

Şokta Fizyolojik Mediyatörler Kavramında Yeni Gelişmeler

*Aydan BABÖL **

*Hakan ZENGİL ***

*Erhan ONUK****

*Sevim ERCAN***

*R. Kazım TÜRKER *****

Altura ve ark.nm 1983 yılında yayınlanan derlemelerinde açıklandığı üzere şok tabiri ilk defa 1773 yılında Fransız hekim Le Dran tarafından tüfekle yaralanan kimselerde gelişen ciddi travmaya bağlı klinik durumu tarif için kullanılmıştır (2), Le Dran'dan bu yana şok kelimesinin anlamını açıklamak için pek çok yayın yapılmış olmakla beraber nedeni veya nedenleri halen kesinlik kazanmamıştır.

Hipotansiyon ve şokta kardiyovasküler sistemin normal fizyolojik cevaplarında fiziksel, nöral ve hormonal kompenzatuvar ve dekompenzatuvar mekanizmaların katkısı vardır. Örneğin kan kaybından sonra başlangıçta intravasküler volüm azalır (20), daha sonra atım volümünde azalma oluşur. Hemoraji total kan volümünün % 20'si kadarsa kardiyak output ve sistemik arteriyel basınç düşer, bu da baroreseptör reflekslerin aktivasyonu ile total periferik vasküler rezistansın artmasına neden olur. Septik veya endotoksik şokta hipotansiyonun nedeni tartışmalıdır. Birçok müellif kardiyak output'un azaldığını, total periferik damar rezistansının düştüğünü kabul ederler (10, 22, 23, 35). Myokard infarktüsünden sonra gelişen hipotansiyona kardiyojenik şok adı verilmiş olup, myokard kontraktilitesinin azalması sonucu ortaya çıkar (22). Bu semptomlar sempatik tonusun kaybına bağlı paradoksik periferik vasküler vazodilatasyon ile beraber gelişebilir (3, 11).

Her ne kadar hipotansiyondan sorumlu mekanizmalar şok türüne göre farklılık gösterirse de sonuçta dokuda hipoperfüzyon ile irreversible sellüler tahribat oluşmaktadır (9, 36). Hipotansiyonun ciddiyetine ve vasküler yatağın tipine bağlı olarak periferik dokula-

ra kan akımı, perfüzyon basıncındaki düşme ve baroreseptörlerle oluşan vazokonstriksiyon ile etkilenir.

Bu derlemede, hipotansiyon ve şok sırasında ortaya çıkan kompenzatuvar ve dekompenzatuvar etkinliğe sahip mediyatör mekanizmalar hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır.

Mediyatör mekanizmaları kimyasal yapılarına göre şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Amin yapıdaki mediyatörler,
2. Peptid yapıdaki mediyatörler,
3. Doymamış yağ asidi yapısındaki mediyatörler.

1. Amin Yapıdaki Mediyatörler

Katekolaminler: Herhangi bir yaralanma sonucu primer reaksiyon olarak kuvvetli katekolamin salımını olduğu ve salgılanan katekolaminlerinde kalp ve beyine kan akımını devam ettirdiği bilinmektedir. Ancak 1919 yılında Erlanger ve Gasser uzun süren vazokonstriksiyon ile dokularda asfeksi gelişebileceğini köpeklerde 5 mg/kg noradrenalin 60 dakika süresince verildiğinde inisiyal hipertansiyon ve kardiyak output'da artma oluşturmasına rağmen, daha sonra kardiyak output'un azaldığını ve şok geliştiğini bildirmişlerdir (15). Otopsi bulguları da endotoksin şokundaki bulgulara benzemektedir. Bilindiği üzere katekolaminler hedef dokuda iki tip reseptör üzerinde etki gösterirler. Alfa reseptörlerin aktivasyonu periferik kuvvetli vazokonstriksiyon oluşturmakta, kan basıncını yükseltmekte ve refleks mekanizma ile kalp hızını yavaşlatmaktadır. Ven tonusunu ve santral venöz basıncı artırır. Santral venöz basıncın artması ve kardiyak output'un azalması vasküler rezistansın artmasına neden olur. Beta reseptörlerin uyarılması ise, kardiyovasküler sistemde alfa reseptörlerin uyarıl-

* Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

*** Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

****Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

ması ile oluşan etkinin tersini oluşturur. Periferik vazodilatasyon husule getirir. Sistolik kan basıncını hafifçe artırmaya karşın diastolik basıncı düşürür. Ven tonusunu artırır, santral venöz basıncı azaltır, kalpde (Ö) inoprop ve (+) kronotrop etki oluşturur. Bunun yanı sıra katekolaminler c-AMP'yi aktive ederler (33), sonuçta hiperglisemi, serbest yağ asitlerinin kan konsantrasyonlarının artması gibi metabolik etkiler oluştururlar.

Sıçanlarda oluşturulan hemorajik hipotansiyonda beta-reseptör antagonisti propranolol'un hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiş (7), aynı zamanda kalp hızını etkilemediği bildirilmiştir. Bu sonuçlar en azından kompenzatuvar ve dekompenzatuvar mekanizmada presinaptik beta₁, kardiyak beta₂ ve vasküler beta₂ reseptörlerin roKi olmadığını göstermektedir (1). Kan kaybı ile oluşan hipotansiyon sempatik sistemi aktive ederek gerek adrenal medulla'dan gerekse sempatik sinir uçlarından katekolamin salgılanmasına neden olur (6). Adrenalin medulla'nın hipotansiyonda uyarılması, katekolaminlerin hem sentezinin artmasına hem de plazmada katekolamin düzeyinin yükselmesine (31) salgılanan katekolaminlerin ise düz kas membranında lokalize olmuş alfa₁ reseptörleri aktive ederek vasküler tonusun artışına neden olur ki, bu olay hipotansiyona kompenzatuvar cevap olarak kabul edilebilir. Postsinaptik alfa₁ reseptörler sempatik sinir ucundan salgılanan noradrenalin ile uyarılır, vasküler tonusun artmasından sorumludur.

Vasküler tonusun adrenerjik sinir uyarılması ile direkt olarak veya kan kaybı ile indirekt olarak artması prostaglandin E sentezi ve salınımını da artırır (16). Salınan prostaglandin ise feedback bir mekanizma ile noradrenalin salınımını inhibe eder. Diğer bir negatif feedback mekanizma da presinaptik alfa₁ reseptörlerin uyarılmasıdır (1). Prostaglandin E sentezinin artması presinaptik alfa₁ reseptörlerin uyarılması kan kaybindan sonra iskelet kasında dekompenzatuvar mekanizmadan sorumlu tutulmaktadır. Dolayısıyla hemorajiden sonra yaşamı uzatabilmeye inisiyal kompenzatuvar cevap sırasında alfa₁ ve postsinaptik alfa₁ reseptörlerin hakimiyetinin de önemli olabileceği söylenebilir (8).

Histamin: 1912 yılında Dale tarafından keşfedilen histamin kuvvetli vazodilatör etkinliğe sahip bir amin olup, damar permeabilitesini artırır ve ciddi hipotansiyon oluşturur. Yüksek dozda kediye verildiğinde tıpkı şokta görülen mikrovasküler değişikliklere neden olur. Schayer dolaşımdaki homeostazide kontrolün histamin ve katekolamin arasındaki orana bağlı olduğunu ve mikrosirkülasyonun esas regülasyonunun histamin ile temin edildiğini ileri sürmüş, şokta histidin dekarboksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak sentez edilen induced histaminin mikrosirkülasyonda fizyolojik mekanizmadan sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür. Şok esnasında artan histamin postkapiller venüllerde spazma neden olur (32).

Serotonin: Tüm organizmada yaygın bir şekilde bulunan serotonin klinik ve deneysel şokta oldukça yüksek düzeyde dolaşıma salınmaktadır. Vasküler düz kas üzerine etkisi duruma göre değişir, bazı kaslarda kasılma bazı kaslarda ise gevşeme oluşturur. Damar tonusuna etkisi de değişiktir. Ancak en önemli etkisi pulmoner yatak üzerine olup, vasküler rezistansı artırır. Şokun ileri döneminde görülen pulmoner venüler spazm ve pulmoner ödemden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (34).

2. Peptid Yapıdaki Mediyatörler:

Angiotensin II: Şokun ileri döneminde kan volümünün azalması arteriyel kan basıncının düşmesi sonucu renal arteriyoller vazokonstriksiyon gelişir, glomerüler filtrasyon hızı düşer. Gerek intrarenal baroreseptörlerin uyarılması gerekse makula densa'da sodyum yüklenmesinin azalması juksdaglomerüler apparatus'dan renin salgımasına yol açar. Diğer taraftan kan volümünün azalması sonucu katekolaminlerin adrenalenden salgılandığı ve salgılanan adrenalininde renin salınımını artırdığı bilinmektedir. Bir proteaz olan renin plazmanın alfa₂-globulin fraksiyonunda bulunan reninl-substrat'dan angiotensin II oluşumuna neden olur. Angiotensin II arteriyel vazokonstriksiyon ile kan basıncını yükseltir. Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda total periferik rezistansın, santral venöz basıncın ve arteriyel kan basıncının artışı kardiyak output'un ise azaldığı gösterilmiştir (14).

Bradikinin: İnaktif prekürsörü olan bradikininojen üzerine tripsin, kallikrein gibi proteazların etkisi sonucu oluşan vazoaaktif nonapeptiddir. Değişik lpdeki deneysel ve klinik şokta bradikinin sahnımı olduğu gösterilmiştir. Hemorajik şokta, bradikininojen düzeyi inisiyal olarak yükselmekte ve daha sonra hızlı bir şekilde normalinde altına düşmektedir (13). Endotoksin şokunda da dolaşımda kinin-peptidlerin artışı tesbit edilmiştir (30). Anafilaktik şokta, bradikininojin düzeyi azalırken plazmada bradikinin düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (4). Lokal Shwartzman ve Thomas reaksiyonları da bradikinin ile potansiyalize olur. Kallikrein inhibitörü Trasylol bradikininojenden bradikinin oluşumunu önlemekte ve şok tedavisinde kullanılmaktadır.

Opioid ve nöropeptidler: Opioid terimi, endogen opioid-peptidler ve eksojen opiyat alkaloidleri tanımlamaktadır. Opioid-peptidler, gerek sinir sistemi gerekse periferik dokularda lokalize olan regülatör fonksiyonları bulunan, bu nedenle de regülatör peptidler veya nöropeptidler olarak isimlendirilen maddelerdir. Bu peptidler sadece endokrin mediyatörler olmayıp, asetilkolin ve diğer monoaminlerden çok daha düşük dozlarda etkili kimyasal araçlardır (5, 26). Regülatör peptidler TRH, luteinizan hormon releasing hormon, somatostatin gibi hipotalamustan salgılanan releasing faktörler; ACTH, beta-endorfin, prolaktin gibi ön

hipofizden salgılanan peptidler; glukagon, vazoaktif intestinal polipeptid, kolesistokinin, substans P, gastrin, enkefalin gibi barsak-beyin peptidleri şeklinde sınıflandırılabilir. Morfin gibi opioid narkotiklerin etkileri kardiyovasküler homeostazisinde endogen opioidlerin muhtemel etkisini gösterebilir (18). Morfin, beyin sapı ve hipotalamik nukleusları etkileyerek parasempatik tonusu artırır, sempatik tonusu azaltır ve bradikardi oluşturur (17). Yüksek dozda morfinin sirkülatuar şoka benzer tablo oluşturması ve stress'in endogen opioid sistemi aktive etmesi bazı şok türlerinin fizyopatolojisinde opioid-peptidlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Opioid antagonisti nalokson'un anestezide edülmüş kedide endotoksin zerkinde sonra gelişen hipotansiyonu önlediği gösterilmiştir (24). Septik, hemorajik, anafilaktik ve nörojenik şok modellerinde nalokson değişik ölçüde kardiyovasküler fonksiyonların düzelmesine ve yaşam süresinin uzamasına neden olmaktadır (21). Bir tripeptid olan TRH'nın endokrin etkileri haricinde farmakolojik dozlarda endogen opioidlerin tam tersi bir etki oluşturması nedeniyle opioidlerin fizyolojik antagonist olarak kabul edilmiştir. Endotoksin ve hemorajik şok modellerinde TRH'nın kan basıncını yükselttiği ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (25).

Monokinler: Monokinler, fagositik uyarıya cevap olarak monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan proteinler olup, lokal olarak parakrin, sistemik olarak endokrin benzeri mediyatörlerdir. Lokal veya sistemik savunma mekanizmasının gelişmesine yardımcı olurlar. Monokinler işlevlerine göre başlıca dört gruba ayrılırlar:

1. Termoregülatuar monokinler,
2. İmmüno-regülatör monokinler,
3. Metabolik regülatör monokinler,
4. Endokrin regülatör monokinler (12).

Monokinler muhtemelen kolda proteolize neden

olmakta ve sepsiste iskelet katbolizmasını hızlandırmaktadır (29). Bunun yanı sıra monokinler septik plazmada proteolize neden olurlar (9). Sepsiste oluşan hipertrigliseridemi mediyatör rol oynamaları, yağ asitlerinin sentezini ve uptake'ini inhibe etmeleri, ketogenezisi inhibe etmeleri, hipoglisemi oluşturmaları, kortikosteroid sentezini inhibe etmeleri monokinlerin septik şokta önemli modulator veya mediyatörler olabileceğini göstermektedir (19).

3. Doymamış Yağ Asidi Yapısındaki Mediyatörler:

Ara-kidonik asit, prostaglandinlerin (PG) endoperoksitlerin, hidroperoksitlerin, tromboksan ve lökotrienlerin prekürsürüdür. Siklooksijenaz enzimi arakidonik asidin endoperoksitlere dönüşmesine yol açar. Endoperoksitlerden kuvvetli vazokonstriktör etkiye sahip bulunan PGH_2 birikecek olursa şok mediyatörü olabilir, ancak PGH_2 çok çabuk bir şekilde şok ve iskemide yararlı etkisi olan prostasiklin'e (PGI_2) ve şokun en kuvvetlisi mediyatörleri olan TXA_2 ve PGF_2 alfa'ya metabolize olmaktadır (27, 28). Arakidonik asidin lipoksijenaz yolu ise en önemli şok mediyatörleri olan lökotrienleri oluşturmaktadır. Vazokonstriktör PG 'dir, TXA_2 , lökotrienler iskemi oluştururlar, platelet agregasyonuna neden olurlar, vaskülür yatakda kan hücrelerinin adhezyonunu ve membran permeabilitesini artırır. Bu etkileri nedeniyle şokun mediyatörleri olarak kabul edilirler (28). PGE_2 ve PGI_2 'nin ise sitoprotektif etkileri olduğu dikkate alındığında şok patogeneğinde TXA_2/PGI_2 ile lipoksijenaz/siklooksijenaz ürünlerinin oranının önemli olabileceği söylenebilir.

Tüm bu mediyatörlerin spesifik inhibitör veya antagonistleri ile yapılacak çalışmalar muhtemelen şok fizyopatolojisine açıklık getirebileceği gibi tedavide de yeni yaklaşımlara yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Adams HR: Pharmacological problems in circulation research: alpha adrenergic blocking drugs. *Circ. Shock* 10, 215 (1983).
2. Altura BM, AM Lefler, W Schumer: Historical perspective of shock. In *Handbook of Shock and Trauma* ed. Altura BM and AM Lefler, W Schumer vol I Basic Science New York Raven p. 1 (1983).
3. Ascanio G, F Barrera, EV Lautsch, MJ Oppenheim: Role of reflexes following myocardial necrobiosis. *Am. J. Physiol.* 209, 1081 (1965).
4. Beraldo WT: Formation of bradykinin in anaphylactic and peptone shock. *Am. J. Physiol.* 163, 283 (1950).
5. Bloom FE: The functional significance of neurotransmitter diversity. *Am. J. Physiol.* 246, C184 (1984).
6. Bond RF, HD Green: Peripheral circulation In: *Handbook of Shock and Trauma* eds. Altura BB, AM Lefler, W Schumer vol I Basic Science New York Raven p. 29 (1983).
7. Bond RF, G Johnson: IHCardiovascular adrenoceptor function during compensatory and decompensatory hemorrhagic shock. *Circ. Shock* 12, 9 (1984).
8. Bond RF, G Johnson III: Vascular adrenergic interactions during hemorrhagic shock. *Fed. Proc.* 44, 281 (1985).
9. Clowes GHA, C George Be Villed Jr, CA Saravis: Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *N. Engl. J. Med.* 308, 545 (1983).

10. Coalson JJ, LB Hinshaw, CA Guenter, LB Berrell, LJ Greenfield: Pathophysiologic responses of the subhuman primate in experimental septic shock *Lab Invest* 32, 561 (561).
11. Constantin L: Extracardiac factors contributing to hypotension during coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 11, 203 (1963).
12. Dinarello CA: Interleukin I *Rev. Infec. Dis.* 6, 51 (1984).
13. Diniz CR, IF Calvalho: A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions. *Ann. New York Acad. Sci.* 104, 77 (1963).
14. Ercan ZS: Angiotensinin değişik nöroamin, polipeptid ve prostaglandinlerle ilişkisi. *A. Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası* 27, 468 (1974).
15. Erlanger J, HS Gasser: Studies in secondary traumatic shock II Shock Duct mechanical limitation of blood flow III Circulatory failure due to adrenaline. *Am. J. Physiol.* 49, 151 (1919).
16. Fame MA, P Hedqvist: Evidence for Prostaglandin mediated prejunctional control of renal sympathetic transmitter release and vascular tone. *Br. J. Pharmacol.* 54, 189 (1975).
17. Feldber MR, E Wei: Central sites at which morphine acts when producing cardiovascular effects. *J. Physiol. (London)* 275, 57 (1978).
18. Fennessy MR, JF Rattray: Cardiovascular effects of intravenous morphine in anesthetized rat. *Eur. J. Pharmacol.* 14, 1 (1971).
19. Filkins JP: Monokines and the metabolic pathophysiology of septic shock. *Fed. Proc.* 44, 300 (1985).
20. Green HD: Physiology of peripheral circulation in shock. *Fed. Proc.* 20, 61 (1961).
21. Gurll N: Naloxone in endotoxic shock: experimental models and clinical perspective. *Adv. Shock. Res.* 10, 63 (1983).
22. Hackel DB, NB Ratliff, E Mikat: The heart in shock *Circ. Res.* 35, 805 (1974).
23. Hinshaw LB: Comparison of responses of canine and primate species to bacteria and bacterial endotoxin In: *Shock in low and high-flow states* eds Forscher B, RC Lillehei, SS Stubbs. *Excerpta Medica* p. 245 (1972).
24. Holaday JW, AI Faden: Naloxone reversal of endotoxic hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275, 450 (1978).
25. Holaday JW, RJ D'Amato, AI Faden: Thyrotropin-releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. *Science* 213, 216 (1981).
26. Krieger DT: Brain peptides: what where and why. *Science* 222, 275 (1983).
27. Lefer AM, JJ Sollott, MJ Galvin: Beneficial actions of prostacyclin in traumatic shock. *Prostaglandins* 17, 761 (1979).
28. Lefer AM: Eicosanoids as mediators of ischemia and shock. *Fed. Proc.* 44, 275 (1985).
29. Moldawer LL, J Sobrado, GL Blackbur, BR Bistran: A rationale for administering leucocyte endogenous mediator to protein malnourished hospitalized patients *J. Theor. Biol.* 106, 119 (1984).
30. Niles AS, RP Forsyth, HE Williams, KL Melmon: Contribution of kinins to endotoxin shock in unanesthetized rhesus monkeys. *Circ. Res.* 22, 155 (1968).
31. Parrat JR: Neurohumoral agents and their release in shock In: *Handbook of Shock and Trauma* eds. Altura BM, AM Lefer, W Schumer vol I Basic Science New York Raven p. 311 (1983).
32. Schayer RW: Relationship of stress-induced histidine-decarboxylase activity in histamine synthesis to circulatory homeostasis and shock. *Science* 131, 226 (1960).
33. Sutherland EW, GA Robinson: The role of cyclic S'-5' AMP in responses to catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 18, 145 (1966).
34. Thal AP, EB Brown Jr, AS Hermreck, HH Bell: *Shock, A Physiological Basis for Treatment* Yearbook Medical Publisher INC USA p 35 (1972).
35. Weil MH, H Nishijima: Cardiac output in bacterial shock *Am. J. Med.* 64, 920 (1978).
36. Wiggers CJ: *Physiology of shock.* New York The Commonwealth Fund. (1950).