

Kritik Hastalık Stresine Bağlı Bağışıklık Sistemi Baskılanması

Immune Suppression Secondary to Critical Illness Stress

Dr. İbrahim KURT^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Yoğun Bakım BD,
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 19.04.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İbrahim KURT
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Yoğun Bakım BD, Aydın,
TÜRKİYE
ikurt@adu.edu.tr

ÖZET Yoğun bakımda yatan hastalarda bağışıklık sisteminin baskılandığı ve buna bağlı olarak mortalitenin arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir. Daha önce bağışıklık sistemi normal olmasına karşın travma, kanama, major cerrahi gibi nedenlerle yoğun bakımda yatan hastalarda bu sistemin baskılanması ile sepsis gelişme riski artmaktadır. Hücresel bağışıklık sisteminin yanı sıra salınan mediyatörlerde süreçte rol oynamaktadırlar. Bu derlemede kritik hastalık stresi nedeni ile bağışıklık sisteminde oluşan değişikliklerin nedenleri ile bunların morbidite, mortalite ve tedaviye etkileri incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklık baskılanması, infeksiyon, cerrahi, yoğun bakım, kritik hastalık, sepsis

ABSTRACT There are several studies demonstrating that immune system is suppressed and related mortality is increased in intensive care units. Although immune system is previously normal, intensive care patients with trauma, hemorrhage, major surgery, sepsis risk increases with suppression of this system. Released mediators also play a role in this process as well as cellular immune system. In this review, the causes of changes in immune system secondary to critical illness stress and their effects on morbidity, mortality, and treatment are investigated.

Key Words: Immunosuppression, infection, surgery, intensive care unit, critically ill, sepsis

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(2):127-35

Bağışıklık sistemi insan vücudunun varoluşunu sürdürmek için çalışan bir sistemdir. Ancak bu sistem çeşitli nedenlerle baskılanabilmektedir. Yoğun bakıma yatan hastaların bir bölümü bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardan oluşurken, başka nedenlerle yoğun bakımda yatan hastalarda da bağışıklık sistemi etkilenebilmektedir. Deneysel çalışmalarda sıklıkla araştırılmasına karşın, günlük uygulamalarda bağışıklık sistemi yeteri kadar incelenememektedir. Bunda yeterli ve uygun izlem araçlarının olmaması, bilgi eksikliği ve tedavi yöntemlerinin tartışmalı oluşu rol oynamaktadır. Bu derlemede yoğun bakımda yatmanın neden olduğu bağışıklık yetmezliği gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

SAĞLIKLI KİŞİDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ¹

Bağışıklık sistemi hücresel ve eriyebilen bileşenlerden oluşmaktadır. Bir mikroorganizma vücuda girdiğinde öncelikle serumsidal aktivite denilen serum

veya plazmada eriyen maddelerle yok edilmeye çalışılır. Bu endojen antimikrobiyal polipeptidlerle sağlanır. Defensinler, laktoferrin ve bakterisidal geçirgenlik artırıcı faktör (BPI) bu polipeptidleri oluşturur. Serumsidal aktivitenin ana düzenleyicisi kompleman sistemidir. İnfeksiyonun ilk 12 saatinde, mikroorganizmanın yüzeyindeki mannoz kalıntılarına bağlanan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) dolaşma salınır ve kompleman, öldürücü sistemi aktive eder. Oniki saatten sonra antikorlar ve C-reaktif protein (CRP) kompleman ilişkili mikrobiyosidal aktivitenin düzenleyicisi olarak rol alırlar.

Hüresel bağışıklık yanıt ise daha sonra ortaya çıkan iki fazdan oluşur. Birinci fazda 24-72 saat baskın olan doğuştan gelen bağışıklık sistem rol alır. MBL yolağına benzer şekilde, bu hücreler insan veya ökaryot hücrelerinde bulunmayan mikroorganizma duvarındaki glikoproteinleri tanırlar. Birinci fazda, polimorfonükleer lökositler (PMN) monosit/makrofajlar ve makrofaj/dendritik hücreler rol alırlar. Bu hücreler oksijen radikalleri ve tümör nekroz faktör (TNF) yapımı ile (TNF'yi yalnız makrofaj/dendritik hücreler yapar) mikroorganizmaları doğrudan öldürürler. Bakteri öldüğünde, ona yapışan PMN deaktive olur ve programlı hücre ölümü olan apoptoza gider. Buna yanıt olarak makrofaj/ dendritik hücreler TNF salgılar. Bu olaylar yalnızca başlangıç görevlerini oluşturur. Bu hücreler daha sonra ölen mikrobun antijenik peptidlerini işler ve yüzeylerinde human lökosit antijen (HLA)- DR antijeni oluştururlar. Dolaşımdaki T-lenfositleri bu antijeni tanımlar ve saldırınının 24-72. saatlerinde adaptif bağışıklık yanıtı başlatırlar. Bu aşamadan sonra Th-1 ve Th-2 yanıtı olarak adlandırılan birbiri ile dengeli olarak ilerleyen ve adaptif bağışıklık yanıtın farklı iki yolu ortaya çıkar. Th-1 yanıtı interferon (IF)- γ ve interlökin (IL)-2 üzerinden yürür. Bu işlem etkili bir öldürme olayını oluşturur. Viral infeksiyon varlığında CD-8 sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü (Natural Killer: NK) hücreler oluşturulur ve hücre aracılıklı öldürme aktifleşir. Bakteriyel infeksiyon varlığında makrofajlar daha fazla PMN lökosit çağırır ve IL-8 sekresyonu ile TNF- α ve nitrik oksit (NO)/oksijen radikallerinin yapımını artırarak öldürme işini yapar. Mantar infeksiyonlarında ise sitotoksik T

hücreleri, NK hücreleri ve makrofajlar fungisidal aktiviteden sorumlu olurlar.

Th-2 yanıtı ise IL-4, IL-6 ve IL-10 salınımı yapar ve parazitik infestasyonlarda rol oynar. Bu işlem sırasında Th-1 yanıtı azalır ve plazma hücrelerinden B lenfositleri yapılır. Th-1 ve Th-2 yanıtları dengede iken, bu B hücreleri antikor yapımında görev alır. Böylece antikor bağımlı, kompleman aracılıklı öldürme işi ve bakterinin opsonizasyonu sağlanır. Dalaktaki retikuloendotelial sistem (makrofaj/dendritik hücreler) tarafından bakterinin daha etkili fagositozu ile sonuçlanır. Eğer Th-2 yanıtı baskın olursa, antikor yapımına karşın makrofaj ve dendritik hücreler mikropları öldüremez, yalnızca antikor ile kaplanmış olur. Sağlıklı bir bağışıklık fonksiyonu için Th-1-Th-2 yanıtları arasındaki denge önemlidir.

YOĞUN BAKIMDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Bağışıklık sistemi, yoğun bakıma yatan hastalarda yatıştan çıkışa kadar yapılan veya yapılmayan her türlü işlemde, tedavinin her aşamasında etkilenebilmektedir. Yatış nedeninin yanında hastanın genetik yapısı, psikolojik durumu, uyku düzeni değişiklikleri, cinsiyeti ve yapılan tedavileri gibi değişik faktörler bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerini etkileyebilmektedir. Bu faktörlerin etkileri ana başlıklar altında toplanmaya çalışılmıştır. Ancak bazı faktörlerin iç içe geçmesi ile bazı durumlar olması gerekenden farklı bir yerde incelenebilmiş, ayrıca ana faktörlerin dışındaki bazı faktörler derlemeye eklenememiştir.

GENETİK

Kritik hastalık veya yaralanmaya hastanın verdiği yanıtlar genetik yapıyla doğrudan ilintilidir. Sepsis şokun başlama aşamasında yalnız solubl ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi rol almaktadır. Bu ilk yanıtın neredeyse tamamı genetik olarak belirlenmiş durumdadır. Yoğun bakımda yatan hastaların mRNA incelemelerinin yapıldığı genomewide çalışmaları sürdürülmektedir. 14500 genden sağkallıla ilişkilendirilmiş 19'u doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile bağlantılı [sitokin, kemokin reseptörleri, Toll-like reseptör (TLR) yolağı efektörleri] bulunmuştur.²

Febril hastalarda IL- 10'un TNF- α konsantrasyonuna oranı artınca mortalite yükselir.³ TNF'nin dolaşıma salınımından sorumlu TNF lokuslarının genomik polimorfizm gösterdiği saptanmıştır. TNF yanıtı abartılmış hastalarda polimorfizm saptanmış ve mortalite yüksek bulunmuştur. Yende ve ark.⁴ derlemelerinde bu olaydan TNF geninde -308 guanin'in adenin'e değişmesinin sorumlu olduğunu belirtmiş, +250 bölgesinde guanin adenin değişikliğinde ise TNF salınımı ve sepsis riskinin arttığını ancak ventilatöre bağlı kalma süresinin diğer gruptan daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.

Toplumun %1'inden fazlasında farklı gen bulunması olarak tanımlanabilen genetik polimorfizmde; a) herhangi bir uyarıya artmış sistemik inflamatuvar yanıt verilir, veya b) inflamasyonun lokalize edilmesi inhibe olur.⁵ Böylelikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)/sepsis gelişir. Kompleman sisteminin aktifleşmesinde rol alan antikor-bağımsız MBL yolağı mikroorganizmanın opsonizasyonunu sağlayan C3b fragmanları üzerinden çalışır. MBL, mikroorganizmaların fagositozu için opsonizasyonu ve nötrofil, monosit ve makrofajlarca öldürülmesini sağlamanın yanı sıra fagositoz ve öldürme işlemi boyunca makrofajlardan sitokin salınımını azaltır. MBL polimorfizmi toplumun üçte birinde görülür. Bunlarda MBL geni ya azalmış (heterozigot) ya da hiç yoktur (homozigot). Fidler ve ark.,⁶ MBL eksikliği olan çocuklarda sepsis riskinin arttığını göstermişlerdir. Yoğun bakımda 12 saati aşmış çoklu organ yetmezliği olan 100 hastadan 42'sinde MBL aleli (MBL- 2 exon polimorfizmi) saptanmış ve bunlarda sepsis gelişme riskinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

MAJOR CERRAHİ

Cerrahi hastalarda, organ yetmezliği ölüme yol açar. Çoğu olguda çoklu organ yetmezliği (MOD) enfeksiyonla ortaya çıkar. Ancak mikroorganizma ile MOD arasında korelasyon saptanamamaktadır. Bu nedenle hücresel bağışıklık sisteminin felç olması ve aşırı inflamatuvar yanıt birlikteliği, major cerrahi sonrasında gelişen sepsisin nedeni olarak görülmektedir. Konuyu araştırmak için yapılan deneysel çalışmaların oldukça kesin sonuç veremelerine karşın insan çalışmalarında durum bu kadar

net değildir. İnsanlarda cerrahiye bağlı olarak polimikrobiyal sepsis ve enfeksiyona yatkınlık olabileceği gösterilmiştir. Cerrahi sonrası bağışıklık baskılanmasının tedavisi ile enfeksiyon riski azaltılmakta ve cerrahi yoğun bakım hastalarında sağkalım artmaktadır.⁷

CERRAHİ SONRASI MAKROFAJ FONKSİYONLARI

Çalışmalar cerrahi sonrası bakteri veya endotoksin uyarısına monosit aktivasyonunun olmadığını göstermektedir. Monosit felci travma sonrası 3-5 gün sürmekte ve sepsis riski oluşmaktadır. Diğer çalışmalar endotoksinle uyarılmış periferik kan monositlerinin cerrahinin her döneminde IL- 1 β ve IL-10 salgılanmasının arttığını göstermektedir. Ek olarak proinflamatuvar CD14+ CD16+ monositler, APACHE II düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda artmaktadır.⁷

UYKU

Friese'nin⁸ kritik hastalarda uyku konulu derlemesinde uykusuzluk ve uykunun bölünmesinin mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir. Hayvan çalışmalarında LPS verilenlerde REM uykusunun azaldığı, NREM uykunun arttığı bulunmuştur. Uykusuzluğun yoğun bakım şartlarında kaşeksi ve fırsatçı veya nozokomiyal enfeksiyonları artırarak sepsise neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca uyku bozukluğunun hormon salınımı bozarak termoregülasyon sistemini de bozduğu, antioksidan aktiviteyi (katalaz ve glutatyon) azalttığı, dalak ağırlığını azalttığı, lökosit ve lenfosit sayısında değişiklik yaptığı ve antikor yapımında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda uykusuzluğun TNF- α , IL-1 ve IL-6 artışına neden olduğu izlenmiştir. Uykusuzluğun ayrıca metabolik hızı artırdığı, PMN/ lenfosit sayısını azalttığı, NK hücre ve PMN fonksiyonlarını bozduğu ve antijen spesifik savunma sisteminde bozulmaya neden olduğu da bilinmektedir. İnsanlarda yoğun bakımda uyku ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel çalışmalar oldukça kısıtlıdır. LPS verilen kişilerde uykunun bozulduğu, yavaş dalga uykunun arttığı ve REM süresinin azaldığı bulunmuştur. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmalar bu konuda yeterli veri sağlayama-

maktadır. Yoğun bakımdaki hastalarda sirkadiyen ritim ve uyku ilişkisi incelendiğinde melatonin düzeyinin azaldığı saptanmıştır.⁹ KOAH'lı hastalarda melatonin verilerek uyku düzeni sağlanabilmiştir.

Parthasarathy ve Tobinin¹⁰ yoğun bakımda uykuyu ele aldıkları derlemelerinde uykunun bölünmesinin negatif azot dengesine ve artmış enerji tüketimine yol açtığı bildirilmektedir. Uyku bölünmesinin azot atılmasının ortalama % 7 artırdığı, bazen %20'lere ulaştığı bildirilmektedir. Ancak sağlıklı gönüllülerde yapılan bu çalışmanın yoğun bakıma yansması ve bunun bağışıklık sistemi üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

PSİKOLOJİK STRES

Psikolojik stresin yara iyileştirmesini geciktirdiği, infeksiyon hastalıklarının süresi ve ciddiyetini artırdığı, latent virüslerin reaktif olmasını sağladığı ve tümör oluşum ve gelişiminde kofaktör olarak rol oynadığı bilinmektedir. Kronik stres/depresyon IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin periferik yapımını artırmaktadır. IL-6 yüksekliği ise kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, akıl sağlığı bozuklukları ve bazı kanserlerde belirgin risk oluşturmaktadır.¹¹

ÖLÜM KORKUSU VE SAVAŞ

Lauc ve ark.nın,¹² Sırbistan ile yapılan savaş sırasında Hırvat esirlerde ve askerlerde yaptıkları çalışmada toplama kamplarında özellikle serbest bırakılma ve yoğun çarpışma sırasında stresin (önceleri GP57 olarak bilinen insan serum glikoproteini) artışı saptamışlardır. Ancak doğal öldürücü (NK) hücrelerde kronik stres altında azalma beklenmesine karşın bu çalışmada savaşan askerlerde NK hücrelerde artış belirlenmiştir. Çalışmacılar bunu savaşı kazanma olasılığına bağlayarak bağışıklık baskılanmasını ortadan kaldıran bir faktör olarak yorumlamışlardır.

CİNSİYET

Uzun zamandır yoğun bakım gerektiren hastalarda cinsiyet ile ilgili çalışmalar yapılmasına karşın erkek kemirgenlerde artmış sepsis morbiditesi dışında belirgin bir fark saptanamamıştır. Son zamanlarda cinsiyet ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda

dişi kemirgenlerde çekal ligasyon ve delme işlemini takiben gelişen sepsiste menstruel siklusun önemli olduğu saptanmıştır. Dişilerde pro-östrus döneminde dalak ve periton makrofajlarından IL-1 ve IL-6 salınımı ile dalak hücrelerinden IL-2 ve IL-3 salınımının arttığı, erkek kemirgenlerde ise makrofaj ve dalak hücresi fonksiyonlarının deprese olduğu saptanmıştır.^{3,7} Pro- östrus dişilerde kanamayı takiben yüksek plazma östrodiol düzeyleri ve /veya yüksek plazma prolaktin düzeyleri bulunması ile mortalitenin azaldığı saptanmıştır. Östrodiol verilen veya kastre edilen erkek kemirgenlerde de sağkalım artmıştır. Ancak östrodiol preparatlarının tromboemboli riskini artırması nedeniyle bu uygulama günlük pratikte kullanılamamaktadır.

Dehidroepiandesteron adı verilen steroid hormon uygulaması ile cerrahi hastalarda bağışıklık sistemi baskılanması ortadan kaldırılabilir. Ayrıca bir androjen reseptör blokörü olan flutamid ile yapılan çalışmalarda sepsis mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir.⁷

HORMONLAR

Bağışıklık sistemi ile santral sinir sistemi arasındaki ilişkide düzenleyici rolü Hipotalomo-hipofizo-adrenal sistem oynamaktadır. Kortikotropin serbestleştirici hormon/ adrenokortikotropik hormon (CRH/ ACTH) aksı aracılığı ile stres altında böbrek üstü bezden kortikosteroid salınımı artmaktadır. CRH/ ACTH ve kortizol hormonları kardiyovasküler stabiliteyi sağlamakta ve inflamasyonu azaltmaktadırlar. Diğer taraftan ise lenfosit apoptozunu indüklemekte ve edinsel bağışıklık sistemini bozmaktadırlar. Prolaktin ise Bcl₂ aracılığı ile ACTH'ın lenfosit apoptoz etkisini ortadan kaldırmaktadır.^{1,7,13}

Son zamanlarda sempatik sistem ile vagal sistem arasındaki ilişkinin bağışıklık sistemini kontrol ettiği düşünülmektedir. Yüksek katekolamin düzeylerinin de lenfosit apoptozunu indüklediği ileri sürülmektedir.¹³

İLAÇLAR

Nozokomial sepsis ve çoklu organ yetmezliğinden ölenlerde uzamış lenfopeni (Lenfosit sayısı < 1000 > 7 gün) ve lenfoid organ bozukluğu saptanmıştır. Bu hastalarda yapılan otopsilerde lenf bezleri ve dalak

B hücrelerinde, timus T hücreleri ve dalak dendritik hücrelerinde apoptoz nedenli fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.¹ Bu hastalardaki lenfosit fonksiyon bozukluğuna eşlik eden klinik faktörler ise deksametazon gibi steroid kullanımı, çinko, glutamin ve/veya selenyum eksikliği ve hipoprolaktinemi olarak bulunmuştur. Hipoprolaktinemi kritik hastalığın kendisinden olabileceği gibi sıklıkla iyatrojenik olarak görülür. Dopamin infüzyonu DA₂ reseptörlerini uyarırken hipofizden prolaktin salınımını inhibe eder. Siklosporin A, prolaktin reseptör antagonistidir. Chaudry ve ark. gözlemsel çalışmalarında prolaktin veya metoklopramid (DA₂ reseptör antagonisti etki ile prolaktin salınımını artırır) kullanımının hemorajik şokta lenfosit apoptozunun indüklenmesini engellediğini göstermişlerdir.¹⁴ Haloperidol (DA₂ reseptör antagonisti) ile yapılan çalışmalarda yoğun bakım mortalitesinde azalma saptanmıştır.¹

Deksametazon yerine prednizon veya metil prednizon kullanımı nozokomiyal sepsisi azaltarak mortaliteyi düşürür. Dopamin yerine noradrenalin kullanılmasının sepsis mortalitesini azalttığı bilinmektedir.

Uzamış narkotik kullanımı PMN lökosit fonksiyonlarında azalma ve monosit deaktivasyonunda artışa neden olur. Düşük doz naloksan kullanımının opioid toleransını ve opioidlerin bağışıklık sistemini baskılamasını azalttığı bildirilmektedir.¹

BESLENME

Son 20 yıldır beslenmenin destekleyici unsurlarından biri olmak yerine tedavinin ana parçalarından biri olduğu görüşü egemen olmuştur. Özellikle ar-

jinin, glutamin, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (Omega 3 FFA; PUFA), nükleotidler ve bazı peptidlerin inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki roller geniş araştırmalar konu olmuştur. Bağışıklık düzenleyici formüllü (IMF) ürünlerle ilgili meta analizler bu ürünlerin kullanımının düşük enfeksiyon oranı, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalma süresinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir.^{15,16} Ancak bu ürünlere tek tek bakıldığında durum bu kadar net görülmemektedir. Glutaminin yoğun bakımdaki hastalarda yararlı olduğu genel kabul görmektedir. Nitrik oksit (NO) öncülü olan arjinin için farklı görüşler olmakla birlikte zararlı olma potansiyeli yüzünden kullanımı kısıtlanmaktadır. Omega 3-6 FFA için bağışıklık düzenlemede rolü olduğu düşünülmeye karşın henüz yeterli veri yoktur.¹⁶

Glutaminin yanında eser elementlerden çinko ve selenyum lenfosit apoptozunun kontrolü için şarttır. Ancak sıklıkla yoğun bakımdaki hasta beslenmesinde (enteral veya parenteral olmasına bakılmaksızın) bu elementler yeteri kadar verilmemektedir.¹

Hiperglisemi doğuştan ve edinsel bağışıklığı azaltabilir. van den Berghe'nin¹⁷ tartışmalı çalışmasında, cerrahi yoğun bakımda sıkı kan şekeri takibinde mortalitenin düşük olmasının nedeni bağışıklık sisteminin korunması olabilir.

Beslenme ürünlerinin elektif cerrahi ve kritik hastalıklarda kullanımı Tablo 1'de görülmektedir.

SIVILAR

Travmatik yaralanma ve kanamaya vücut erken dönemde doğuştan gelen bağışıklık aktivitenin aşırı

TABLO 1: Beslenme ürünlerinin elektif cerrahi ve kritik hastalıklarda kullanımı.

Ürün	Kritik hastalık					
	Elektif cerrahi	Genel	Septik	Travma	Yanık	Akut akciğer hasarı
Glutamin	Faydalı olabilir	PN faydalı Uygulanmalı	...	EN Faydalı olabilir: Önerilir	EN Faydalı olabilir: Önerilir	...
Arjinin	Faydalı	Faydasız	Zararlı (?)	(Faydalı olabilir)	Faydalı değil	Faydalı değil
Omega 3 FFA	Uygulanmalı
Anti-oksidanlar	...	Önerilir

PN: Parenteral beslenme, EN: enteral beslenme

Canadian Clinical Practice Guidelines JPEN 2003; 27: 355.¹⁶

uyarılması ile inflammatuar yanıtın orantısız yüksekliği ile yanıt verir. Normalde uygun yanıtlar vücut bütünlüğünü korumaya yardım ederken, aşırı yanıtlar vücudun kendisine zarar vermesine yol açar. Kanamada yapılan tedavi sıvı ve kan vermektir. Sıvılar ilk tedaviyi oluşturur. Ancak izotonik sıvılar bağışıklık fonksiyon bozukluğunu artırırılar.¹⁸ Deneysel hayvan çalışmalarında hipertonic solüsyonların nötrofil aktivasyonunu/adhrensini azalttığı, lenfosit proliferasyonunu artırdığı, pro-inflamasyonu azaltıp, anti-inflamatuar sitokin yapımını uyardığı ve hormon salınımını baskıladığı gösterilmiştir.^{18,19}

Rizoli ve ark.¹⁹ künt travma sonrası hipotansif (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) kanamalı hastalara tek doz 250 mL hipertonic salin dekstran (HSD; %7,5 NaCl, %6 Dekstran 70) veya %0.9 NaCl solüsyonu vermişlerdir. Sonuç olarak HSD'in sağ kalım ve hastanede kalış sürelerine etkisi olmadığı, ancak bağışıklık parametrelerde pro-inflamatuar mediatörleri azaltıp, anti-inflamatuar aktiviteyi düzenlediğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmanın çok küçük bir grupta yapıldığı göz ardı edilmemelidir.

VENTİLATÖR TEDAVİSİ

Mekanik ventilasyonun neden olduğu volütravma mekanik strese neden olur. Th2 hâkimiyetine yol açan bu durum uzamış monosit deaktivasyonuna, bağışıklık sistemi felcine ve ARDS uzamasına neden olur. Sağlıklı çocuklarda elektif cerrahi sırasında 12 mL/kg gibi yüksek tidal volüm uygulamasının dolaşımdaki IL-6 ve IL-10 düzeylerinde artmaya, TNF- α 'nın monositlerden yapımının baskılanmasına yol açtığı bildirilmektedir. Tidal vlüm 6 mL/kg' düşürülünce bu değişikliklere rastlanmamıştır. ARDS'li erişkinlerde yüksek tidal volümün benzer etki yaptığı gösterilmiştir.¹ Düşük tidal volüm kullanılarak mortalitede azalma sağlanabilir.

İZLEM (MONİTORİZASYON)

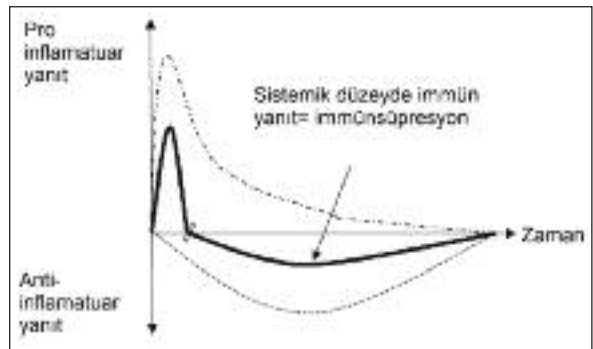
Yoğun bakımda yatan hastalarda erken hedefe yönelik tedavilerin başlayabilmesi için uygun izlem yöntemlerinin kullanılması şarttır. Septik şokun erken döneminde inflammatuar mediyatörlerin aşırı salınımı, organ disfonksiyonu ve hipoperfüzyonla sonuçlanır. Eş zamanlı olarak vücut inflamasyonun

etkilerini önlemek için kompensasyon mekanizmaları geliştirir ve anti- infeksiyöz yanıtı azaltır (Şekil 1). Bu negatif feed back mekanizması başlangıçtaki birkaç saat boyunca koruyucu etki gösterse de uzaması ile olumsuz etki yapar. Bu da erken ve agresif tedavi yapılmadığı takdirde bağışıklık sisteminin baskılanması nedeni ile hastaların kaybedilmesine yol açar.²

Ölen sepsis hastalarının %80'den fazlasının bağışıklık sisteminin baskılanma belirtileri gösterdiği saptanmıştır.

Sepsisteki 14500 genden 19'u kalıtsal bağışıklık sistemi yanıtıyla ilişkili olarak sağ kalımda rol oynar.

Hücrese düzeyde lökosit apoptozu, lenfosit anerjisi ve monosit fonksiyonlarının deaktivasyonu ana bulgudur. Hücrese fonksiyonlar açısından; monositlerde, lipopolisakkarid (LPS)'e karşı proinflamatuar sitokin salınımında azalma ve lenfositlerde antijenlere (Tüberkülin, tetanoz toksini) veya nonspesifik uyarılara (fito- hemaglutinin, konkanavalin A, anti- CD3, anti- CD28 antikorları) karşı proliferasyon yanıtında azalma en önemli iki göstergedir. Lenfosit anerjisi mortalite ve ikincil infeksiyonlarla doğrudan ilişkilidir. Ciddi durumlarda (sepsis, travma, yanık veya majör cerrahi) lenfosit proliferasyonunda azalma, periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-2 ve γ -interferon (IFN- γ) gibi sitokin yapımının azaldığı gösterilmiştir.⁷ Septik hastaların monositlerinde ayrıca TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-12 yapımının azaldığı, IL-1 (IL1 reseptör antagonist) ra ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokin yapımının değişmediği veya hafifçe arttığı gösterilmiştir. Bir diğer monosit disfonksiyonu göstergesi de monosit HLA-



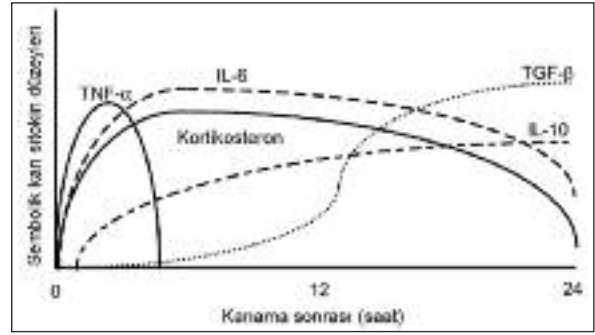
ŞEKİL 1: Septik şok sonrası pro ve anti-inflamatuar sistemik bağışıklık yanıtı basitleştirilmiş tanımı.²

DR (mHLA-DR) yapımının azalmasıdır. Sıklıkla kullanılmamasına karşın bu fonksiyonel testler oldukça basit ve prognostik değeri olabilecek testlerdir.²

Yoğun bakımdaki hastalarda bağışıklık sisteminin izlenmesinde dolaşımdaki mediyatörlerin kullanılması ise oldukça tartışmalı bir konudur. Yüzlerce mediyatörün değişik zamanlarda farklı düzeylerde bulunması bunların günlük uygulamada kullanılmalarını zorlaştırmaktadır. TNF- α , IL-6 ve IL-8 üzerinde en çok çalışılmış mediyatörlerdir.^{2,7} Hayvan çalışmaları ve insanda sepsis, travma ve ciddi kan kaybı ile TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde artma saptanmıştır. TNF- α artışı yaralanma sonrası yarım saatte başlayıp, en yüksek düzeyine yaralanmanın ikinci saatinde ulaşmakta ve 24 saat süreyle yüksek kalmaktadır. Plazma IL-6 düzeyleri ise daha geç yükselmekte fakat 24 saat boyunca yüksek olarak izlenmektedir. Bu sitokinler makrofaj fonksiyonlarını inhibe etmektedirler. Travma sonrası septik hastalarda TNF- α ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinler yüksek olarak saptanmaktadır. Anti-inflatuar sitokinlerden TGF- β (transforming growth factor) ise 24 saate kadar artmamakta, daha sonra yükselip 72 saate kadar yüksek kalmaktadır (Şekil 2).²

Son dönemlerde IL-10 düzeyindeki artış ile mortalite arasında ilişki saptanması oldukça önemli bir veri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca IL-10 ile HLA-DR azalması arasında da ilişki saptanması bu verinin günlük uygulamada kullanılabileceğini düşündürmektedir.²⁰ IL-10 tip 1 sitokin salgılayan T hücrelerini deaktive etmektedir.¹³ Deneysel çalışmalarda IL-10 blokajı ile mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir. Başlangıçta deneysel çalışmalarda mortaliteyi azalttığı düşünülen TGF- β blokajı,^{7,13} son zamanlarda IL-10 blokajının daha etkili olması nedeniyle önemini yitirmektedir.^{2,19}

Fare çalışmalarında sepsis boyunca dendritik hücrelerin (DC) disfonksiyonu ve apoptozunun gösterilmesi ve bunun mortalite ile ilişkisinin saptanması sağkalım açısından önemli bir izlem yöntemi olarak belirtilmektedir. Dendritik hücre fonksiyon bozukluğunun mortalitenin tek sorumlusu değil olayın başlatıcısı olduğu düşünülmektedir. Travma ve ya kan kaybı sonrasında tüm serum immünglobülinleri azalmaktadır (Angele).



ŞEKİL 2: ravma ve şok sonrası kan sitokin düzeyleri.²

TNF: tümör nekroz faktör, IL: interleükin, TGF: transforming growth factor.

von Dossow ve ark.nın²¹ cerrahi hastalarda hastane kökenli pnömoninin (HKP) septik şoka ilerlemesi sırasındaki dolaşımdaki immün parametreleri incelediği çalışmalarında TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 ve E- selektin yüksekliği olduğunu bildirmektedirler. IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10 istatistiksel olarak septik şoka gidişin öngörülmesinde faydalı olmaktadır. Bu çalışmada rutin laboratuvar incelemeleri ve APACHE II ile MOF skorlarının septik şoka gidiş öngörüsünde faydası olmadığı bildirilmiştir. de Lange ve Bontenin bu çalışma ile ilgili yorumunda ise HKP tanısının tam bildirilmediği ve kullanılan laboratuvar yöntemlerinin günlük uygulamaya uygun olmadığı, CRP gibi sık kullanılan testlerin karşılaştırmaya alınmamasının eksiklik olduğu bildirilmektedir.

Gomez ve ark.nın²² bağışıklık sistemi baskılanmış dahili yoğun bakım hastalarının izleminde çeşitli skalaları kullanmışlar ve mortalitenin yüksek APACHE II ile başvuru sırasındaki organ yetmezliğinin sayısı (number of organ failure at admission (NOFA)) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Póvoa ve ark.nın²³ nozokomiyal infeksiyonların erken tanısında CRP günlük izlemlerinin ısı ve lökosit sayısı izleminden daha duyarlı olduğu bildirilmektedir.

TEDAVİ

Bağışıklık sisteminin baskılanma sonucu ölüm gözlenmesi nedeniyle bağışıklık uyarıcı tedavilerin kullanılması gündeme gelmiştir.^{2,13} Bu tedaviler doğru hareketin (kalıtsal ve /veya edinsel bağışıklığı uyarmak, apoptozu baskılamak, değişen fonksiyonları düzenlemek) doğru zamanda (erken veya

geç) ve doğru hastada doğru şekilde (kişiyeye özel) yapılmasını gerektirir.²

Amerikan kanser derneği kemoterapi sonrası%40 oranında görülen nötropenik ateş nedeniyle hastalarda nötropeniyi önlemek için G-CSF (granülosit koloni-uyarıcı faktör) veya GM-CSF (granülosit/makrofaj koloni-uyarıcı faktör)'ü içeren büyüme faktörlerinin profilaktik kullanımını önermektedir.²⁴ Nötropenik sepsisli hastalarda da G-CSF veya GM-CSF kullanılabilir. Büyüme faktörlerine yanıtız hastalarda lökosit transfüzyonu düşünülebilir. Nötropenik ateş/sepsis tedavisinin diğer standart işlemleri kemoterapiyi kesmek ve nötropenik ateş için ampirik antibiyotik kullanmayı içerir. Eğer ateş 5 günden uzun sürerse anti-fungal eklenir.

Uzun süreli deksametazon kürleri alan kanser hastalarında sepsis ve sepsise bağlı ölüm oranı yüksektir. Steroid tedavisi prednizon, metilprednizon veya hidrokortizon ile değiştirildiğinde lenfosit apoptozu-ilişkili monosit deaktivasyonu ve bağışıklık sistemi felci önlenerek bu risk tamamen azaltılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlarda pansitopeni bulunur. Uzamış lenfopenide günlük antiviral, anti-protozoal ve anti-fungal profilaksisi kuraldır. Hipogammaglobulinemisi olan hastalarda intravenöz immunoglobülin (IVIg) önerilir. Akut solunum sıkıntısı olan (ARDS) kemik iliği nakli olan hastaların otopsiplerinde akciğerlerinde Th1 aktivitesinin hiç olmadığı gösterilmiştir.¹

Endotoksin nötralize edici yaklaşımlar inflamasyona bağlı bağışıklık baskılanmasını önlemekte yardımcı olur. Hayvan çalışmalarında steroid reseptörü veya β 2-adrenerjik reseptör blokörleri gibi stres mediyatörü antagonistleri bağışıklık sistemi baskılanmasını önlemekte başarılıdır. Ancak bunlar insanlarda ya etkili değildir, ya da etkileri çok kısa sürmektedir.¹³

Bağışıklık sistemi felci veya immün paralizi deyimi, viral, bakteriyel ve fungal patojenlerin ortadan kaldırılamadığı durumları tanımlar. Solid organ tümörlerinin tedavisi sırasında oluşan immünparalizi interferon tedavisi ile düzeltilebilmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımında dozun titre edilerek verilmesi ve deksameta-

zonun başka steroidlerle değiştirilmesi monosit fonksiyonlarının en az etkilenmesini sağlayabilir.

İnterferon γ ve GM-CSF tedavileri umut verici olsa da daha geniş klinik çalışmalar gereklidir (Monneret).

Plazmaferez, inhibitör faktörleri ortamdandan uzaklaştırdığı için bir diğer umut verici tedavi yöntemi olarak görülmektedir.¹³

Nozokomial sepsis riskini öngörmek ve geri çevirmek için dört iyatrojenik immün bozukluk önemlidir: 1) mutlak nötrofil sayısı < 500 hücre/mm³ olarak tanımlanan nötropeni; 2) monosit HLA DR expression <%30 veya < hücre başına 8000-12000 molekül veya LPS'e tüm kan TNF- α yanıtı < 200 pg/mL olarak tanımlanan monosit deaktivasyonu veya bağışıklık sistemi felci; 3) mutlak lenfosit sayısı< 1000 hücre/mm³ olarak tanımlanan lenfositopeni; 4) IgG düzeyi <500 mg/dL olarak tanımlanan hipogammaglobulinemi.

Bu grupta tedavi stratejileri a) ampirik ve profilaktik antibiyotikler, anti-viraller, anti-protozoaller ve antifungaller; b) bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin kesilmesi; c) G-CSF, GM-CSF ve IVIG uygulaması; ve d) immün toleransı indükleyen lenfosit apoptotik ajanlar yerine lenfositik ajan kullanmayı içerir.¹

Carcillo tarafından Nisan 2007'de başlatılmış olan CRISIS (The Critical Illness Stress-Induced Immune Suppression Prevention Trial) çalışmasında (kritik hastalığı olan çocuklarda günlük profilaktik metoklopramid, çinko, selenyum ve glutamin kullanımı ile nozokomial enfeksiyon ve sepsis sıklığında azalma hipotezi ile başlayan çift-kör, randomize, kontrollü çalışma) halen sürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının kritik hastalık stresine bağlı bağışıklık sistemi baskılanması hakkında daha ayrıntılı bilgiler vermesi beklenmektedir.

Bu yöntemler ışığında şu an için iyi ve kötü prognoz göstergeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

SONUÇ

Yoğun bakımlarda kritik hastalık stresine bağlı bağışıklık sistemi baskılanmasının oluşmasını engellemek ana ilke olmalıdır. Kritik hastalarda G-CSF ve Anti-LPS'in bu amaçla kullanımı şimdilik umut

vericidir. Baskılanma gelişen hastalarda IFN- γ , GM-CSF ve plazmaferez ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Gelecekteki çalışmaların; öngörü için genetik, izlem için HLA-DR, IL-10 ve IL-12 düzeyleri, tedavi için ise IFN- γ , GM-CSF ve plazmaferez ile ilgili olacağı tahmin edilebilir. Deneysel

çalışmalardan elde edilen sonuçların yatak başına uygulanabilmesi için çok merkezli Faz III çalışmalarının yapılması gereklidir. Bu çalışmaların sonuçları alınıncaya kadar bağışıklık sistemini baskıladığı kesinleşmiş yöntem/tedavi veya işlemlerden kaçınmak en az tedavi kadar önemlidir.

TABLO 2: Prognostik göstergeler.

Kötü prognosis	İyi prognosis
IL-10 artışı	Sistemik inflamasyonun önlenmesi:
TGF- β (transforming growth faktör) artışı	• G-CSF (granülosit koloni-uyarıcı faktör)
LPS	• Anti-LPS
Stres mediyatörleri	İmmün uyarı:
Apoptotik hücreler	• γ -interferon (IFN- γ)
Bağışıklık sistemi baskılanması	• GM-CSF (granülosit/ makrofaj koloni-uyarıcı faktör)
	• Plazmaferez

KAYNAKLAR

- Carcillo JA. Critical illness stress-induced immune suppression. In: Vincent JL, ed. Intensive Care Medicine Annual Update 2007. New York: Springer; 2007. p. 217-28.
- Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. Mol Med 2008;14(1-2):64-78.
- Chernow B. Variables affecting outcome in critically ill patients. Chest 1999;115(5 Suppl): 71S-76S.
- Yende S, Kammerer CM, Angus DC. Bench-to bedside review: Genetics and proteomics: deciphering gene association studies in critical illness. Crit Care 2006;10(4):227.
- Carcillo JA. Mannose-binding lectin deficiency provides a genetic basis for the use of SIRS/sepsis definitions in critically ill patients. Intensive Care Med 2004;30(7): 1263-5.
- Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. Intensive Care Med 2004;30(7):1438-45.
- Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. Crit Care 2002;6(4):298-305.
- Friese RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions. Crit Care Med 2008;36(3):697-705.
- Mundt G, Delle-Karh G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Markt W, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. Crit Care Med 2002;30(3):536-40.
- Parthasarathy S, Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. Intensive Care Med 2004; 30(2):197-206.
- Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. J Neuroimmune Pharmacol 2006;1(4):421-7.
- Lauc G, Dabelić, Dumić J, Flögel M. Stressin and natural killer cell activity in professional soldiers. Ann N Y Acad Sci 1998;851:526-30.
- Volk HD. Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. Crit Care 2002;6(4):279-81.
- Chaudry IH, Samy TS, Schwacha MG, Wang P, Rue LW 3rd, Bland KI. Endocrine targets in experimental shock. J Trauma 2003;54(5 Suppl):S118-25.
- Ali S, Roberts PR. Nutrients with immunomodulating effects: what role should they play in the intensive care unit? Curr Opin Anaesthesiol 2006;19(2):132-9.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003; 27(5):355-73.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345(19):1359-67.
- Oliveira RP, Velasco I, Soriano F, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. Crit Care 2002;6(5):418-23.
- Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Philips D, Tien H, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. Ann Surg 2006;243(1):47-57.
- Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. J Infect 2007;55(4):340-6.
- von Dossow V, Rotard K, Redlich U, Hein OV, Spies CD. Circulating immune parameters predicting the progression from hospital-acquired pneumonia to septic shock in surgical patients. Crit Care 2005;9(6):R662-9.
- Gomez-Grande MI, Sinclair-Avila J, Ortega-Carnicer J, Ambros-Checa A, Ros-Izquierdo J, Martin-Vivas A. Mortality prognostic factors in immunosuppressed patients admitted in intensive care unit. Chest 2007;132(4):552S
- Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. Crit Care 2006;10(2):R63.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006;24(19): 3187-205.