

## YOĞUN BAKIM HASTASINDA SEPSİS PATOGENEZİ VE TEDAVİ ÖNERİLERİ

Atilla ENGİN

*Pathogenesis of sepsis in intensive care patients and therapeutic considerations.*

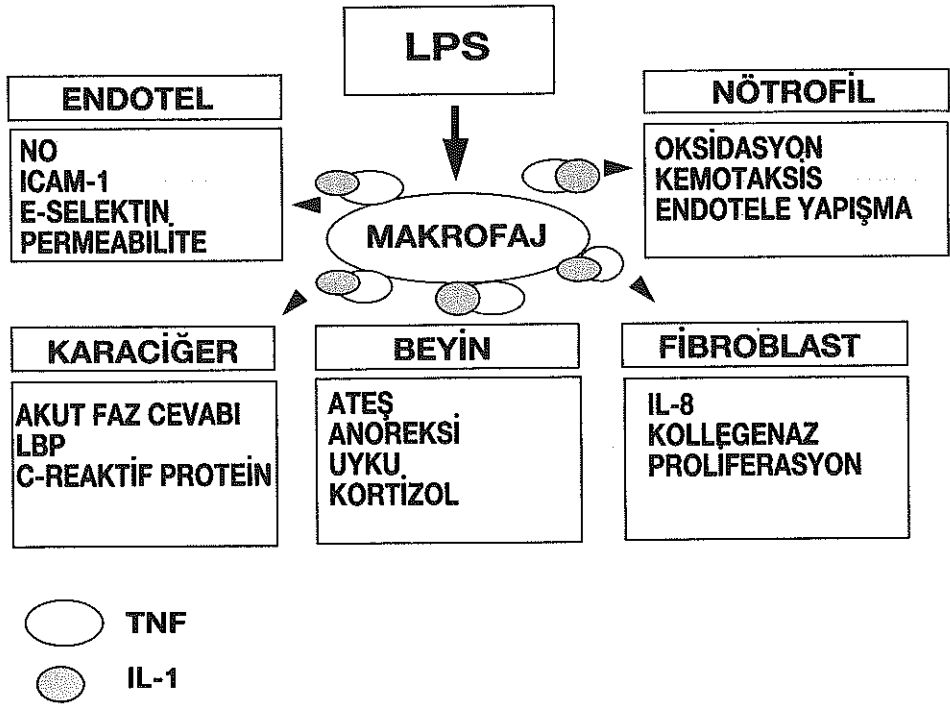
Sepsis, Gram negatif, Gram pozitif bakteriler ve funguslarla meydana gelen heterojen bir klinik sendromdur. Şiddetli infeksiyon nedeni ile hastanede yatan hastaların 1/3-1/2'sinde bu infeksiyona bağlı septik şok görülmektedir. 1991'de "American College of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" sepsisli hastada inflamatuvar cevabın aşamalarını belirlemişler ve kanıtlanmış infeksiyon odağı ile birlikte sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromunun bulunmasını sepsis, uygun sıvı resusitasyonuna rağmen hipotansiyon, organ yetmezliği ve hipoperfüzyon olmasını ise septik şok olarak tanımlamışlardır (1).

Yoğun bakımda sepsis gelişen hastaların %65'inde tek bakteri, %20'sinde birden fazla bakteri izole edilmektedir. Sepsiste mortalite oranı genel olarak %40, yüksek riskli hastalarda infeksiyon nedeni ile ölüm oranı ortalama %54 olarak bildirilmektedir.

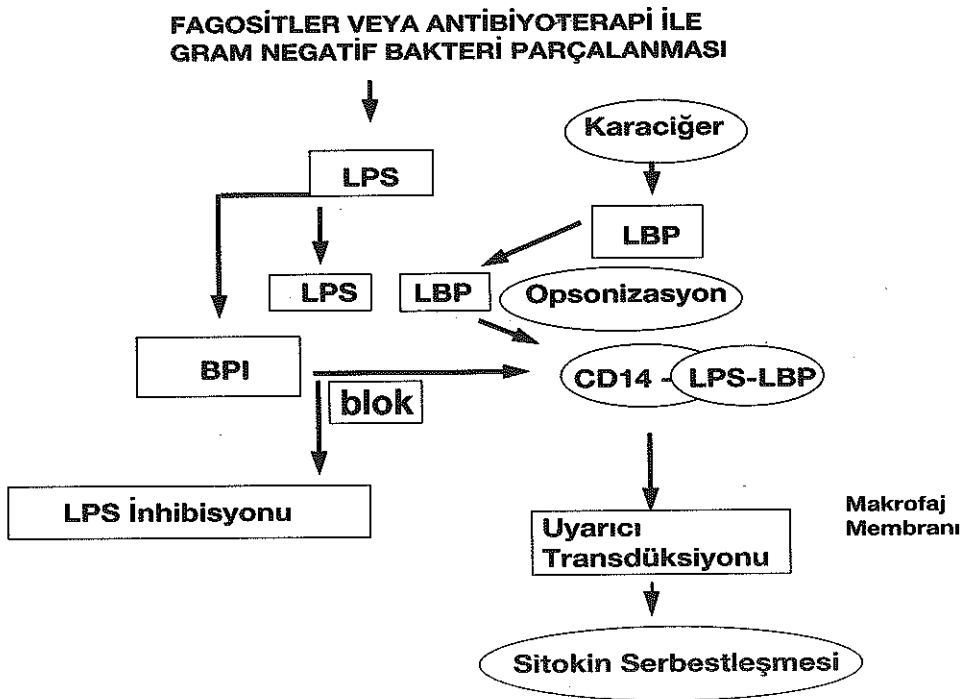
Bu veriler dikkate alındığında Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin kan yolu ile yayılması sepsis sendromunun başlıca sebebidir (1,4). Sağlıklı bireyde bakteriler primer olarak gastrointestinal sistemde bulunur ve barsak duvarının intakt olması halinde konakçının kan akımına translokasyon olmaz (2,54). Ancak; bakteriyel çoğalmaya bağlı olarak konakçının florasında değişiklik meydana gelmesi, konakçının bağışıklık mekanizmalarında bozulma ve TPN, yüksek proteinli enteral diyet, major cerrahi girişimler ve sebeplerle epiteliyal hücre bariyerlerinde permeabilite artması sonucunda bakteriyel translokasyon ortaya çıkmaktadır (23)

Gram negatif bakteri konakçının kan akımına geçtiğinde lipopolisakaritler (LPS), Gram pozitif bakterilerde ise lipoteikoik asid-peptidoglikan kompleksi (pepG-LTA) (C.Thiemermann) ve bakteri duvarını meydana getiren diğer komponentler, lökositler ve parankimal hücrelerle etkileşerek inflamatuvar olayı başlatır (35) (Şekil 1). LPS, Gram negatif bakteri için yaşamsal önemi olan integral bir hücre duvarı komponentidir. LPS'in en kritik bölümü bakterinin çoğalması için gerekli olan lipid-A fraksiyonudur (43). Gram pozitif bakterilerde ise bu molekül pepG-LTA kompleksinin LTA parçasıdır.

Konakçının immün modülatörlerinin etkisi ve antibiyotik uygulaması sonucunda bakterinin parçalanması ile yoğun miktarda LPS konakçının dolaşımına geçer ve monosit, makrofaj gibi hedef hücreleri uyarak inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkmasına sebep olur (16) (Şekil 2). Akut infeksiyonlarda karaciğerde sentez edilen LPS-bağlayıcı protein (LBP) konantrasyonu yüz kat artar (49,53). Bu molekül, lipid-A'ya bağlanır ve opsonize eder. LBP-LPS kompleksi opsonizasyonu hızlandırır. Buna ilaveten, LBP-LPS, tek başına LPS'ye nazaran makrofajlardan TNF sentezinin uyarılmasında bin defa daha potentedir (52). LBP-LPS makrofajlarda CD14



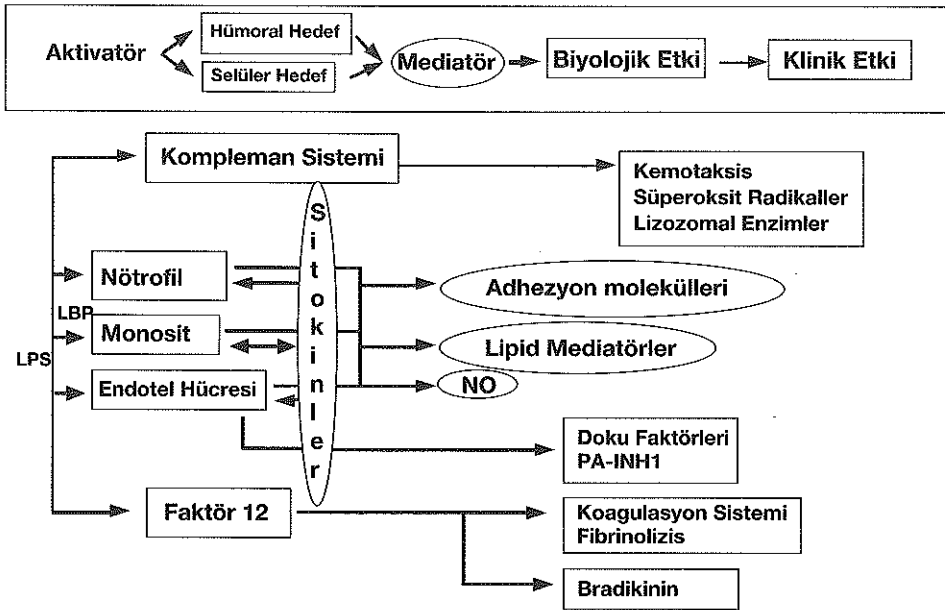
Şekil 1. TNF ve IL-1'in sepsisteki etkileri.



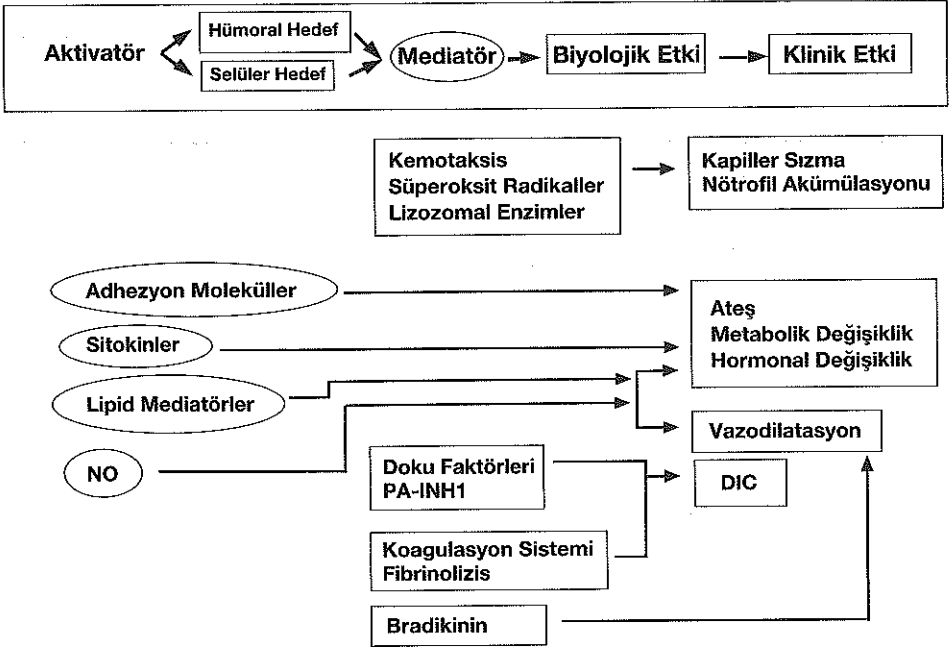
Şekil 2. Makrofaj'ın LPS'e cevap mekanizması.

reseptörlerine bağlanarak etkili olmakta ve LBP'ye ilaveten bir proteaz yapısında olan septin de LPS- CD14 etkileşimini artırmaktadır (49,56). LPS, konakçıda koordine bir inflamatuvar cevabı başlatmakta, ancak inflamatuvar hücrelerin aşırı aktivasyonu konakçının ölümüne yol açabilmektedir. Polimorfonükleer lökositlerin ihtiva ettiği ve Gram negatif bakteriler için sitotoksik olan bakterisidal permeabilite artırıcı protein (BPI), LPS-CD14 etkileşimini kompetitif olarak inhibe eder (21,37). Sonuç olarak; CD14'ün, LPS'e konakçının cevabında kritik bir önemi vardır, LPS ile CD14 arasındaki etkileşim ise endotoksemide konakçının immün cevabının belirleyicisi olan serum faktörleri tarafından inhibe edilir veya uyarılır.

LPS, organizmada meydana getirdiği patolojik etkilerini, sitokinlerin de içinde yer aldığı ikinci araçlarla modüle etmektedir (19) (Şekil 3). LPS tarafından indüklenen inflamatuvar cevabın modüle edilmesinde en önemli erken cevap sitokinleri TNF $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'dir (14). Bu sitokinler, diğer sitokinlerin serbestleşmesi (33), araşidonik asit metabolizmasının aktive edilmesi, integrin ekspresyonu, kompleman aktivasyonu ve nitrik oksit sentezi indüksiyonu gibi bir çok immün cevabın uyarılmasını sağlar (1,2) (Şekil 4).



Şekil 3. Septik şokun patogenezi için humoral faktörler ve sitokinlerin etkileşimi-1 (Glausen et al: J Infect Dis 18 (Suppl): 207, 1994).



Şekil 4. Septik şokun patogeneğinde humoral faktörler ve sitokinlerin etkileşimi -I (Glausen et al: J Infect Dis 18 (Suppl): 207, 1994).

### Sitokin indüksiyonu

**TNF $\alpha$ :** LPS'e veya diğer sitokinlere cevap olarak mononükleer makrofajlar tarafından imal edilir (36). Monositler ve makrofajlar TNF $\alpha$  proteininin ana kaynağı olmakla birlikte aynı zamanda beyin glial hücreleri, karaciğer Kupffer hücreleri, deri keratinositleri, mast hücreleri, N-K lenfositleri, T lenfositleri ve B lenfositleri tarafından da imal edilir. TNF $\alpha$ 'nın LPS ile meydana gelen sepsis sendromunda sitokin basamaklarını uyararak etki gösteren ana mediyatör madde olduğu tesbit edilmiştir (20); IL-1 (15), kemotaktik sitokinlerden IL-8 (20), nötrofilik kemoatraktanlardan IL-6 (20), genel hipotansiyon, pulmoner hipertansiyon ve miyokardiyal depresyondan sorumlu nitrik oksit (NO) (38), araşidonik asit metabolizması ve mikrotrombüs teşekkülünden sorumlu sitokinlerin sentezini uyarmaktadır (10). Bulgular, TNF $\alpha$ 'nın organizmaya giren bakteriye karşı meydana gelen cevapta konakçının bütünlüğünün sağlanmasında esas olduğunu göstermiştir. Ancak, katabolik bir mediyatör olup, aşırı TNF $\alpha$  sekresyonu konakçının ölümüne yol açmaktadır (15). Solubl TNF reseptör düzeyi (sTNFR) sepsiste TNF düzeyinden yüksek olup, aradaki fark yaşam oranı ile paraleldir.

**IL-1 $\beta$ :** TNF $\alpha$  ile benzer fonksiyonel ve biyolojik karakteristiklere sahiptir. Yeterli konsantrasyonu konakçı direnci için önemlidir. Ancak, yüksek konsantrasyonları ölüme yol açmaktadır. Aynen TNF $\alpha$  gibi sepsis sendromunda sekonder mediyatörler için kuvvetli bir uyarıcıdır. TNF $\alpha$ , IL-1, IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, IL-2, IL-6, araşidonik asit metabolitleri, integrin ekspresyonu ve NO sentezini uyarır (13,17,22,38,45,50).

Intravenöz LPS verilen insanlarda IL-1 $\beta$ 'dan 100 kez fazla serum interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) olduğu tesbit edilmiştir (25). Konakçıda sepsis esnasında homeostazisin sağlanmasında IL-1 $\beta$  regülasyonu önemlidir.

**IL-6:** Monosit, makrofaj, lenfosit ve fibroblastlar tarafından sentezlenen IL-6, B hücreleri tarafından immünoglobulin sentezi, T hücre proliferasyonu, N-K hücreleri aktivasyonu ve sitotoksitesi ve karaciğerden akut faz protein sekresyonunu uyarır (3). Bir çok çalışmada, septik şoklu hastalarda serum IL-6 düzeyi ile mortalitenin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (6).

**IL-10:** Monosit, makrofaj, T lenfositleri, B hücreleri ve nötrofiller tarafından sentezlenen süpressiv bir sitokin olan IL-10 konakçının Gram negatif sepsiste organ yetmezliği ve ölümden korunmasında kritik bir rol oynar. IL-10 (32), koruyucu aktivitesini IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8, interferon  $\gamma$ , NO, IL-6 ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek gösterir (7,26,31). IL-10 immün cevabın önemli bir regülatörüdür.

**IL-8:** LPS, IL-1 veya TNF $\alpha$  uyarısına cevap olarak monosit, makrofaj, lenfosit, endotelial hücreler, fibroblastlar ve epiteliyal hücreler tarafından sentezlenir (6). Lokalize bakteriyel infeksiyonlarda inflamatuvar odağa nötrofillerin akümüasyonu için gereklidir. Sepsiste hastada yüksek serum IL-8 konsantrasyonu, yüksek mortalite ve multipl organ disfonksiyonu ile birliktedir (34).

**Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ):** IFN- $\gamma$  ile aktive edilmiş hücreler, Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler dahil olmak üzere bir çok patojene karşı dirençlidir.

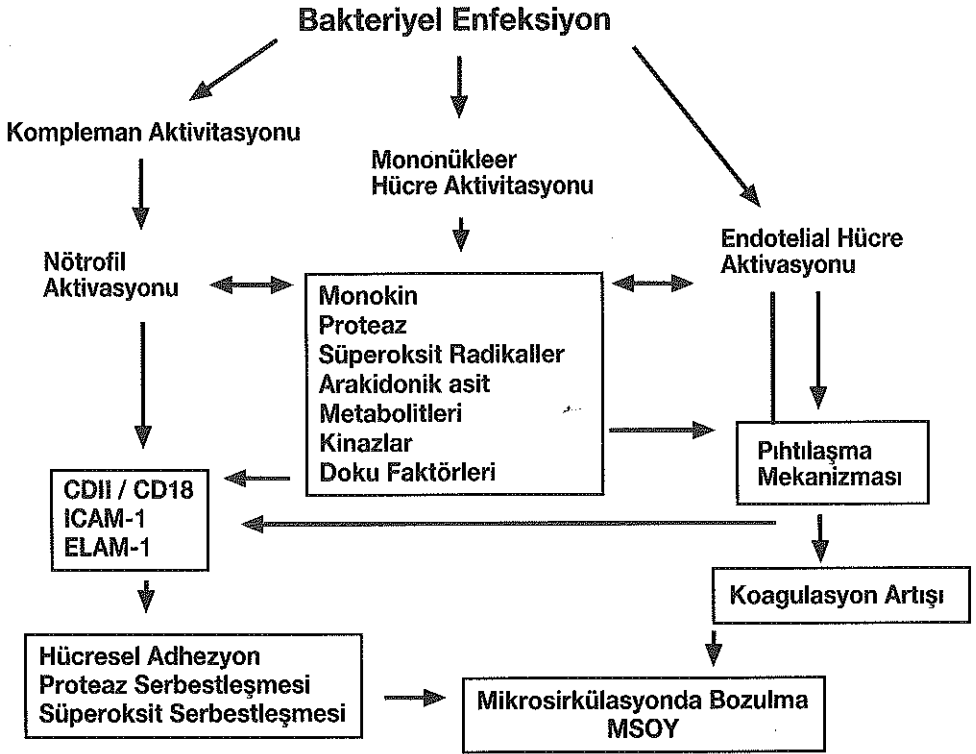
IL-1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  tarafından uyarılan sekonder mediatörlerden araşidonik asit metabolitleri arasında platelet aktive edici faktör (PAF) ve leukotrien - B4 (LTB4) en önemlileridir.

**PAF:** Monosit ve endotelial hücreler tarafından LPS'e cevap olarak sentezlenen PAF, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , NO ve doku faktörleri imali ile lökosit aderens ve aktivasyonu, platelet agregasyonu ve pulmoner hipertansiyona yol açar (51). PAF reseptör antagonistleri, Gram negatif sepsisli hastalarda yaşam süresini arttırmaktadır (11).

**LTB4:** Bakteriyel patojenlere cevap olarak sentezlenir; nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonunda etkilidir. Sepsiste hastalarda dolaşımda yüksek konsantrasyonda LTB4 bulunması, sitokin sekresyonu, vasküler endotelial disfonksiyon ve ölümlerle orantılıdır (44).

**Nitrik oksit (NO):** Vasküler tonosite regülasyonu, platelet agregasyonu ve lökosit adezyonu inhibisyonu yapar (39). İndüklenebilir NO, sepsiste vasküler düz adele hücreleri ve endotelial hücrelerde sentezlenir, LPS ile uyarılan hipotansiyondan büyük ölçüde sorumludur. NO inhibitörlerinin ise sepsiste hipotansiyonu düzelttiği tesbit edilmiştir (18). Ancak, organ kan akımının azalmasına ve multipl organ disfonksiyonunun olasılığının artmasına yol açar. İnsanlarda sepsiste NO sentez inhibisyonu periferik vasküler direnci artırır, kan basıncını yükseltir, kardiyak debiyi ise azaltır (42). Bir serbest radikal olan NO, endotel kaynaklı gevşeme faktörünün (EDRF) yapısında yer alır. NO sentezi sepsiste geç bir olay olup vazodilatasyondan sorumludur. Ancak, sepsiste aşırı sistemik NO serbestleşmesine rağmen EDRF yıkılır.

**Komplemanlar:** Aynı grup proteinlerden meydana gelen kompleman kaskadı, fagositik hücrelerin hedeflerini opsonize ve tahrip etmelerindeki aşamaları ve bu hücrelerin hareketlerini yönlendirir. Kompleman sistemi ya antijen-antikor kompleksi ile ya da yönlendiği hedef molekül tarafından aktive edilir. Letal dozda Gram negatif bakteri ve ürünleri verilen konakçılarda kompleman düzeyi 5-13 kat aktive edilirken, yaşayan bireylerde kompleman düzeyinin 2-3 defa arttığı görülmüştür (Şekil 4). LPS'den sonra, hücre adezyonunda aracılık yapan hücre yüzey proteinlerinden aktif nötrofil ve endotelial hücre tarafından ekspresyonu yapılan integrin, endotelial hücreler tarafından eksprese edilen ve nötrofile bağlanarak, onu inflamasyon odağına yönlendiren intrasellüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ve endotelial lökosit adhezyon molekülü-1 (ELAM-1) (48), granülosit aktivasyonunu gösteren antibakteriyel protein, defensin-3 sentez edilir (Şekil 5).



Şekil 5. Sepsiste bağışıklık cevabı (John RC, Dorinsky PM: Chest 103: 932, 1993).

### Sepsiste belirleyici moleküllerin fonksiyonu:

Bu moleküller, sepsis gelişiminin önceden anlaşılması, sepsisteki hastanın belirlenmesi, mortalite ve morbiditenin önceden tahmin edilmesi ve tedavi girişimlerinin zaman ve hedeflerinin tasarlanması amacı ile kullanılmaktadır. Sepsiste belirleyici molekülleri iki ana grupta toplamak mümkündür:

**1. İnflamasyon mediatör ve modulatörleri:** Bunlar arasında en önemlilerinden biri endotoksindir. Gram negatif sepsiste bulunan hastanın dökümanente edilmesi, ARDS gelişme riski bulunan septik hastanın tesbit edilmesi, septik şokta ve sepsis sendromunda bulunan hastanın belirlenmesinde kullanılır. Bir çok çalışmada endotoksin düzeyleri, mortalite ve komplikasyon gelişme riski ile doğru orantılıdır

(40). Ancak, endotoksinin aralıklı olarak serbestleşmesi, endotoksin serbestleşmesini artıran antibiyotiklerin uygulama programı ve yarılanma süresinin kısa olması sebebi ile kritik hastada plazma endotoksin düzeyinin ölçüm zamanı önemlidir. Ne endotoksin ve anti-endotoksik antikorlar, ne de bu ikisi arasındaki denge sepsis için net olarak yorumlanabilecek belirleyiciler değildir.

Sepsiste kompleman, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 belirleyici moleküller olarak ölçülmektedir, ancak, tek tek ölçülen mediatörlerden ziyade **LPS-sitokin skoru** sepsiste mortalite ile daha doğrudan ilişki göstermektedir (6). Bu sonuç, Gram negatif ve Gram pozitif sepsiste geçerlidir.

**2. İnflamatuvar hücre aktivasyon molekülleri:** Sepsiste nötrofil aktivasyonunu gösteren spesifik ve sensitif bir belirleyici tesbit edilememiştir. Ancak, sepsiste vasküler endotelin disfonksiyonu en önemli bozukluklardan biridir. Uyarılmış endotel hücreleri bazı aktif moleküller sentezlemektedir. E-selektin ve ICAM-1'in ekspresyonu artar ve plazma düzeyleri yükselir. Sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) ve organ yetmezliği bulunanlarda E-selektin düzeyi, sadece SIRS olanlara nazaran daha çok yükselir. Von Willebrand faktörü (vWF:Ag) nonpulmoner sepsisi olanlarda %33 oranında artarken, ARDS gelişenlerde %450'nin üzerine çıkar (47). P-selektin şiddetli multipl organ yetmezliği bulunan hastalarda yükselir. Özellikle, APACHE II skoru 20'nin üzerinde olanlarda akut akciğer yetmezliği geliştiğinde P-selektin düzeyi önemli ölçüde yükselmektedir (28). Bu belirleyici moleküller arasında E-selektinin endotel hücrelerinin LPS, IL-1 ve TNF $\alpha$  uyarısına spesifik olduğu anlaşılmaktadır.

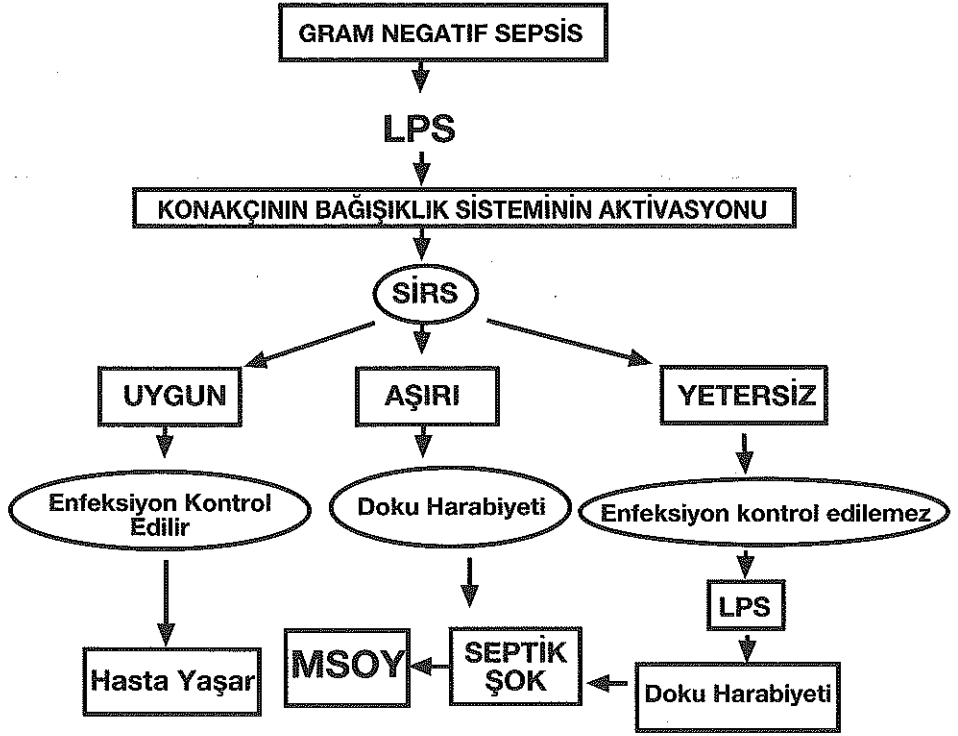
Mevcut bilgilerin ışığında; bir belirleyici molekül veya kombinasyonunun sepsis tanısının konulmasında, mortalite veya komplikasyon oranlarının tesbit edilmesinde yeterli olduğu ileri sürülememektedir.

## SEPSİSTE TEDAVİ ÖNERİLERİ

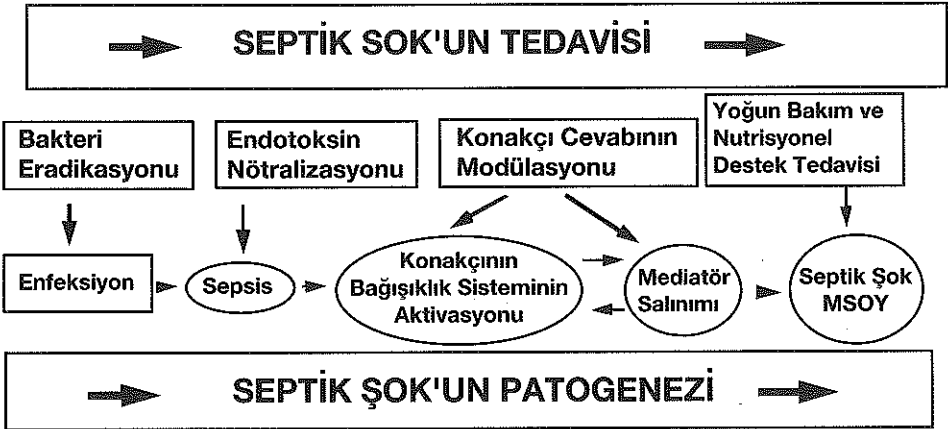
Bugün, klasik bilgiler içinde sepsis tedavisinde asid-baz dengesinin düzenlenmesi, sıvı perfüzyonu, vazopressör ajanlar, geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi, kültür ve sensitivite testine uygun antibiyotik verilmesi geniş ölçüde kabul görmüş yöntemlerdir. Başarılı bir terapötik yaklaşımda konakçıda SIRS'e neden olan LPS veya pepG-LTA düzeyi ve salınan mediatörler ölçülerek hastalar bağışıklık cevaplarına göre tedavi edilmelidir (Şekil 6). Farmakoterapötik yaklaşımlar ise septik cevabın patofizyolojisi anlaşıldıkça lojik olarak gelişmekte ancak, hiçbiri rutin sepsis tedavi stratejisinin bir parçası olarak önerilme noktasına gelememiştir (Şekil 7).

Sepsis tedavisinde konakçı cevabının modülasyonu aşaması, salınan mediatörlerin inhibisyonu ve konakçının bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile yapılabilmektedir.

Sepsiste araşidonik asit metabolitlerinin solunum mekaniğinin bozulması, pulmoner hipertansiyon ve beraberinde hipoksi, kardiyovasküler kollaps ve multipl organ yetmezliğine sebep olduğu gösterilmiştir (29). Prostaglandin E2 ve bronkokonstrüktör tromboksanı inhibe eden bir siklooksijenaz inhibitörü ibuprofen, hipoksik vazokonstriksiyonu düzeltir, ventilasyon/perfüzyon oranını ve şantları azaltır. Buna ilaveten, TNF $\alpha$ 'nın siklooksijenaz aktivasyonunu inhibe eder ve ARDS'ye ait pulmoner değişiklikleri düzeltir. Ibuprofenin yapılan çalışmalarda emniyet sınırlarının geniş ve etkili olduğu tesbit edilmiştir (29).



Şekil 6. Septik şok tedavisinde önemli parametreler (Natson et al: Ann Intern Med 20: 771, 1994).



Şekil 7. Septik şok tedavisinde farmakoterapötik yaklaşımlar.

Sepsiste LPS'e cevap olarak makrofaj ve nötrofillerden yoğun olarak serbestleştirilen PAF'a karşı sentetik yapısal analoglar, antagonist sentetik bileşikler ve doğal bileşikler olmak üzere üç grup antagonist geliştirilmiştir. Bunlar arasında özellikle PAF antagonisti BN 52021 Gram negatif sepsisli hastalarda ve



öncelikle multipl organ yetmezliğinin tedavisinde potansiyel olarak etkili bir farmakolojik ajandır. PAF reseptör antagonistleri Gram negatif sepsisli hastalarda yaşam süresini artırmaktadır (55).

Makrofajlardan TNF $\alpha$  sentezinden sorumlu LPS'le indüklenen gen ekspresyonunu selektif olarak süprese eden pentoksifillin, her ne kadar TNF $\alpha$  düzeyinin düşürülmesinde etkili ise de sepsiste organ disfonksiyonunu azalttığına ve mortaliteyi düşürdüğüne ilişkin yeterli veri yoktur. Aynı şekilde bir bradikinin antagonisti olan CP-0127'nin SIRS'lu hastalarda mortalite oranını düşürmediği tesbit edilmiştir (31). Bir endorfin antagonisti olan nalokson ise septik şokun ilk saatlarında verildiğinde hemodinamik değişiklikleri düzeltmektedir (46).

Sepsiste **antiendotoksin tedavi** J5 antiserumu ile yapılmış ancak hastalarda uzamış nötropeni ve infeksiyöz purpura ortaya çıkmıştır. E5 monoklonal IgM antikorunun etkisi gösterilememiş, HA-IA insan IgM anti-endotoksik antikoruna ise bir süre kullanıldıktan sonra uygulamadan kaldırılmıştır (27). Antisitokin tedavi, anti-TNF $\alpha$  monoklonal antikor ile başlamış ancak, septik şokta faydası tesbit edilememiştir. İnsan anti-TNF $\alpha$  antikor (CDP 571) septik şoktaki hastalarda dolaşımdaki TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeyinde doza bağımlı bir azalma meydana getirmektedir (12). Sepsiste doğal TNF $\alpha$  reseptörlerine nazaran TNF'ye daha yüksek afinitesi olan "TNF $\alpha$  soluble reseptör" (sTNFR) potansiyel terapötik bir seçenek olarak çalışılmış, ancak, tedavide başarılı sonuçlar alınamamıştır (41). Buna karşılık sepsiste sitokinlerden agonist IL-1 ile antagonist IL-1 arasındaki uygun dengenin immünoterapide etkisi konusunda çalışmalar devam etmektedir (19). Bugün immünoterapötik ajanların sepsis tedavisinde kullanılmasında optimal zamanlama dozaj ve tedavi süresi araştırılmaktadır.

Deneysel çalışmalardan farklı olarak sepsiste hastanın prognozunu etkileyen, tedavi kalitesi, infeksiyon yeri, bakteri patojenitesi ve virülansı, mevcut patolojinin evresi ve hastanın bağışıklık durumu gibi bir çok faktör bulunmaktadır. Genelde bağışıklık problemi bulunmayan sepsisli hasta, standart tedaviye iyi cevap vermektedir. Bu hastada bakteriyel endotoksinin eliminasyonu ve infeksiyonunun kontrolü için uygun inflamatuvar cevap vardır.

Sepsiste ortaya çıkan metabolik değişiklikler; IL-1, TNF $\alpha$  ve IL-6'nın katkısı ile gelişen hipermetabolizma, proteolizma, proteolizis, hiperglisemi ve insülin rezistansı ile birlikte total vücut kitlesinde azalmadır. Erken dönemde artan kateşolamin konsantrasyonu, yağ dokusundan serbest yağ asidlerinin açığa çıkmasına sebep olur; sonuçta, karaciğerde trigliserid yağ asidlerinin sentezi hızlanır. Sitokinlerin serbestleşme aşamasında ise, plazma IL-1 ve TNF $\alpha$  düzeyinde yükselme, lipoprotein lipaz aktivitesini süprese ederek bu yağ asidlerinin sentezini azaltır. Plazma aminoasid profilinde bozulma meydana gelir. Özellikle, multipl sistem organ yetmezliği aşamasında ilerleyici bir protein-kalori malnütrisyonu söz konusu olup, optimal protein gereksinimi ortalama 1.5-2 g/Kg'dır (8). Nutriyonel destekte; parenteral formüllerin yan zincirli amino asidlerle zenginleştirilmesi, enteral formüllerin ise glutamin, arginin, RNA ve n-3 poliansature yağ asidleri ile desteklenmesi önerilmektedir. Esasen major cerrahi girişim geçiren hastalarda erken enteral diyet uygulamasının infeksiyon olasılığını %60-70 azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı bilinmektedir (24,57). Ancak, yüksek proteinli diyet barsaktan sitokin sentezini

uyarmaktadır. Eksperimental modellerde CNI 1493 ile yüksek proteinli diyetle rağmen inflamatuvar sitokin sentezi azaltılarak mortalite oranının düşürüldüğü bildirilmiştir (J.W.Aleksander). Sepsiste beslenme desteği verilen hastalarda hem hepatik akut faz cevabının intraabdominal abse ve pnömoni olasılığının azaldığı, hem de infekte olan hasta başına tesbit edilen infeksiyon sayısının önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir (30,35). Bu sebeple yoğun bakım hastasında sepsis sorununa yaklaşımda sonuçları test edilmiş en etkin önlemlerden biri beslenme desteğinin uygulanmasıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Bone RC: Gram-negative sepsis: Background clinical features, and intervention, *Chest* 100: 802 (1991).
- 2- Bone RC: The pathogenesis of sepsis, *Ann Intern Med* 115: 457 (1991).
- 3- Borden EC, Chin P: Interleukin-6: A cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles, *J Lab Clin Med* 123: 824 (1994).
- 4- Burrell R: Human responses to bacterial endotoxin, *Circ Shock* 43: 137 (1994).
- 5- Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al.: Circulating interleukin-1 and TNF in septic shock and experimental endotoxin fever, *J Infect Dis* 161: 79 (1990).
- 6- Casey LC, Balk RA, Bone RC: Plasma cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome, *Ann Intern Med* 119: 771 (1993).
- 7- Cassatella MA, Meda L, Bonora S, et al.: Interleukin 10 inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 $\beta$  in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide, *J Exp Med* 178: 2207 (1993).
- 8- Cerra FB, Seigel JH, Coleman B, Border JR, McMenamy RR: Septic autocannibalism: A failure of exogenous nutritional support, *Ann Surg* 192: 570 (1980).
- 9- Cowley HC, Heney D, Gearing AJH, et al.: Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome- a prospective cohort study, *Crit Care Med* 22: 651 (1994).
- 10- Dayer J-M, Beutler B, Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin-E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts, *J Exp Med* 162: 2163 (1985).
- 11- Dhainaut JF, Tenailon A, Le Tulzo Y, et al.: Platelet activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial, BN52021 Sepsis Study Group, *Crit Care Med* 22: 1720 (1994).
- 12- Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al.: CDP 571, a humanized antibody to human TNF- $\alpha$ : Safety pharmacokinetics, immune response and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock, *Crit Care Med* 23: 1461 (1995).
- 13- Dinarello CA: IL-1 and IL-1 antagonism, *Blood* 77: 1627 (1991).
- 14- Dinarello CA: The proinflammatory cytokines IL-1 and TNF and treatment of the septic shock syndrome, *J Infect Dis* 163: 1177 (1991).
- 15- Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, et al.: TNF (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1, *J Exp Med* 163: 1433 (1986).
- 16- Doe WF, Yang ST, Morrison DC, et al.: Macrophage stimulation by bacterial lipopolysaccharides: Evidence for differentiation signals delivered by lipid A and by a protein-rich fraction of lipopolysaccharides, *J Exp Med* 148: 557 (1978).
- 17- Elias JA, Lentz V: IL-1 and TNF synergistically stimulate fibroblast IL-6 production and stabilize IL-6 messenger RNA, *J Immunol* 145: 161 (1990).

- 18- Evans T, Carpenter A, Silva A, et al.: Inhibitor of nitric oxide synthase in experimental gram-negative sepsis, *J Infect Dis* 169: 343 (1994).
- 19- Fisher CJ, Dhainaut JF, Pribble JP, et al.: A study evaluating the safety and efficacy of human recombinant IL-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: Preliminary results from a phase III multicenter trial, *Intensive Care* 4: 8S (1993).
- 20- Fong Y, Tracey KJ, Moldaver LL, et al.: Antibodies to cachectin/TNF reduce IL-1  $\beta$  and IL-6 appearance during lethal bacteremia, *J Exp Med* 170: 1627 (1989).
- 21- Gazzano-Santoro H, Meszaros K, Birr C, et al.: Competition between rBP 123, a recombinant fragment of bactericidal/permeability-increasing protein, and lipopolysaccharide (LPS)-binding protein for binding to LPS and gram-negative bacteria, *Infect Immun* 62: 1185 (1994).
- 22- Ghezzi P, Dinarello CA: IL-1 induces IL-1: III. Specific inhibition of IL-1 production by IFN- $\gamma$ , *J Immunol* 140: 4238 (1988).
- 23- Go LL, Healey PJ, Watkins SC, et al.: The effect of endotoxin on intestinal mucosal permeability to bacteria in vitro, *Arch Surg* 130: 53 (1995).
- 24- Gottshlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al.: Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients, *JPEN* 14: 225 (1990).
- 25- Granowitz EV, Santos AA, Poutsiake DD, et al.: Production of IL-1 receptor antagonist during experimental endotoxaemia, *Lancet* 338: 1423 (1991).
- 26- Hempel L, Korholz D, Bonig H, et al.: IL-10 directly inhibits the IL-6 production in T-cells, *Scand J Immunol* 41: 462 (1995).
- 27- Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group: Prophylactic intravenous administration of standard immunoglobulin as compared with core-lipopolysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infections, *N Engl J Med* 327: 234 (1992).
- 28- Ishizaka A, Sakamaki F, Handa M, et al.: Significance of the soluble form of P-selectin in the plasma of patients with acute lung injury, *Am Rev Respir Dis* 147: A345 (1993).
- 29- Jacobs ER, Soulsby ME, Bone RC, et al.: Ibuprofen in canine endotoxin shock, *J Clin Invest* 70: 536 (1987).
- 30- Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al.: Enteral versus parenteral feeding: Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma, *Ann Surg* 215: 503 (1992).
- 31- Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, et al.: IL-10 controls interferon  $\gamma$  and TNF production during experimental endotoxemia, *Eur J Immunol* 24: 1167 (1994).
- 32- Marchant A, Brunys C, Vandenabeele P, et al.: The protective role of IL-10 in endotoxin shock, *Prog Clin Biol Res* 388: 417 (1994).
- 33- Marsh CB, Moore SA, Pope HA, et al.: IL-1 receptor antagonist suppresses endotoxin induced interleukin-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$  release from mononuclear phagocytes, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 267: L39 (1994).
- 34- Marty C, Misset B, Tamion F, et al.: Circulating IL-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and non-septic origin, *Crit Care Med* 22: 673 (1994).
- 35- Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al.: TEN versus TPN following major abdominal trauma. Reduced septic morbidity, *J Trauma* 29: 916 (1989).
- 36- Morin M, Schindler R, Wakabayashi G, et al.: Picogram concentrations of endotoxin stimulate synthesis of IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$  by human peripheral blood mononuclear cells exposed to recombinant human C5a, *Eur Cytokine Netw* 2: 27 (1991).
- 37- Munford RS, Hall CL: Detoxification of bacterial lipopolysaccharide (endotoxins) by a human neutrophil enzyme, *Science* 234: 203 (1986).

- 38- Myers PR, Parker JL, Tanner MA, et al.: Effect of cytokines TNF-  $\alpha$  and interleukin-1  $\beta$  on endotoxin-mediated inhibition of endothelium-derived relaxing factor bioactivity and nitric oxide production in vascular endothelium, *Shock* 1: 73 (1994).
- 39- Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, et al.: Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis, *Ann Intern Med* 120: 771 (1994).
- 40- Parsons PE, Worthen GS, Moore EE, et al.: The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 140: 294 (1989).
- 41- Peppel K, Crawford D, Beutler B: TNF receptor-Ig G heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity, *J Exp Med* 174: 1483 (1991).
- 42- Petros A, Lamb G, Leone A, et al.: Effect of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock, *Cardiovasc Res* 28: 34 (1994).
- 43- Raetz CRH, Ulevitch RJ, Wright SD, et al.: Gram-negative endotoxin: An extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction, *FASEB J* 5: 2652 (1991).
- 44- Rankin JA, Sylvester I, Smith S, et al.: Macrophages cultured in vitro release leukotriene-B4 and neutrophil attractant/activation protein (IL-8) sequentially in response to stimulation with lipopolysaccharide and zymosan, *J Clin Invest* 86: 1556 (1990).
- 45- Rathanaswami P, Hachicha M, Wong WL, et al.: Synergistic effect of IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$  on IL-8 gene expression in synovial fibroblasts. Evidence that IL-8 is the major neutrophil-activating chemokine released in response to monokine activation, *Arthritis Rheum* 36: 1295 (1993).
- 46- Rees M, Bowen JC, Payne JG, et al.: Plasma  $\beta$ -endorphin immunoreactivity in dogs during anesthesia, surgery, E.coli sepsis, and naloxane therapy, *Surgery* 93: 386 (1983).
- 47- Rubin DB, Wiener-Kronish JP, Murray JF, et al.: Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in non-pulmonary sepsis syndrome, *J Clin Invest* 86: 474 (1990).
- 48- Ruoslahti E: Integrins, *J Clin Invest* 87: 1 (1991).
- 49- Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, et al.: Structure and function of lipopolysaccharide binding protein, *Science* 249: 1429 (1990).
- 50- Strieter RM, Koch AE, Antony VB, et al.: The immunopathology of chemotactic cytokines: The role of IL-8 and monocyte chemoattractant protein-1, *J Lab Clin Med* 123: 183 (1994).
- 51- Szabo C, Wu CC, Mitchell JA, et al.: Platelet-activating factor contributes to the induction of nitric oxide synthase by bacterial lipopolysaccharide, *Circ Res* 73: 991 (1993).
- 52- Tobias PS, Mathison JC, Ulevitch RJ: A family of lipopolysaccharide-binding proteins involved in responses to gram-negative sepsis, *J Biol Chem* 263: 13479 (1988).
- 53- Tracey KJ: TNF (cachectin) in the biology of septic shock syndrome, *Circ Shock* 35: 123 (1991).
- 54- Turnbull RG, Talbot JA, Hamilton SM: Hemodynamic changes and gut barrier function in sequential hemorrhagic and endotoxic shock, *J Trauma* 38: 705 (1995).
- 55- Weikert LF, Bernard GR: The sepsis syndrome. Pharmacotherapy of sepsis, *Clin Chest Med* 17: 289 (1996).
- 56- Wright SD, Ramos RA, Patel M, et al.: Septin: A factor in plasma that opsonizes lipopolysaccharide-bearing particles for recognition by CD14 on phagocytes, *J Exp Med* 176: 719 (1992).
- 57- Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al.: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized double-blind controlled study, *Ann Intern Med* 116: 821 (1992).