

Septik Şok Tedavisinde Yeni Görüşler

Uzm.Dr.Müfide Nuran AKÇAY*
Prof.Dr. Tahsin DEMİRTAŞ**
Yard.Doç.Dr.Güngör AKÇAY***

Ağır sepsis ve sekeli septik şok, gittikçe artan bir insidansla başta cerrahi klinikler ve yoğun bakım üniterleri olmak üzere hospitalize olan bütün hastaları tehdit etmektedir (1-4). Tüm çabalara rağmen septik şokun mortalitesi %40-60 oranından aşağıya düşülememektedir (1-6). Sepsis ve sepsisle ilgili hastalıklar Tablo 1'de tanımlanmıştır (2,7).

En sıklıkla gram negatif mikroorganizmalar sepsise yol açmasına rağmen, gram pozitif mikroorganizmalar hatta virüsler, mantarlar, parazitler ve riketsiyalar gibi enfeksiyona neden olabilecek diğer bütün ajanlar da sepsis gelişiminde rol oynayabilirler (1,2,8).

Günümüzde septik şokta mortaliteyi azaltan en etkili yolun tanının zamanında konulması ve septik şoka neden olan enfeksiyonun tedavisinin olduğu kabul edilmektedir. Cerrahi hastalarında sepsise neden olan kaynak tespit edildiğinde bu kaynağı ortadan kaldırmak için derhal cerrahi debrütman veya drenaj yapılması ve uygun antibiyotik başlanması gereklidir. Bunun yanısıra, destek tedavisi olarak sıvı ve elektrolit replasmanı, vazodilatör ilaçların kullanımı ve gerektiğinde mekanik ventilasyon yapılabilir (2,9,10).

Septik şokun klasik tedavisinde önemli bir yere sahip olan kortikosteroidlerin farmakolojik dozlarda kullanımı tartışmalıdır. Steroidlerin bu durumlarda faydalı olduğuna dair direkt bir bulgu yoktur (11,12). Yüksek dozlarda steroidlerin kalp üzerine orta derecede inotropik etki sağladığı ve hafif derecede periferik vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir. Bu yararlı etkiler elde edilmesine rağmen, benzer etkileri gösteren ve yan etkisi daha az olan, daha güçlü ilaçlar mevcuttur (11,12). Geçmişte yayınlanan raporlar, farmakolojik dozdaki steroidlerin septik şokta sürveyi artırdıklarını belirtmiştir. Ancak son raporlar steroidlerin sürvey üzerinde etkili olmadığını belirtmiştir (1). Ayrıca septik şokta renal yetmezliği olan hastalarda steroidlerin mortaliteyi artırdığı

ve adult respiratory distress sendromunun gelişmesini önleyemediği konusunda da yayınlar mevcuttur (1,12). Böylece yazarların büyük bir çoğunluğu septik şok tedavisinde steroidlere yer vermemektedir (1,12,13). Ancak kendi klinik tecrübemiz septik şokta yüksek doz kortikosteroid kullanmanın prognozu olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Septik şokta sıklıkla kullandığımız kortikosteroid dexamethasone'dur. 4,5-6 mg/kg'lık dozu intravenöz yoldan verilir. Düzelleme olmadığı takdirde 20 dakikalık aralarla iki kez tekrarlanır.

Septik şokta mortaliteyi azaltmak için her geçen gün tedaviye yeni görüşler eklenmektedir (Tablo 2) (2). Bu görüşlerden birisi opiat antagonist! olan "naloxone" kullanılmasıdır. Çünkü son zamanlarda sepsis sırasında güçlü vazodilatör etkiye sahip endojen bir opiat olan endorfinlerin salgılandığı tespit edilmiştir. Naloxone'in etkisi tam olarak bilinmemekle beraber c-AMP'yi artırarak hücrel düzeyde etki ettiği ileri sürülmektedir. Ancak yapılan denemeler septik şoku tam olarak düzeltebildiğim gösterememiştir (1). Naloxone intravenöz yoldan injekte edildiğinde etkisi 2 dakika içinde başlar; cilt altına veya adale içine injekte edildiğinde etkisi biraz daha geç başlar. Vücutta çabuk metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 dakika kadardır. Septik şokta intravenöz yolla 0,4 mg dozunda başlanır. Cevap alınamazsa her 2 ile 3 dakikada bir aynı dozda tekrarlanabilir (1).

Tedavide diğer bir görüş septik şokun mediatörlerine karşı inhibitor ajanların kullanılmasıdır. Eicosonoidler septik şokun önemli mediatörüdürler. Lökotrien, prostaglandin ve arasıdonik asidin tromboxane derivate-leri enfeksiyona karşı sistemik cevapta rol oynarlar. Prostaglandin E2 ve prostaglandin 12 adenylate cyclase enzimini aktive ederek vazodilatasyon yaparlar. Prostaglandin, trombosit aktive edici faktör (PAF), lökotrien ve tromboxane inhibitörlerinin deneysel septik şokta sürveyi artırdığı gösterilmiştir (1-3,14-16).

* Erzurum Numune Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi,
** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Servisi,
*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Servisi, ERZURUM

Gram negatif mikroorganizmaların dış membranının bir lipopolisakarit komponenti olan endotoksin septik şokta önemli bir mediatördür. Endotoksin kompleman sistemini, koagülasyon olayını, kinin sistemini ve plazma fosfolipazlarını aktive eder. Ayrıca monositlerj aktive ederek tümör nekroz edici faktör (TNFa), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve trombosit aktive edici faktör (PAF)'ün salgılanmasını stimüle eder. TNFa bir polipeptid hormondur (1,2,17-25). TNFa'nın özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir (2,20-22,25):

Septik şokta TNFa seviyeleri yüksek bulunmuştur. Deneysel olarak endotoksin verildikten 30 dakika sonra kanda TNFa konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. Hastalara TNFa antikorları verildiğinde septik şokun düzeldiği gösterilmiştir (2,20-22,25). Exley ve ark (26), ağır septik şoklu 14 hastaya insan TNFa ile kombine edilmiş IgG monoklonal antikorunu vermiş ve tansiyonda önemli ölçüde düzelme kaydetmişlerdir. TNFa antikorları hem gram (-), hem de gram (+) sepsiste yararlı olmuştur. Bazı durumlar başarısını engellemektedir (2,27-29). TNFa antikorlarının başarısız olduğu haller Tablo 4'de belirtilmiştir.

interlökin-1, TNFa ile aynı özelliklere sahip bir polipeptid hormondur. TNFa'dan farklı olarak istirahatteki T hücrelerini aktive eder, B hücre proliferasyonunu sağlar, adrenokortikotrofik hormon salgılanmasını artırır, dokuların TNFa'ya karşı duyarlılığını artırır (1,2,16-19,21,23,30). IL-1 ve TNFa sinerjik etki gösterirler. IL-1 endotoksin salınımından 3-4 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saat yüksek kalır. IL-1'in α ve β formu vardır. Sepsiste β formu yükselir. Her 2 form etkilerini reseptör düzeyinde gösterir. Bu reseptörler plazma membran glukoproteinleri olan bir ajan tarafından tutulduğunda IL-1'in etkisi inhibisyona uğrar (1,2,16-19,23,29,31). En azından bir IL-1 reseptör antagonisti oluşur. Bu protein tabiatında olup IL-1 ra olarak adlandırılır. IL-1 ra, IL-1'in aktivitesini bloke eder

Tablo 1. Sepsis ve sepsisle ilgili hastalıklar

| Terim | Tanım |
|------------------------------|---|
| Sepsis | Enfeksiyon + enfeksiyona sistemik cevap (taşipne, taşikardi, hipertermi, hipotermi gibi) |
| Sepsis sendromu | Sepsis + aşağıdakilerden en az biri ile beraber organ perfüzyonunun değişmesi: hipoksi, laktatin artması, oligüri, mental durumun değişmesi |
| Septik şok | Sepsis sendromu + hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya ortalama arteriyel kan basıncındaki düşüş > 40 mmHg) |
| Tedaviye dirençli septik şok | 1 saatten fazla süren ve IV sıvı tedavisine veya farmakolojik tedaviye cevap vermeyen septik şok |

Tablo 2. Sepsis için yeni tedaviler

1. Monoklonal antikorlar
 - a. Endotoksine karşı
 - b. Ekzotoksine karşı
 - c. TNFa'ya karşı
 - d. IL-1'e karşı
 - e. Phospholipase A2'ye karşı
 - f. Kompleman fragman C5a'ya karşı
 - g. Adezyon moleküllerine karşı
 - h. Kontakt faktörlere karşı
2. Reseptör antagonistleri
 - a. TNFa'ya karşı
 - b. IL-1'e karşı
 - c. Trombosit aktive edici faktör (PAF)'e karşı
 - d. Tromboxane A2'ye karşı
 - e. Bradikinin'e karşı
3. Prostaglandinler
 - a. Prostaglandin E2
 - b. Prostaglandin I2
4. Diğer inflamasyon inhibitörleri
 - a. C1 inhibitörü
 - b. MX-1 (bir C5 blokeri)
 - c. Araşidonik asit inhibitörleri
 - Cyclooxygenase yolu (Ibuprofen)
 - Tromboxane synthetase yolu (imidazole)
 - Lipoxygenase yolu (diethylcarbazine)
 - Spesifik lökotrien inhibitörleri
 - d. Nötrofil inhibitörleri
 - Pentoxifylline
 - Adenosine
 - Dapsone
 - Antioksidanlar
 - Ağır mental bağlayanlar
 - Oksijen radikal tüketicileri
 - Proteaz inhibitörleri
5. Koagülasyon modülatörleri
 - a. Antitrombin 3
 - b. Protein C
 - c. Hirudin
 - d. α 1-antitripsin
 - e. Aprotinin
 - f. Plazminojen aktivatörleri
6. Diğer
 - a. Gut dekontaminasyonu
 - b. Antihistaminler
 - c. Naloxone
 - d. Thyroid releasing hormone
 - e. Glukagon
 - f. Sürfaktan
 - g. Extrakorporeal membran oksijenasyonu
 - h. Kalsiyum kanal blokerleri
 - i. Büyüme faktörleri
 - j. Büyüme hormonu

(2,19,21,23). IL-1 ra'nın özellikleri Tablo 5'de tanımlanmıştır (2,19,21,23).

Son zamanlarda septik şokun tedavisine yönelik immünolojik çalışmalar sürdürülmektedir. Endotoksine karşı monoklonal antikorların kullanılmasının septik şokta yararlı olduğunu savunan pek çok yayın mevcuttur.

Tablo 3. TNFa'nın özellikleri

1. Endojen pirojendir.
2. IL-1, IL-6 ve PAF salgılanmasını sağlar.
3. Araşidonik asit metabolizmasını artırır.
4. Eicosonoid formasyonuna yol açar.
5. Endotelial hücreler toksiktir.
6. Adezyon moleküllerinin üretimini stimüle ederek polimorf nükleer lökosit endotel hücrelerinin adezyonunu artırır.
7. Kas hücrelerinde transmembran potansiyelini azaltır.
8. Kardiyak myositlerin kasılmasını deprese eder.
9. Koagülasyonu aktive eder.

Tablo 4. TNFa antikorlarının başarısız olduğu haller

1. TNFa septik şoklu hastaların 1/3'ünde tespit edilmiştir. Bu durum yarı ömrünün insanlarda kısa olduğunu göstermektedir (14-18 dakika). Bu yüzden TNFa antikorları ya geç, ya da çok erken verilebilir.
2. TNFa'nın yüksek olması her zaman septik şoka neden olmaz.
3. E. Coli sepsisinde etkili, klebsiella sepsisinde etkisizdir.
4. TNFa küçük dozlarda vücudun normal savunma mekanizmasıdır, bu hallerde TNFa antikorları verilmesi zararlı olabilir.

Tablo 5. IL-1 a'nın özellikleri

1. Sürveyi düzeltir.
2. Arterel basınçtaki düşmeyi azaltır.
3. Kardiyak output'taki düşmeyi azaltır.
4. Laktik asidemi derinliğini azaltır.
5. Organ yetmezliğine gidişi engeller.
6. Gram (-) ve (+) enfeksiyonları etkiler

Bu şekilde elde edilmiş iki ürün vardır: E5 ve HA-1A.E5, J5 mutan E. Coli hücreleri ile immünize edilmiş splenositlerden geliştirilmiştir ve Lipid A'ya karşı reaktif olan IgM antikorudur (32-43). HA-1A bir insan IgM antikoru olup spesifik olarak Lipid-A'ya bağlanır. Hem E5, hem de HA-1A gram (-) bakteri endotoksinine bağlanırlar. E5 şoklu ve şoksuz septik hastalarda organ yetmezliklerinin düzeltilmesinde yararlı olmuştur. HA-1A ise organ yetmezliklerini ve mortaliteyi azaltmıştır. Her ikisinin de allerjik reaksiyonları azdır (32-44). Green-

man ve ark (38) gram negatif enfeksiyonu olan 568 hasta üzerinde bir çalışma yaparak 24 hastaya 24 saatte iki kez 2mg/kg intravenöz E5; kalan 226 hastaya ise plasebo vermişlerdir. E5 verilen grupta otuzuncu günün sonunda mortalite %30 iken, plasebo verilen grupta %43 olarak bulunmuştur. Ziegler ve ark (39) ise gram negatif enfeksiyonu olan 262 hastaya tek doz 100mg intravenöz HA-1A; 281 hastaya ise plasebo vermişler ve HA-1A verilen grupta mortalitenin diğer gruba oranla %37 oranında azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca HA-1A verilen grupta 7 gün içinde organ yetmezliğinin ortadan kalkması %62 iken, plasebo verilen grupta %42 olarak bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada Mileski (44) hayvanlar üzerinde HA-1A'yı denemiş ve bu maddenin sepsise bağlı mortaliteyi %52'den %31'e düşürdüğünü ortaya koymuştur.

Septik şokta mortaliteyi azaltmak için araştırmacılar değişik ajanlarla tedavi yolları arama çabası içindedirler. Görgen ve ark (45), granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) sistemik TNF-a'yı süprese ederek sıçanları septik şoktan koruduğunu rapor etmişlerdir.

Hayvanlarda ibuprofen'ini, IL-1 ve TNF-p'nin kardiyovasküler cevabını bloke ettiği gösterilmiştir. İnsanlarda bu preparat ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (0.2).

Septik şokta ölüm organ yetmezliği ve mikrovasküler trombuslar nedeniyle olduğu için trombusların tedavisi de oldukça önem arz etmektedir. Eskiden kullanılan heparinin yerini son zamanlarda protein-C ve t-PA (doku plazminojen aktivatörü) almaya başlamıştır (1,2,7,46).

Bugüne kadar uygulanan klasik tedavilerle septik şoktaki mortalite istenilen seviyeye indirilemediği için günümüzde yeni alternatif tedaviler araştırmakta ve uygulanmaktadır. Biz bu makale ile septik şokun alışlagelmiş klasik tedavisinden ziyade gerek experimental safhada olan ve gerekse yeni yeni klinik uygulamaya girmiş olan bu alternatif tedavi yöntemlerini en son literatürler ışığı altında inceleyerek sunmayı amaçladık. Bizim kanaatimize göre klasik tedavi ile mortalitesi yeterince azaltılamayan septik şokta bu yeni alternatif tedaviler ümit vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. JAMA 1991; 266(4):548-55.
2. Bone RC. A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. JAMA 1991; 266(12):1686-91.
3. Hartung T, Tleags G, Wendel A. The role of leukotriene D4 in septic shock models. Eicosanoids 1992; 5:542-4.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. Réévaluation of the role of cellular hypoxia and biogenergetic failure in sepsis. JAMA 1992; 267:1503-10.
5. Cohen J, Glauser MP. Septic shock: treatment. The Lancet 1991; 338:736-9.
6. Russell SJ, Llewelyn MB, Hawkins RE. Principles of antibody therapy. BMJ 1992; 305(6866):1429-29.
7. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. Ann Intern Med 1991; 114:332-3.
8. Shires GT 3, Canizaro PC, Carrico CJ, Shires GT. Shock. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. Principles of surgery. Newyork: Grawhill Book Company, 1989: 137-81.

9. Barriere SL, Guglielmo BJ. Gram-negative sepsis, the sepsis syndrome, and the role of antiendotoxin monoclonal antibodies. *Clin Pharm* 1992; 11(3):223-35.
10. Schaller MD. Sepsis syndrome: progress and therapeutic perspectives. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122(20):768-75.
11. Sheagren JN. Corticosteroids for the treatment of septic shock. *Infect Dis Clin Noth Am* 1991; 5(4):875-82.
12. Sjölin J. High-dose corticosteroid therapy in human septic shock: has the jury reached a correct verdict? *Circ Shock* 1991; 35(3):139-51.
13. Slotman GJ, Fisher CJ Jr, Bone RC, Clemmer TP, Metz CA. Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21(2):191-5.
14. Heuer HO, Darius H, Lohmann HF, Meyer J, Schierenberg M, Treese N. Platelet-activating factor type activity in plasma from patients with septicemia and other diseases. *Upids* 1991; 26(12):1381-85.
15. Parillo JE, Parker MM, Natanson C. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:227-42.
16. Domart Y. Therapeutic perspectives in the treatment of septic shock. *Soins* 1992; 557:14.
17. Fischer E, Marano MA, Van Zee KJ, Rock CR, Hawes AS, Thompson WA. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in E. Coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. *J Clin Invest* 1992; 89:1551-57.
18. Opp MR, Krueger JM. Interleukin-1 alters rat sleep: temporal and dose-related effects. *Am J Physiol* 1991; 260:R52-R8.
19. Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, Armes LG, Sommer A, Eisenberg SP and Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 1990; 343:336-40.
20. Marks JD, Marks CB, Luce JM. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:94-7.
21. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE. Prognostic value of tumor necrosis factor / cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161:982-7.
22. Cohen J. Clinical role of tumor necrosis factor in septic shock. *Update Intensive Care Emergency Med* 1991; 14:262-8.
23. Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. An interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality in endotoxin shock. *Nature* 1990; 348:550-2.
24. van der Poll T, Buller HR, ten Cate H. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322:1622-27.
25. Sun XM, Hsueh W, Torre-Amione G. Effects of in vivo priming on endotoxin-induced hypotension and tissue injury: the role of PAF and TNF. *Am J Pathol* 1990; 136:949-56.
26. Exley AR, Cohen J, Buurman W. Monoclonal antibody to TNF in severe septic shock. *Lancet* 1990; 335:1275-77.
27. Marks JD, Marks CB, Luce JM. Plasma TNF in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of ARDS, and effects of methyl prednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:94-7.
28. Hinshaw LB, Tekamp-Olsen P, Chang AC. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to TNF-alpha. *Circ Shock* 1990; 30:279-92.
29. Silva AT, Bayston KF, Cohen J. Prophylactic and therapeutic effects of a monoclonal antibody to TNF-alpha in experimental gram-negative shock. *J Infect Dis* 1990; 162:421-7.
30. Camon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161:79-84.
31. Silva AT, Appelmeik BJ, Buurman WA. Monoclonal antibody to endotoxin core protects mice from E. Coli sepsis by a mechanism independent of TNF and IL-6. *J Infect Dis* 1990; 162:454-9.
32. Badia X, Segu L, Garcia Alonso F. A cost-efficacy analysis of treatment with antiendotoxin monoclonal antibodies in gram-negative sepsis. *Med Clin* 1993; 100(3):84-9.
33. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991; 19(9):1104-13.
34. Klein DM, Witek-Janusek L. Advances in immunotherapy of sepsis. *Dimens Crit Care Nurs* 1992; 11(2):75-89.
35. Wortel CH, Dellinger RP. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21(1):163-5.
36. Torradabella de Reynoso P, Salgado RA, Peracaula PR. Monoclonal antibodies in the treatment of sepsis and septic shock. *Med Clin (Bare)* 1992; 99(2):778-80.
37. Trilla A, Alonso P. Monoclonal antibodies in the treatment of septic shock. *Med Clin (Bare)* 1992; 99(20):784-92.
38. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266:1097-1102.

39. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with a HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324:429-36.
40. Bone RC. Monoclonal antibodies to endotoxin: new allies against sepsis. *JAMA* 1991; 266:1125-26.
41. Wolff SM. Monoclonal antibodies and the treatment of gram-negative bacteremia and shock. *N Engl J Med* 1991; 324:486-8.
42. Baumgartner JD. Monoclonal anti-endotoxin antibodies for the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock. *Eur J Clin Micro Infect Dis* 1990; 9:711-6.
43. Baumgartner JD, Heumann D, Calandra T, Glauser MP. Antibodies to lipopolysaccharides after immunization of humans with the rough mutant. *E. Coli J5. Infect Dis* 1991; 163:760-72.
44. Mileski WJ. Sepsis: What it is and how to recognize it. *Surg Clin North Am* 1991; 71:749-65,
45. Grger I, Hrtung T, Leist M. Granulocyte colony-stimulating factor treatment protects rodents against lipopolysaccharide-induced toxicity via suppression of systemic tumor necrosis factor- α . *The Journal of Immunology* 1992; 149(3):918-24.
46. Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL. Therapy of shock based on pathophysiology, monitoring, and outcome prediction. *Crit Care Med* 1990; 18:819-25.