

# MULTİPL ORGAN YETERSİZLİĞİ-İMMUNMODÜLATÖRLER, METABOLİK DESTEK VE ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Ünal DEĞERLİ<sup>1</sup>, İskender SAYEK<sup>2</sup>, Figen ESEN<sup>3</sup>

Burke 1963'de, peritonit veya ileuslu hastalarda esas hastalık nedeni düzeltildikten bir süre sonra solunum yetmezliği geliştiğini, solunum desteği ile yardım edilmesine rağmen birkaç gün içinde ventriküler aritmi, böbrek yetmezliği, sarılık, Gİ sistem kanamaları, vd. başladığını izlemiş ve bu tabloyu uzak organ yetmezliği olarak nitelemiştir(9,15). Bu bulgu birçok araştırmacı tarafından da saptanmış ve önce "Sekansiyel sistem yetmezliği", sonra "Multipl organ yetersizliği-MOY" olarak adlandırılmıştır. Günümüzde bu tablo "Multi organ disfonksiyon sendromu-MODS" veya "Sistemik inflamatuar respons sendromu-SIRS" olarak da adlandırılmaktadır(3, 7,19,35).

Sepsis, geniş doku yaralanmaları, pankreatit, organ iskemisi, peritonit, ileus, vd. gibi inflamatuar süreçlerde klinik tabloya birkaç gün içinde ateş, taşikardi, taşipne, lökositoz, kanda katekolamin ve kortikosteroid düzeyinin artması, hiperglisemi ve şiddetli protein katabolizması gibi hipermetabolik dönem bulguları eklenir. Hipermetabolik evrede mortalite %25-40 iken, bu fazı atlatan hastalarda birkaç gün sonra solunum yetmezliği, ventriküler aritmi, renal yetmezlik, hepatik yetmezlik ve Gİ sistem kanamaları gibi sistem hastalıkları gelişir ve bütün destek tedavilere rağmen MOY tablosu %80-95 mortalite ile sonuçlanır(10). MOY, geliştiğinde yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiğine göre, tedavi için tek ölçü olayın önlenmesi olmaktadır.

## İmmünonmodülatörler

Doku yaralanması veya sepsis başlaması ile iyileşme için gereken nöroendokrin ve inflamatuar süreç harekete geçer. Patolojik olay bölgesindeki epitel, makrofajlar, trombositler ve diğer kan hücrelerinden histamin, kallikrein, prostaglandin gibi vazoaktiv maddeler yanında interlökin (IL-1'den IL-13'e kadar değişik türde), tümör nekroz faktörü (TNF) ve aktive edici faktörler gibi immünonmodülatörler oluşup kana geçer. Patolojik olay şiddetli olduğunda ya da devam ettiğinde, yukarıda belirtilen inflamatuar süreç güçlü sistemik cevap olarak meydana çıkar; lokal olarak kalması beklenen reaksiyonlar ve mediatörler uzak organları tahrib etmeye başlar(6).

Tabloda gösterildiği gibi, son 10 yıl içinde birçok mediatör varlığı saptanmıştır. Bunlar, genelde infeksiyona sistemik cevabin meydana çıkışmasını tetiklerler. Örneğin, sepsisli hastada interlökin-6 (IL-6) yüksek seyreder. Nosokomiyal pnömonili hastanın bronş sekresyonunda IL-8 çok artmış bulunur. Yarallanmış hastada veya ameliyat edilmiş kişide ilk 6-8 saat içinde IL-6 düzeyinin hızla yükseldiği izlenmiştir. Bu hastalarda travmaya cevap olarak meydana çıkan akut faz proteinlerinin (adrenalin, kortikosteroid, kortizon, vd.) kan düzeyinin yükselmesinden birkaç saat önce IL-6 maksimum seviyeye ulaşmış bulunur(36). ARDS/MOY'lu hastaların hastaneye ilk geldikleri gün TNF ve IL-1'in çok yüksek olduğu, ikinci günden itibaren IL-6'nın yükselmeye başladığı izlenmiştir. Keza, sitokinlerin yüksek düzeyde seyretmesi ile MOY gelişmesi ensidansı arasında doğru orantılı bir ilişki varlığı izlenmiştir(36).

1- İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara.

3- İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Tablo. Sepsis-meditatörler ve etkileri.

1- Trombosit aktive edici faktör	Vazodilatasyon, trombosit agregasyonu
2- Prostaglandinler (TA2) (Prostasiklin)	Vazokonstriksiyon
3- Lokotrienler (LTB4)	Vazodilatasyon
4- İnterlökin grubu mediatörler (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8)	Ateş, taşikardi, hipermetabolizm
5- Tümör nekroz faktörü (TNF)	Şok, hipotansiyon
6- Diğerleri (Histamin, serotonin, kallikrein, proteaz, superoksidaz, nötrofil aktive ed.fak., vd.)	

Günümüzde infeksiyona sistemik cevabın ve hipermetabolik evrenin meydana çıkışmasını önlemek için birçok mediatör antagonisti denenmektedir. Monoklonal endotoxin antikorları, immunglobulin antikorları, TNF antikorları deney hayvanlarında yaşamı bir süre uzatabilmiş, dolaşım kollapsını durdurabilmiş veya geç dönemde sistematik hastalıkların meydana olmasını bir dereceye kadar önleyebilmiştir. Aynı şekilde, trombosit aktive edici faktör antagonisti, solubl TNF reseptörleri, antioksidanlar, antamanid, glukan, vd. güçlü antiinfeksiyöz ajanlar da halen deneme aşamasındadır(21,22, 24,41). Geniş klinik deneyimlerle desteklenmiş bir mediatör antagonisti henüz klinik uygulama alanına sokulamamıştır(6).

Yaralanma, yanık, geniş rezeksyon ameliyatları, vd. gibi olaylardan sonra meydana çıkan sistemik toksisite, sepsis, metabolik yıkım ve tek ya da çok organ yetmezliği durumunda gastrointestinal kanalın önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu patolojilerde ortaya çıkan "dolaşan kan hacmi azalması" durumu, intestinal iskemiye ve mukozal geçirgenliğin artmasına neden olmaktadır. Keza ileus, peritonit gibi barsak fonksiyonlarının durması ya da malnutrisyon veya zayıflama gibi durumlar da barsak mukozasının atrofiye olmasına ve permeabilitenin artmasına yol açmaktadır.

Barsakta bulunan bakteriler, geçirgenliği artmış mukozadan kolayca derine sızmaktadır; mezenter lenf ganglionlarına transloke olmakta ve sistemik bakteriyemiye, endotokssemiye ve inflamatuar mediatörlerin aktive olmasına yol açmaktadır. Lokal infeksiyon odağı olmaksızın bile, transloke olmuş bulunan bakteriler, kısa bir süre içinde sistemik inflamatuar respons sendromu (SIRS), ya da septik sendrom adını verdığımız bu tabloyu başlatmaktadır. Bu hastalarda libere olup kana geçmiş sitokinler izole edilip sağlıklı deneklere enjekte edildiğinde de aynı sendrom meydana çıkmaktadır(12). Bu nedenle, "barsaklar MOY'un drene edilemeyen absesidir", "barsaklar MOY'un motorudur", "sizdiran barsaklar", "barsak kökenli septik dönem" gibi tanımlamalarla MOY ile barsaklar arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir(5,33).

MOY, MODS veya SIRS özel bir hastalık durumu veya sendrom değildir. Birçok unsurun birarada birbirlerini tetikleyerek oluşturduğu karmaşık bir sistem/sistemler yetersizliği tablosudur. Bu nedenle olayın prevansiyonunu belirlemek, tedavi ölçülerini tanımlamak ve sonuçlarını karşılaştırmak ciddi sorunlar taşıır. MOY prevansiyonu için günümüzde esas sebebe yönelik tedavilerin yanında iki husus üzerinde önele durulmaktadır. Bunlardan birincisi gastrointestinal kanalın desteklenmesi ve esas olay başladığı andan itibaren en geç 12 saat içinde enteral beslenmenin başlatılmasıdır. İkinci husus, hipermetabolik evreyi karşılayabilecek ve immun mekanizmayı güçlendirecek bazı gıda maddelerinin enteral beslenmeye katkısı ve gerektiğinde ek bazı protein - enerji maddelerinin merkezi ven yoluyla verilmesi olmaktadır.

#### Metabolik destek

Sistemik inflamatuar cevap sendromu (SIRS)/multiorgan yetmezliği/multiorgan

disfonksiyon sendromu (MODS) majör travma, pankreatit, gibi nedenlerin yanında infeksiyon ve sepsise ikincil olarak gelişen inflamatuar yanıtın kontrol edilememesi sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Bu tablonun önemli etkilerinden biri, özgül olan ve olmayan immun sistemin fonksiyon bozukluğudur. SIRS varlığında nosokomiyal infeksiyonların ve sepsisin daha sık görülmesinin de temel nedeni bu etkidir(37).

SIRS/MODS'ta nosokomiyal infeksiyonlar, yaralanmanın 7-10. gününde ortaya çıkarlar. Bu infeksiyonlar sinüslerde, alt solunum yollarında, invazif kateterler ya da prostetik materyallerde veya idrar yollarında görülür. Bu infeksiyonlarda etkenler gastrointestinal kaynaklı bakterilerdir. Gastrointestinal kaynaklı bakteriler deri, üst gastrointestinal ve solunum sisteminde kolonize olur ve infeksiyona yol açar. Bu bakteriler tipik olarak *Pseudomonas* türleri, *Enterobacter* veya *Klebsiella* türleri, *Candida* türleri ve *Staphylococcus epidermidis*'tir(11). Bu özelliğinden dolayı MOY'nin "motoru" olarak yorumlanan gastrointestinal sistemin "üst" kısmı, Marshall ve arkadaşları tarafından drene edilmeyen abse olarak tanımlanmıştır(31). Bakterilerin adı geçen lokalizasyonarda iki ana yolla kolonize oldukları ileri sürülmektedir. Bunlar:

1- Mikroorganizmalar gastrointestinal sistem boyunca kolondan, ince barsağa ve oradan mideye ve solunum yollarına geçmektedirler.

2- Mikroorganizmalar barsak duvarından gereklilikle lenfatiklere ve oradan sistemik dolaşma geçmektedirler(11). İnfeksiyon gelişmesine doğrudan etkisi olan diğer bir faktör de beslenme durumudur.

İmmun sistemin baskılanması yanında inflamasyonun metabolik etkileri de önemli boyuttadır. Malnütrisyon, sistemik inflamatuar etki sonucu ortaya çıkar. Glukoneogenesis, proteolizis, üreagenezis, total azot atımı, lipoliz, akut faz protein sentezi, katabolizmada artışın malnütrisyona yol açması SIRS'te görülen etkilerdir(11). Malnütrisyon durumunda gecikmiş tipte hipersensitivite baskılanır, CD4+ ve T-hücre sayısında azalma ortaya çıkar. Yardımcı/supressör hücre oranında azalma görülür. Bunun yanında fagosit fonksiyonlarında azalma, düşük kompleman (C3) düzeyi ile opsonizasyonda ve lenfosit işlevlerinde baskılanma vardır. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda IL-1, IL-2 ve interferon-gamma protein malnütrisyonda azalır. Immunglobulin, sekretuar antikorlar düzeylerinde azalma ortaya çıkar(4,13,14,37). Bu etkiler immun baskılanma dolayısıyla infeksiyon gelişmesi ile doğrudan ilgilidir.

Metabolik ve beslenme desteğinin, hem inflamatuar yanıtın düzeltilmesi hem de infeksiyon gelişmesinin önlenmesi gibi etkileri vardır. Son yıllarda çalışmalar özellikle bu desteği veriliş yolu üzerinde yoğunlaşmış ve barsağın bariyer işlevi korunarak infeksiyon gelişmesinin önlenmesi hedeflenmiştir. Çünkü gastrointestinal sistemin önemli işlevlerinden biri endojen bakteriyel floraya karşı "immunokompetan" bir bariyer oluşturmasıdır(26).

Dudrick'in çalışmaları ile gündeme gelen intravenöz beslenme desteği, ağızdan beslenmeye hastaların прогнозunu önemli boyutlarda değiştirmiştir. Malnütrisyonun önemli etkilerinden biri olan gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonun baskılanmasının temel göstergelerinden olan anerjinin, intravenöz hiperalimantasyon ile düzeltildiği Daly ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(17). Ancak, anerjinin düzeltmesinin beslenme desteğinin etkisini gösterir bir parametre olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır. Fakat, daha sonra yapılan çalışmalarda, intravenöz beslenmenin immunsupressif olduğu ve infeksiyona eğilimi arttığı gösterilmiştir. Intravenöz yoldan beslenen hastalarda barsaklıarda atrofi meydana gelir, geçirgenlik artar, bakterilerin translokasyonu başlar ve intestinal IgA salgılanması azalır. Bakterilerin sistemik dolaşma geçmesi ile makrofajların uyarılması sonucu sitokinlerin açığa çıktığı ve sonra hipermetabolik cevabin geliştiği gösterilmiştir(32). Fong ve arkadaşları total parenteral nutrisyon alan

gönüllülerde endotoksine yanıtın, enteral beslenmeye göre artmış endojen mediatör salgılanması şeklinde geliştiğini göstermişlerdir(23).

Beslenmenin yolunun immun sisteme etkisi farklıdır. Enteral beslenmenin immun sisteme etkisi, doğrudan barsağın bariyer işlevini korumasına bağlıdır. Bunun yanında, barsaklarda kolonizasyon direncini de artırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarla enteral yoldan beslenen travmali hastalarda infeksiyöz komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir. Beslenme yolunun yaralanmaya cevabı etkilediği bilinmektedir(28). Kudsk ve arkadaşlarının daha sonra yaptıkları çalışmada immun sistemi destekleyen özel enteral diyetin, isonitrojenöz enteral diyeteye göre infeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir(29). Bu çalışmalar travmadan sonra erken dönemde başlatılan enteral beslenmenin olumlu etkisini göstermiştir. SIRS saptandıktan sonra, enteral veya parenteral beslenme başlanması ile yapılan bir çalışmada beslenme yolunun organ yetmezliği gelişmesi veya mortalite oranını etkilemediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarla yaralanmadan hemen sonra sistemik inflamatuar yanıtın henüz aşırı olmadığı bir dönemde (1-2 gün) hastaya enteral beslenmeye başlanmasıının önemli olduğu vurgulanmaktadır(11).

İnflamatuar yanıtın kendisinin patojen olup SIRS/MODS'da morbidite ve mortaliteyi artırdığı kabul edilmektedir. Bu nedenle bu klinik tablonun tedavisinde inflamatuar yanıtın modülasyonu kullanılmaktadır LPS, TNF ve IL-1'i bloke eden tedaviler bu amaçla kullanılmıştır. Ancak bugüne kadar bu tedavi yöntemlerinin sonuçları yüz güldürücü olamamıştır. Bu spesifik tedavi yanında, moleküler metabolizmanın regülasyonunu amaçlayan ve hücre işlevlerini etkileyen beslenme desteği bu amaçla kullanılmıştır. Enteral yoldan başlatılmış beslenmenin gastrointestinal mukoza bariyerini koruduğu ve yoğun bakım hastalarında infeksiyöz komplikasyonları azaltabileceğinin ileri sürülmüştür. Enteral beslenmenin, parenteral beslenmeye göre sekretuar IgA'yı daha çok artırdığı, daha az bakteriyel translokasyona neden olduğu saptanmıştır(30). Bu etkilerin bilinmesi yanında kullanılacak beslenme desteğinin bazı özelliklerinden yararlanılması immunmodülasyonu daha güçlü olarak sağlayacaktır. Kullanılacak besleyiciler SIRS/MODS/MOY'da tetikleyici mekanizmalar olan makrofajların uyarılmasını ve interlökin, TNF ve PgE2 ile LtB4 gibi eikozanoidlerin salgılanmasını baskılanan ve spesifik antijen uyarlarına karşı lenfosit proliferasyonunu uyararak özellikle olmalıdır(11). Bugün immunonutrisyon olarak bilinen enteral beslenme yöntemi bu etkileri değişik maddelerle sağlamaktadır.

İmmun sistemi uyarıcı maddeler; Omega-3 yağ asitleri, arginin ve RNA nükleotidleridir. Omega-3 yağ asitleri hücre membranının ana komponentlerindendir. Balık yağında bulunan bu doymamış yağ asitleri eikozopentanoidlerin artmasına ve interlökin ile TNF salgılanmasının baskılanmasına neden olur. Omega-6 yağ asitlerinin ise immun depresyon etkileri vardır.

Argininin önemli immun stimulatör etkisi vardır. Timotrofik etkisi nedeniyle sitotoksik "natural" öldürücü ve yardımcı T hücreleri yapımını artırmaktadır. Aynı zamanda arginin, nitrik oksidin ana kaynaklarından biridir. Arginin verilmesi ile septik hayvanlarda yaşam süresinin uzatıldığı gösterilmiştir.

RNA nükleotidlerinin de immun uyarıcı etkileri vardır. RNA'nın beslenmeye eklenmesi T lenfositlerinin olgunlaşması ve fenotipik ekspresyonuna yol açar ve infeksiyona direnci artırır. İmmunonutrisyon yönteminin travmali hastalarda kullanım ile hastanede kalis süresi kısallığı gibi, infeksiyöz komplikasyonlar da azalmaktadır(2,11,32).

İmmun sisteme doğrudan etkili olan bu maddelerin yanında, barsakta mukoza devamlılığını koruyarak immun sistemi destekleyen maddeler vardır. Barsaklar, ağır kritik hastalarda karaciğerde akut faz proteinleri ve glukoneogenesis için gerekli azot ve

protein öncü maddelerini sağlar. Glutaminin barsaklara trofik etkisi iyi bilinmektedir. Glutamin stres durumunda tercih edilmesi gereken aminoasittir. Glutamin kullanımı ile, SIRS/MODS/MOY'un tetikleyici mekanizması olarak bilinen bakteriyel translokasyonun azaltılabileceği gösterilmiştir(2). Glutaminin yanında, barsak mukozasına trofik etkisi olduğu bilinen başka maddeler de vardır. Kısa-zincirli peptidler, pektin, fiber gibi maddelerin trofik etkileri vardır. Kısa-zincirli yağ asitlerinin eklenmesi ile inflamasyonun azaltıldığı bildirilmektedir(32).

MultiorGAN yetmezliği durumunda, beslenme desteği, ortaya çıkan sistem hastalıklarına uyacak şekilde modifiye edilir. Karaciğer yetmezliği durumunda, aromatik aminoasitlerden düşük, dallı zincirli aminoasit ve argininden zengin bir beslenme desteği gerekir. Solunum yetmezliği varlığında ise karbohidrat kısıtlanır, yağ ve protein miktarı artırlar. Gastrointestinal sistem yetmezliği durumunda hem tedavi hem de profilaksi amaçlı enteral beslenme tercih edilmelidir.

#### **Antibakteriyel tedavi**

Sebebi açıklanamayan organ yetersizliklerinde, infeksiyon varlığı, günümüzde dikkate alınan bir olasılıktır. Ancak, okült infeksiyon mevcudiyeti MOY gelişmesi için gerekli ya da yeterli bir neden olamamaktadır. Çok dinamik bir proces olan MOY, bozulmuş bulunan immun homeostaz varlığında gelişen septik cevap ile mikrobiik infeksiyon arasındaki ilişkinin sonucu olarak meydana çıkar. Dolayısıyla infeksiyon, MOY gelişmesi için bir neden olabileceği gibi, sıklıkla bir sonuç olarak görülür ve infeksiyon varlığı uygun antibiotiğin seçimi için önemli bir kriter oluşturur(1).

MOY gelişmesine aday hastada, nosokomiyal infeksiyonun önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması anlamını taşır. Bu nedenle gastrointestinal sistemin selektif olarak dekontaminasyonu (SGD) yöntemi geliştirilmiş olup, aerobik floranın supresse edilmesi ve bakterilerin GI kanal boyunca yukarıya doğru hareket etmesinin önlenmesi amaçlanmıştır(39). Antibakteriyel ajanların ağızdan verilmesi ile sağlanan SGD ile nosokomiyal infeksiyonun ve dolayısıyla mortalitenin azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur(27,39). Ancak, bu uygulamanın etkisiz kaldığını iddia edenler de vardır(8,25).

SGD yöntemi ile intestinal florada potansiyel patojen mikroorganizmaların baskılanabilmesi için verilen antibiyotik kombinasyonunun aşağıda belirtilen özellikleri taşıması gereklidir. Kullanılacak antibakteriyel ilaçlar: 1-GI kanaldan asorbe olmamalı, 2-geniş spektrumlu olmalı, 3- anaerobik florayı bozacak etkileri olmamalı, 4- bakterisid olmalı, 5- tükrük ve feçes ile temasında inaktive olmamalı. Bu unsurlar dikkate alınarak hazırlanan antibakteriyel rejim: polimiksin E 400 mg/gün, tobramisin 320 mg/gün ve amfoterisin B 2000 mg gibi üçlü kombinasyon olmaktadır. Kinolonlar ve aztreonamın kullanılması da düşünülmüştür. Ancak, kinolonlar GI kanalda kolayca absorbe olmaktadır. Aztreonam feçes ile inaktive olur ve beta-laktamaz üretimini indüklediği için SGD amacıyla kullanımı şüphelidir.

SGD uygulamasında orofarins ve alt gastrointestinal sistem için değişik formüller de geliştirilmiştir(38). Orofarinks için amfoterisin B, kolistin ve tobramisin karışımından oluşturulan orobaz 0.25-0.5 g miktarda dudak veya dil altına konup 20 dakika süre ile uygulanır. Alt gastrointestinal sistem için amfoterisin 500 mg, kolistin 100 mg, tobramisin 80 mg süspansiyon hazırlanıp günde 4 kez nazogastrik sondadan verilir(16). Bu uygulama ile kritik hastalarda nosokomiyal infeksiyonların önlenebildiği izlenmiştir. Ancak, SGD yönteminin infeksiyona atfedilebilecek mortaliteyi azaltığı ya da MOY gelişmesini önleyebildiği veya tedavi ettiği henüz ispatlanamamıştır(34).

MOY gelişmesine aday olan veya MOY gelişmiş bulunan kişide en önemli husus, hastanın normal fizyolojik şartlarına geri döndürülmesidir. İntraabdominal infeksiyon

gelişmesi, abse birikmesi, vb. gibi durumlarda erken cerrahi girişim etkili antibiyoterapi ile desteklenir. Burada dikkate alınacak husus, bakterinin muhtemel giriş kapısına göre türünün tayini veya infeksiyonun nosokomiyal kökenli olup olmadığını tespitidir. Hastane ortamında gelişmiş patojen ajanlar ve bunların direnç profilleri gibi unsurlar hastanın fizyolojik şartları ve klinik tablo kadar önem taşır. Özellikle kritik hastalarda ve immun sistemi bozulmuş olanlarda antibiyotik seçiminde *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerine de etkili olanlar tercih edilir. Ayrıca, Gram pozitif patojen olma insidansının giderek artığının da hesaba katılması gerekmektedir. Dolayısıyla, başlangıç için geniş spektrumlu ajanlar seçilir; etken patojen ajanın tespiti ve antibiyogram bulgularına göre uygun antibiyotiğe geçirilir(1).

Son yıllarda meydana çıkan diğer husus, antibiyotiğin indüklediği endotoksin salınımı olgusudur. Antibiyotikler bakteri hücresi duvarını tahrib ederek endotoksinin aşırı miktarda kana geçmesine neden olmakta ve bu durum TNF'nin etkisini güçlendirerek doku harabiyetini artırmaktadır. Aztreonam, seftazidim, sefuroksim, imipenem ve tobramisin gibi bakterisidlerin endotoksin salınımı konusunda etkileri incelendiğinde, en düşük serbest endotoksin düzeyinin imipenemde olduğu izlenmiştir(18). Keza *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa* ile yapılan araştırmalarda imipenemin en hızlı bakteri öldürülüğü yanında en az endotoksin salınımı sağlayıcı olduğu saptanmıştır(20). Endotoksin konsantrasyonunda artış ile mortalite arasında doğru orantılı ilişki olduğu meydana çıkmıştır(16). Antibiyotik seçiminde bu hususun da dikkate alınması gerekmektedir.

Hafif veya orta şiddette infeksiyonlarda, beta-laktamaz inhibitörü ile güçlendirilmiş aminopenisilin veya aminoglikozit antibiyotiklerinden biri ile 3.kuşak sefalosporin kombinasyonu verilir. Bu uygulama *E.coli*, *Klebsiella*, stafilokok ve streptokok gibi patojenlere etkili olur. Karın içi patolojilerde tedaviye antianaerobik ajanlar da eklenir.

Daha ağır ve hayatı tehdit oluşturan infeksiyonlarda seçilecek antibiyotiğin hem çoğul dirençli patojenlere karşı geniş spektrumlu olması, hem de endotoksin salınımına minimum etkili olması dikkate alınır. Kinolonlar, aminoglikozitler Gram pozitiflere etkili antibiyotiklerle kombine edilebilir. Günümüzde tüm ihtiyaçlara cevap veren ajan, imipenem veya karbapenem antibiyotik grubudur. Ağır olgularda, metisiline dirençli *S.aureus* ve *S.epidermidis* infeksiyonlarında ya da penisiline dirençli enterokoklarda vankomisin ve teikoplanin tek başına veya diğer antibiyotiklerle beraberce kullanılabilir.

Günümüzde multipl organ yetmezliği için popüler olan bakiş açısı, infeksiyonun MOY tablosunun başlangıcında önemli faktör olduğu ve intestinal kanalın infeksiyon ajanları için hazır rezervuar oluşturduğudur(40). Barsak fonksiyonunun bozulması ve mukozada atrofi gelişmesi sonucu meydana çıkan bakteriyel translokasyon durumunun MOY'u başlattığı ve MOY ile beraber seyrettiği teorisi genel kabul görmüştür. Ancak, bu teori halen tartışımlıdır ve bakteriyel translokasyonun MOY için bir neden ya da sonuç olduğu kesinlik kazanmamıştır(40). Günümüzde antibiyotiklerin sağladığı, inflamatuar gelişmelere aşırı cevap olarak meydana çıkan tabloya neden olan muhtemel faktörleri minimize etmek olmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Adam D, Gerlach B: Antibacterial treatment of sepsis, "Reinhart K, Eyrich K, Sprung C (eds): *Sepsis*" kitabında s.246, Springer-Verlag, Berlin (1994).
- 2- Andrassy RJ: Preserving the gut mucosal barrier and enhancing the immune response, *Contempt Surg* 42:21 (1987).
- 3- Baue AE: Multiple, progressive or sequential system failure, *Arch Surg* 110:779 (1975).

- 4- Baue AE: *Host Defense System Failure in Multiple Organ Failure*, s.354, Mosby Year Book, St Louis (1990).
- 5- Baue AE: The role of the gut in the development of multiple organ in cardiothoracic patients, *Ann Thorac Surg* 55:822 (1993).
- 6- Baue AE, Herrmann V: Nutritional and metabolic support in multipl organ failure," Latifi R, Dudrick SJ (eds): *Surgical Nutrition. Strategies in Critically Ill Patients*" kitabında s.49, Landes Com., Austin (1995).
- 7- Border JR, Tibbets JC, Schenk WG: Hypoxic hyperventilation and acute respiratory failure in the severly stressed patient: Massive arteriovenous shunt?, *Surgery* 54:710 (1968).
- 8- Brun-Bonissen C, Legrande P, Rauss A: Intestinal documentation for control of nosocomial multi-resistant and gram negative bacilli, *Ann Intern Med* 110:873 (1989).
- 9- Burke JF, Pontoppidan H, Welch CE: High output respiratory failure. An important cause of death ascribed to peritonitis or ileus, *Ann Surg* 158:581 (1963).
- 10- Cerra FB: Multiorgan yetmezliği sendromu, "Sayek İ (ed): *Temel Cerrahi*" kitabında s.176, Güneş Kitabevi, Ankara (1996).
- 11- Cerra FB: Modulating the inflammatory response and its associated immune dysfunction, "Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB (eds): *Intensive Care Medicine*" kitabında s.2204, Little Brown, London-New York (1996).
- 12- Cerra FB, Siegel JH, Coleman B: Septic autocannibalism failure of exogenous nutritional support, *Ann Surg* 192:570 (1980).
- 13- Chandra RK: Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious disease in humans and rodents, *J Nutr* 122:754 (1992).
- 14- Chandra RK, Kumari S: Nutrition and immunity. An overview, *J Nutr* 124:1433 (1994).
- 15- Clowes GHA Jr, Zuschneider W, Turner M: Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections and other parts of the body, *Ann Surg* 167:630 (1968).
- 16- Crome D: Pharmaceutical technology in selective decontamination, "Van Saene HKF, Stouthenbeek CP, Lawin P, Ledingham I (eds): *Infection Control by Selective Decontamination*" kitabında s.109, Springer-Verlag, Berlin (1989).
- 17- Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM: Intravenous hyperalimentation: Effect on delayed hypersensitivity in cancer patients, *Ann Surg* 192:587 (1980).
- 18- Dofferhoff ASM, Esselink MT, de Vries-Hospers HG, van Zanten A, Bom VJJ, Weits J, Velenga E: The release of endotoxin from antibiotic-treated E.coli and the production of tumor necrosis factor by human monocytes, *J Antimicrob Chemoter* 31:373 (1993).
- 19- Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure, *Surg Gynecol Obstet* 144:323 (1977).
- 20- Eng RHK, Smith SM, Fan-Hawart P, Ogbara T: Effect of antibiotics on endotoxin release from Gram negative bacteria, *Diagn Microbiol Infect Dis* 16:185 (1993).
- 21- Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JF: Influence of an antitumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis, *Crit Care Med* 21:318 (1993).
- 22- Fisher CJ, Slotman GJ, Opal SM: Human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the treatment of patients with sepsis syndrome, *Circ Shock* 1:42 (1993).
- 23- Fong YM, Marano MA, Barber A, He W, Moldawer LL, Bushman ED, Coyle SM, Shires GT, Lowry SF: Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans, *Ann Surg* 210:449 (1989).
- 24- Greeman 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* 266:1097 (1991).
- 25- Heartaneuer U, Murey AE, Williams PS: Infection surveillance and selective decontamination of digestive tract (SDD) in critically ill patients; results of a controlled study, *Infection* 18:522 (1990).
- 26- Hyland DK, Cook DJ, Guyatt GH: Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence, *Intensive Care Med* 19:435 (1993).

- 27- Kerver AH, Rommes JA, Meissen -Verhage EAE: Prevention of colonization and infection in critically ill patients; a prospective randomized study, *Intensive Care Med* 16:1087 (1988).
- 28- Kudsk KA, Croce MA, Fabia TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA, Kuhl MR, Brown RO: Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma, *Ann Surg* 215:503 (1992).
- 29- Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard E, Dickerson RN, Fabian TC: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immunoenhancing diet reduces septic complications, *Ann Surg* 224:531 (1996).
- 30- Lin MT, Saito H, Fukushima R, Inaba T, Fukatsu K, Inoue T, Furukawa S, Han I, Muto T: Route of nutritional supply influences local, systemic and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge, *Ann Surg* 223:84 (1996).
- 31- Marshall JC, Christou NV, Meakins JC: The gastrointestinal tract: The "undrained abscess" of multiple organ failure, *Ann Surg* 218:111 (1993).
- 32- McClave SA, Lowen CC, Snider HL: Immunnutrition and enteral hyperalimentation of critically ill patients, *Dig Dis Sci* 37:1153 (1992).
- 33- Meakings JL, Marshall W: The gastrosophagal tract: the "motor" of MOF, *Arch Surg* 121:197 (1986).
- 34- Pasquale MD, Cipolle MD, Cerra FB: Bacterial translocation; with versus reality, "Reinhart K, Eyrich K, Sprung C (eds): *Sepsis*" kitabinda s.86, Springer-Verlag, Berlin (1994).
- 35- Polk HC Jr, Shields CL: Remote organ failure: a valid sign of occult intraabdominal infection, *Surgery* 81:310 (1977).
- 36- Pullicino EA, Carli F, Poole B: The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and dental injury, *Lymphokine Cytokine Res* 9:231 (1990).
- 37- Shrouts EP: Basis concepts of immunology and its application to clinical nutrition, *Nutr Clin Pract* 8:131 (1993).
- 38- Stoutenbeek CP: Topical antibiotic regimen, "Van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Lawin P, Ledingham I (eds): *Infection Control by Selective Decontamination*" kitabinda s.95, Springer-Verlag, Berlin (1989).
- 39- Stoutenbeek CP, Seanett FK, Muralda DR: The effect of SDD on colonization and infection rate in multiple trauma patients, *Intensive Care Med* 10:185 (1984).
- 40- Wells CI: Bacterial translocation. Cause or effect of multiple organ failure? "Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*" kitabinda s.208, Springer-Verlag, Berlin (1996).
- 41- Ziegler EJ, Fischer C, Suprung C, The HA-IA Sepsis Study Group: Treatment of gram-negative bacteremia septic shock with HA-IA human monoclonal antibody against endotoxin, *N Engl J Med* 324:429 (1991).