272
	3	12	376,8258	331,77852
	4	12	837,4900	935,55633
	Toplam	48	744,0479	703,43285
IL10	1	12	467,2625	363,80128
	2	12	538,2583	466,15297
	3	12	211,0217	188,11852
	4	12	170,7833	142,07576
	Toplam	48	346,8315	347,16132
TNF-ALFA	1	12	247,3258	164,48634
	2	12	258,9650	217,76934
	3	12	284,8783	275,96137
	4	12	257,9383	239,41199
	Toplam	48	262,2769	221,05367

Grafik 1. Mortalite sayılarının gruplara göre dağılımı. En çok mortalitenin izlendiği grup 2 ile mortalite izlenmeyen grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken ($p= 0.032$), diğer gruplar arasındaki fark anlamsızdı ($p> 0.05$).

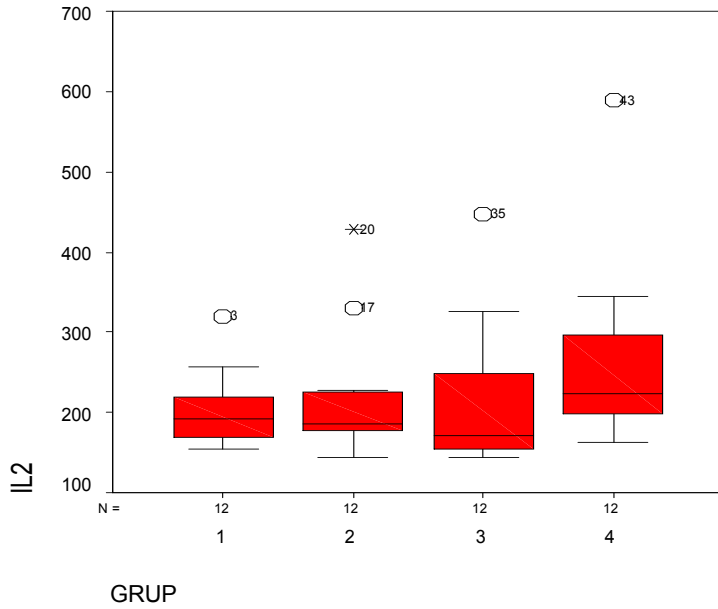


Grafik 2a-f. Gruplara göre interlökin 1, 2, 4, 6 ve TNF- α düzeylerinin dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), IL-10 düzeyi grup 2 ve 4 arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu ($p = 0.014$).

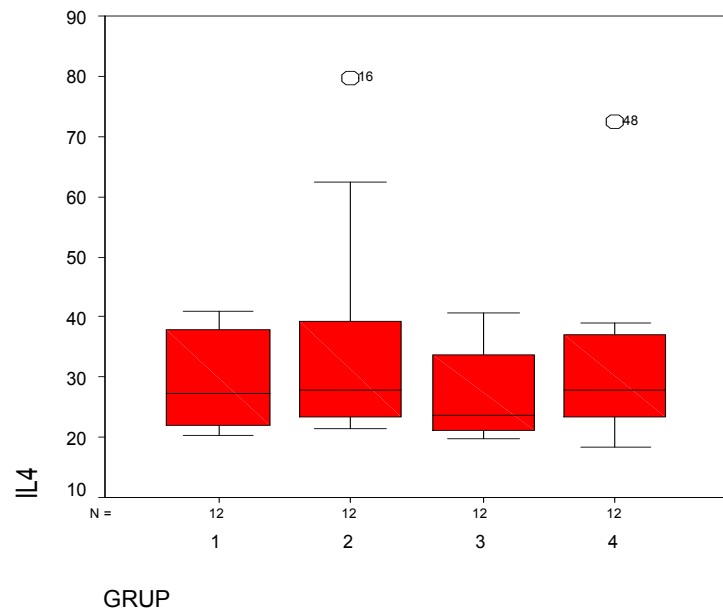
Grafik 2a



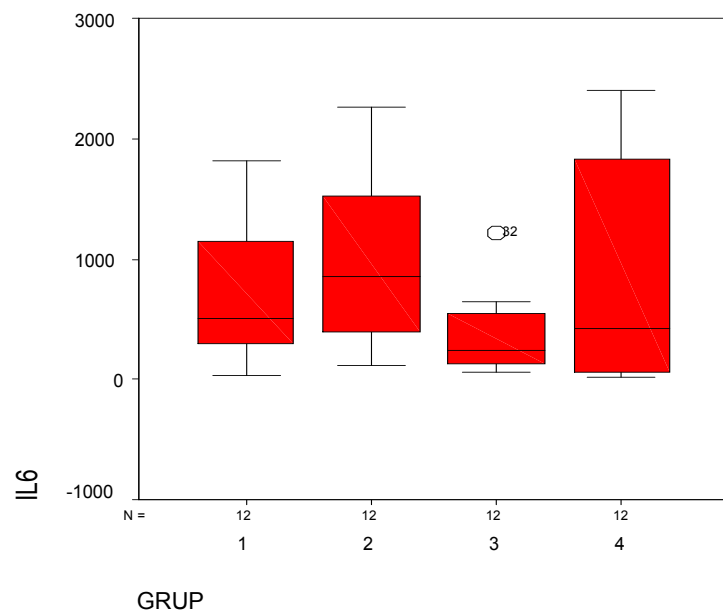
Grafik 2b



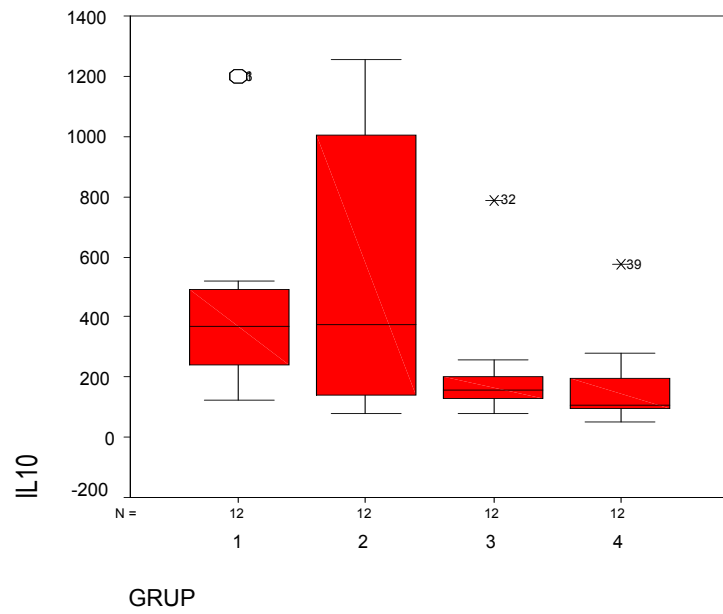
Grafik 2c



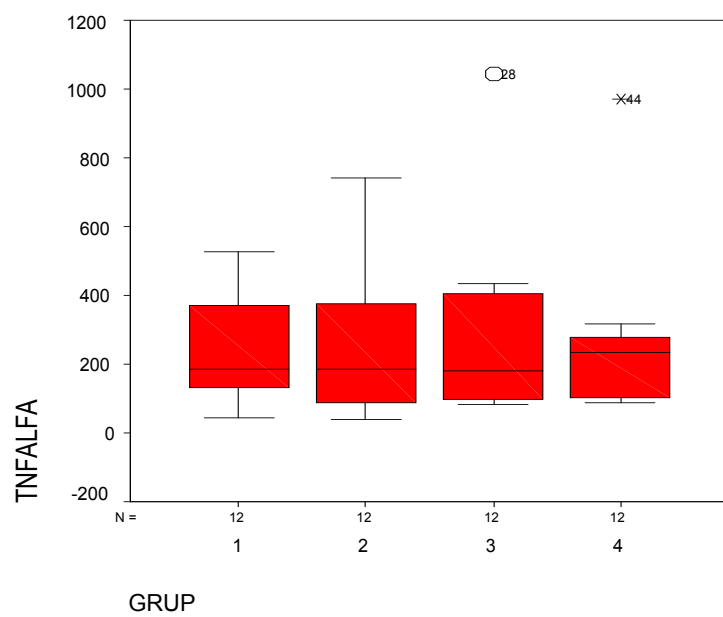
Grafik 2d



Grafik 2e



Grafik 2f



TARTIŞMA

Sepsis günümüzde halen tedavisi güç ve önemli ölçüde yüksek mortaliteye (%46-82 arasında) sahip klinik bir tablodur (68). Pek çok hastada klinik tablo septik şok ve MODS'a kadar uzanan sürekli, şiddeti gittikçe artan klinik ve patofizyolojik bir süreçtir (2). Bu nedenle, mortalitesi yüksek olan bu durumun erkenden tanımlanarak, acil ve etkin bir tedavinin uygulanması ile yaşama şansı önemli ölçüde artabilmektedir.

Sepsis tedavisinde kortikosteroidlerin kullanılması 1970'lerden günümüze kadar süren tartışmaların ve bu konudaki çalışmaların ana konusu olmuştur. Glukokortikoidlerin sepsiste hangi sebeplerle etkili olduğu tam olarak bilinmese de bazı bilinen etki mekanizmaları da vardır. Kortikosteroidlerin anahtar rolü vazomotor tonus üzerinedir (69). Steroidler katekolaminlerle stimüle olmuş kardiyak kontraktileti ve katekolaminlere vasküler tonusun yanıtını, beta reseptör desensitizasyonunu önleyerek ve reseptör sayılarını artırarak güçlendirirler. Ayrıca glukokortikoidler, konak defans yanıtını tüm seviyelerde inhibe ederek, konağı aşırı reaksiyondan koruyabilirler. Bu etkilerini sitokin üretimini inhibe ederek yaparlar (70).

Biz sağlıklı sıçanlarda çekum ligasyonu ve delinmesi tekniği ile oluşturduğumuz intraabdominal sepsis modelinde, serum fizyolojik ile yapılan intraperitoneal lavajla, sefazolin, ve iki farklı dozda yapılan kortikosteroid lavajın sağkalım ve sitokin düzeylerine etkisini araştırdık.

Çalışkan ve ark. tavşan sepsis modelinde intraabdominal 3 mg/kg dexametazon uyguladılar. Dexametazon verilen grupta lökopeni, metabolik asidoz, bikarbonat düzeyleri ve PO₂ de düşüş daha az olmuştur. Çekumun histopatolojik incelemesinde, çekum yüzeyel epitel hasarı, iltihabi infiltrasyon, taze kanama ve hiperemi açısından deksametazon verilen grupta daha az hasar görülmüştür (1). Bizim çalışmamızda prednizolon almayan ve düşük doz prednizolon alan gruplarda ölen hayvanların nekroskopisi Çalışkan M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki intraabdominal bulgularla benzerlik göstermektedir. Yüksek doz prednizolon alan grupta ise hiç ölüm olmaması anlamlı bulunmuştur.

Erdoğan C. ve arkadaşlarının sepsis sendromlu ve SIRS kriterlerine uyan 16 hastada yaptıkları çalışmada, TNF- α , IL-1 ve IL-10 düzeylerini sepsis başlangıcında ve sonunda değerlendirmişler; sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre TNF- α ve IL-10 düzeylerini anlamlı derecede yüksek olarak tesbit etmişlerdir. IL-1 düzeylerinde ise kontrol grubuna göre bir fark görmemişlerdir. Sepsisli hastalarda TNF- α 'nın yükseldiğini ancak bu yüksekliğin diğer sitokinlerle korele olmadığını ve TNF- α 'nın klinik gidişin göstergesi olabileceğini göstermişlerdir (71).

Steven HZ ve Alison MB tarafından yapılan çalışmada sıçanlara ve domuzlara letal ve subletal dozda endotoksin uygulandığında, her iki hayvan modelinde de injeksiyondan 1 ve 2 saat sonra serumda TNF seviyesinin hızla artarak pik yaptığını tesbit etmişlerdir. Domuz modeline 20 mg/kg, sıçan modeline 2mg/kg Glukokortikoid uyguladıklarında sıçanlar %90 oranında hayatta kalmalarına rağmen, domuzlar ex olmuşlardır. Deney sonucunda sıçan modelinde endotoksik şokta glukokortikoidlerin etkili olmasına rağmen domuz modelinde etkili olmadığını tesbit etmişlerdir. Domuzlarda 25mg/kg dexametazon kullanmalarına rağmen TNF yükselmesinin inhibe olmadığını, aynı zamanda lökopeninin olduğunu, bu tesadüfî sonucun domuzlarda steroid resistansına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (72). Biz ise çalışmamızda sepsis modeli yarattığımız sıçanlarda steroid ve antibiyotikle peritoneal lavaj uyguladık ve mortalite hızları ile inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerdeki değişimi araştırdık. 2mg/kg methylprednisolone ile peritoneal lavaj yapılan grupta diğer gruptakilerin aksine hiç mortalite görülmedi. Ayrıca bu grupta erken dönemde anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık.

Seki T. ve arkadaşlarının sepsis tanısı alan 50 hasta ile 20 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada hastalardan 1. 4. ve 7. günlerde kan örnekleri almışlar ve 7. gün ölçümlerinde CRP ile IL-6 arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemişlerdir ($r = 0.444$, $p = 0.020$). Hastaların tanı aldığı gün ortalama IL-6 değeri 394.4 ± 348.1 pg/ml iken, kontrol grubunda ise 32.1 ± 18.5 pg/ml olarak bulmuşlardır ($p < 0.001$). Hastaların dördüncü gün ortalaması 216.4 ± 294 pg/ml ve yedinci gün ortalaması 254.5 ± 329.9 pg/ml olarak ölçülmüştür. IL-6 için 37.5 pg/ml ve üzerindeki eşik değeri için ROC eğrisi altında kalan alan 0.923 ; % 95 güven aralığı, $0.858-0.988$; $p < 0.001$ olarak saptanmış olup duyarlılık %88, özgüllük %95 olarak bulunmuştur. IL-6 değerlerinde birinci ve dördüncü günler arasında zamana göre istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptamışlardır ($p = 0.0452$). IL-6 değerlerinin zaman içerisindeki değişiminin mortalite hızına etkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. (yaşam $p = 0.0034$, zaman $p = 0.0194$). Sonuçta IL-6 serum seviyelerinin ölçümü, sepsiste prognostik faktör olarak, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p = 0.0078$). IL-10'una birinci, dördüncü, yedinci günlerdeki serum seviyelerindeki değişimin sepsisli hastaların prognozunu belirlemede etkisi olmadığını saptamışlardır ($p = 0.6896$) (73).

Bertini R. ve arkadaşlarının LPS, insan ve murin TNF ve murin IL-1 vererek adenalektomize farelerde yaptıkları çalışmada; kortikosteroidin LPS'de karşı koruyucu etkisinin olduğunu, kortikosteroid verilmeden uygulanan LPS, TNF ve IL-1 gruplarında %100 mortalite olduğunu, steroid verildikten sonraki uygulamalarda mortalitenin olmadığını

tesbit etmişlerdir. 1954 yılından beri kortikosteroidlerin bakteriyel endotoksine karşı yararlı olduğu bilinmekle beraber, bu çalışmada farelerde kortikosteroidin, TNF'nin ve IL-1'in minimal letal dozları tesbit edilmiştir (74).

EBACH DR. ve arkadaşları çekal ligasyon ve puncture yöntemi ile elde ettikleri polimikrobiyal sepsis modelinde TNFR1(TNF- α reseptör-1) ve TNFR2(TNF- α reseptör-2)'nin rolünü araştırmışlar ve farelerde TNFR1 yokluğunda yaşam süresinin uzadığını ve hipotermi olmadığını tesbit etmişlerdir. Vahşi tip farelere oranla TNFR2 varlığında yaşam süresinde kısalma ve derin hipotermi tesbit etmişlerdir. Serumda hem TNFR1 hem TNFR2 varlığında IL-1 ve total TNF- α konsantrasyonlarında artış saptamalarına rağmen IL-6 VE IL-10 konsantrasyonlarında bir değişiklik olmamıştır. Ayrıca serbest TNF- α konsantrasyonu, TNFR2 yokluğunda hem serumda hem peritoneal sıvıda belirgin şekilde yükselmiştir. Bu nedenle TNF- α 'nın regülasyonunda TNFR2'nin destekleyici rolü vardır. Yine TNFR1 yokluğunda ileal kript epitelinde apoptoziste artış olmasına rağmen lenfosit apoptozisinde değişiklik olmamıştır. Bu nedenlerle TNFR1, TNF- α 'nın patolojisinde arabulucu rol oynarken TNFR2 koruyucu rol oynamaktadır (75).

Wu CH. ve arkadaşlarının lipopolisakkarid (LPS) ile aktive edilmiş makrofajlarda Nitrik oksit (NO) ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki etkileri belirlemeye yönelik çalışmalarında; LPS'in belirgin olarak TNF- α , IL-1 β , IL-10 ve mRNA proteininde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. NO bloke edildiğinde TNF- α , IL-1 β ve mRNA belirgin olarak bloke olmuştur ancak IL-10 artmıştır. Sonuçta NO blokerinin doza bağımlı düzenlenmesi gerektiğini düşünmüşlerdir (76).

Gannon CJ. Ve arkadaşlarının murin modelinde yaptıkları benzer bir çalışmada ise; SR31747A (Sigma reseptör 31747A)'nın proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) düzeyini azalttığını, ancak antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10' nun serumda arttığını gözlemlemişlerdir. Yaptıkları in vitro çalışmada ise; SR31747A'nin bir immünomodülatör olarak nitrik oksit, IL-10 ve mRNA düzeylerinde baskılanmaya neden olduğunu gözlemlemişler ve sonuçta periferik makrofajların, antiinflamatuvar (IL-10) artışına kaynak teşkil etmediğini tesbit etmişlerdir (77).

Rongione AJ. ve arkadaşlarının sıçan modelinde çekal ligasyon ve puncture yöntemi ile yaptıkları intraabdominal sepsis çalışmasında hayvanları 4 gruba ayırmışlar, 2. gruba intraperitoneal salin solusyonu, 3. ve 4. gruba intra peritoneal IL-10 uygulamışlar, 1. grup kontrol grubu olarak kalmıştır. Dokuz saat sonunda alınan sonuçlara göre intraabdominal sepsiste IL-10 kullanmanın klinikte yararlı olabileceğini tesbit etmişlerdir (78).

Kumar A. ve arkadaşları önceki çalışmalar doğrultusunda, septik şoklu hastalardan elde edilen TNF- α ve IL-1 β 'yi birlikte rat kalbinde kullanarak video tracking sistemi ile kayıt etmişler, bu iki sitokinin myokardı deprese ettiğini doğrulamışlardır. Sitokinleri ayrı ayrı kullandıklarında da konsantrasyona bağlı olarak myokardiyal depresyon oluşturduklarını ancak birlikte verildiklerinde sinerjik etkilerinin olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmada IL-2, 4, 6, 8, 10 ve interferon-gamma kullandıklarında bunların yüksek konsantrasyonlarda myokardiyal depresyon yaptıklarını tesbit etmişlerdir (79).

Van der Poll T. ve arkadaşlarının sıçan modelinde yaptıkları çalışmalarında ise anti IL-10 tedavinin septik peritonitte koruyucu olduğu, IL-10 üretiminin olduğu çeşitli organlarda anti-lethal rol oynadığını tesbit etmişlerdir (80).

Myers ve ark. domuzlarda endotoksin (LPS) verdikten sonra TNF- α , IL-1,6,8,10 düzeylerini ve deksametazon uygulamasının sitokinlerin düzeylerine olan etkisini araştırmışlardır. Deksametazon verilmesinin LPS'nin indüklediği TNF- α düzeylerini %60 azalttığını göstermişlerdir. IL-6 düzeyleri deksametazon uygulanan grupta minimal artarken, IL-1 ve 10 düzeylerinde değişme olmadığını tesbit etmişlerdir. IL-8 düzeylerini hiçbir grupta tesbit edememişlerdir (81).

Lang ve ark. intraserebroventriküler IL-1 β uygulamasının endoksemili ve sepsisli ratlarda insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) periferal düzeylerine etkisini ve IL-1 antagonisti IL-1ra'nın IGF'ün yarattığı periferal etkileri ortadan kaldırıp kaldıramayacağını araştırmışlardır. Santral IL-1 β 'nin periferal IGF -1 düzeyleri üzerinde etkili olmasına rağmen IL-1ra'nın bu etkinin ortadan kaldırılmasında herhangi bir rolü olmadığını tesbit etmişlerdir (82).

Latifi ve arkadaşları peritonitli 19 çocuk üzerinde 500pg/ml üzerinde sebat eden IL-6 düzeylerinin artmış hastanede yatış süresi ve morbidite ile ilişkili olduğunu tesbit etmişlerdir (83).

Bilindiği gibi sepsisin tedavisinde en önemli basamaklardan biri kaynağın kontrol altına alınmasıdır. Abdominal kaynaklı sepsislerde yapılan laparatomiler sonrası karın içi sıklıkla serum fizyolojikle yıkanmakla beraber antibiyotikli solusyonlar da kullanılmıştır. Ancak bildiğimiz kadarıyla steroidli solusyonlar daha önce denenmemiştir. Biz çalışmamızda 2 mg/kg methylprednisolone solusyonu ile yapılan lavaj sonrası mortalitenin ve IL-10 düzeyinin erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. İnflamatuar yanıtın şiddetini belirleyen unsurun inflamatuvar ve anti-inflamatuar sitokinlerin arasındaki denge olduğu düşünülmektedir. Literatürde sepsiste sitokin düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Her ne kadar IL-10 verilmesinin koruyucu

rol oynayabileceğini iddia edenler varsa da, anti IL-10 verilmesinin septik peritonitte koruyucu olduğunu iddia edenlerde vardır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda, erken dönemde IL-10 düzeylerinin düşmesinin muhtemelen inflamatuvar yanıtı artırarak mortaliteye olumlu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz çalışmamızda abdominal sepsis modelinde yüksek dozda steroid lavajın mortalite hızı üzerine olumlu etkisi olduğunu tesbit ettik. Bu durumun erken dönemde IL-10 düzeyindeki düşüşe bağlı olarak artan inflamatuvar yanıt sayesinde olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımız klinik çalışmalarla desteklenirse abdominal sepsisli hastaların ameliyatlarında yeni bir yaklaşım sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Çalışkan M. Tavşanlarda Oluşturulan İntra Abdominal Sepsis Modelinde İV ve intra abdominal dexametazonun etkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2002.
2. Doğanay M. Sepsis. (Ed. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M.). Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 621-636.
3. Fein AM, Calalang-Colucci MG. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16: 289-317.
4. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 345-352.
5. Young LS. Sepsis syndrome .Eds: Mandell .GL, Bennet JE, Dolin R. In: *Principles and Practice of infectious Diseases*, Churchill Livingstone New York; 4 ed, 1995; 690-705.
6. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
7. Spijkstra JJ, Girbes AR. The continuing story of corticosteroids in the treatment of septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: 496-500.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
9. Doğanay M. Nozokomiyal sepsis: Önemi ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998; 2: 179-181.
10. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 26-34.
11. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reler LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
12. Uzun O, Akalin HE, Hayran M, Unal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-873.
13. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078.

14. Centers for Disease Control (CDC). Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia—United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 31-34.
15. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
16. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 244-249.
17. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2241-2247.
18. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2-11.
19. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
20. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992; 93: 283-288.
21. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
22. Baluch A, Janoo A, Lam K, Hoover J, Kaye A. Septic shock: review and anesthetic considerations. *Middle East J Anesthesiol.* 2007; 19: 71-86.
23. Doğanay M. Sepsis. Yeni tanımlar ve patogenez. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1995; 1: 3
24. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214.
25. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
26. van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP. Review: infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis* 1999; 180: 176-186.
27. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation.

- Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101: 816-823.
28. Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 407-412.
 29. Voyce SJ, Becker RC. Adaptive and maladaptive cardiovascular responses in human sepsis. *Am Heart J* 1991; 122: 1441-1448.
 30. Archer LT. Pathologic manifestations of septic shock In; Proctor RA, ed *Handbook of Endotoxin*, vol,4. Amsterdam ; Elsevier;1986;18
 31. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams TW Jr, Young EJ. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895-1906.
 32. Martin MA, Silverman HJ. Gram-negative sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1213-1228.
 33. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994; 78: 511-543.
 34. Franson TR, Hierholzer WJ Jr, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 1-9.
 35. Aygen B, Inan M, Doganay M, Kelestimur F. Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 182-186.
 36. Mayer J, Hajek R, Vorlicek J, Tomiska M. Sepsis and septic shock. II. Treatment. *Support Care Cancer* 1995; 3: 111-119.
 37. Doğanay M. Sepsis Tedavisi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1998; 5: 42-44.
 38. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.
 39. Schroeder S, Wichers M, Klingmuller D, Hofer M, Lehmann LE, von Spiegel T, Hering R, Putensen C, Hoeft A, Stuber F. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29: 310-316.
 40. Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med* 1999; 27: 672-674.
 41. Koo DJ, Jackman D, Chaudry IH, Wang P. Adrenal insufficiency during the late stage of polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 618-622.
 42. Arıcıoğlu F. Tavşanlarda hidroklorik asit ile oluşturulan akut akciğer hasarında, intratrakeal verilen deksametazonun tedavideki yeri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 1999.

43. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1998; 1286-1316.
44. Hasanoğlu (Arab) HC, Şengün A, Akkurt İ, Olcay I. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında bronkodilatatör tedavi. Solunum Hastalıkları 1992; 3: 99-112.
45. Cash TM, Hoffman GS. Clinical immunology principles and practice. Crit Care Med 1999; 27; 672 – 674.
46. van Leeuwen HJ, van der Bruggen T, van Asbeck BS, Boereboom FT. Effect of corticosteroids on nuclear factor-kappaB activation and hemodynamics in late septic shock. Crit Care Med 2001; 29: 1074-1077.
47. Ayala A, Song GY, Chung CS, Redmond KM, Chaudry IH. Immune depression in polymicrobial sepsis: the role of necrotic (injured) tissue and endotoxin. Crit Care Med 2000; 28: 2949-2955.
48. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. Curr Opin Crit Care 2007; 13: 363-369.
49. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996; 24: 163-172.
50. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. Crit Care Med 1990; 18: 259-263.
51. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999; 27: 723-732.
52. Meduri GU, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. Crit Care Med; 26: 630-633.
53. Williamson DR, Lapointe M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and low-dose glucocorticoids in the treatment of septic shock. Pharmacotherapy. 2003 Apr;23(4):514-525.
54. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. Intensive Care Med 1994; 20: 138-141.
55. Briegel J, Kellermann W, Forst H, Haller M, Bittl M, Hoffmann GE, Buchler M, Uhl W, Peter K. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. Clin Investig 1994; 72: 782-787.
56. Bhagat K, Collier J, Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. Circulation 1996; 94: 490-497.

57. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 143-158.
58. Cunha BA. Antibiotic treatment of sepsis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 551-558.
59. Geddes A, Thaler M, Schonwald S, Harkonen M, Jacobs F, Nowotny I. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 799-810.
60. Alper T, Cengiz Ç, Korkmaz M. *Mikrobiyoloji 2000 Asya Tıp Yayıncılık* 1998; 513-514.
61. Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 193-213.
62. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 79-84.
63. Lewinson W, Jawest E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. Barış Kitabevi. 5.Baskı 1999; 348-349.
64. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-778.
65. Bress JN, Hulgán T, Lyon JA, Johnston CP, Lehmann H, Sterling TR. Agreement of decision analyses and subsequent clinical studies in infectious diseases. *Am J Med* 2007; 120: 461-9.
66. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med*. 2007; 22: 63-72.
67. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29: 189-201.
68. Tetta C, Fonsato V, Ronco C, Camussi G. Recent insights into the pathogenesis of severe sepsis. *Crit Care Resusc.* 2005 Mar;7(1):32-39.
69. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.
70. Erdoğan C. Sepsiste Tümör Nekroz Faktör- α , İnterlökin -1 β , Tümör Nekroz Faktör Solubl Reseptör-1 ve İnterlökin-10 Düzeyleri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Uzmanlık Tezi. 2001

71. Zuckerman SH, Bendele AM. Regulation of serum tumor necrosis factor in glucocorticoid-sensitive and resistant rodent endotoxin shock models. *Infect Immun* 1989; 57: 3009-3013.
72. Seki T. Sepsiste prokalsitonin , crp, IL-6-8-10 ve protein C'nin tanı ve prognozu belirlemedeki rolü.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD.Uzmanlık tezi. 2003
73. Bertini R, Bianchi M, Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1988; 167: 1708-1712.
74. Ebach DR, Riehl TE, Stenson WF. Opposing effects of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 in sepsis due to cecal ligation and puncture. *Shock* 2005; 23: 311-318.
75. Wu CH, Chen TL, Chen TG, Ho WP, Chiu WT, Chen RM. Nitric oxide modulates pro- and anti-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-activated macrophages. *J Trauma* 2003; 55: 540-545.
76. Gannon CJ, Malone DL, Napolitano LM. Reduction of IL-10 and nitric oxide synthesis by SR31747A (sigma ligand) in RAW murine macrophages. *Surg Infect (Larchmt)* 2001; 2: 267-273.
77. Rongione AJ, Kusske AM, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 prevents early cytokine release in severe intraabdominal infection and sepsis. *Surg Res* 1997; 70: 107-112.
78. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183: 949-958.
79. van der Poll T, Marchant A, Buurman WA, Berman L, Keogh CV, Lazarus DD, Nguyen L, Goldman M, Moldawer LL, Lowry SF. Endogenous IL-10 protects mice from death during septic peritonitis. *J Immunol* 1995; 155: 5397-5401.
80. Myers MJ, Farrell DE, Palmer DC, Post LO. Inflammatory mediator production in swine following endotoxin challenge with or without co-administration of dexamethasone. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 571-579.
81. Lang CH, Fan J, Wojnar MM, Vary TC, Cooney R. Role of central IL-1 in regulating peripheral IGF-I during endotoxemia and sepsis. *Am J Physiol* 1998; 274: 956-962.
82. Latifi SQ, O'Riordan MA, Levine AD, Stallion A. Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1548-1552.

