

## YAPTIKLARIMIZA ELEŞTİREL BAKIŞ

Ömrüm UZUN

İlk kez 1982 yılında septik şok tedavisinde J5 antiserumu ile elde edilen başarıdan sonra klinik sepsis araştırmaları bir dizi başarısızlığa mahkum olmuştur (4,5). Septik şoka yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesi amacıyla en az 23 çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmaya 13,000'in üzerinde hasta alınmış; ne yazık ki sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır (7) (Tablo 1). Geriye dönük analizler yapıldığında, bu çalışmaların büyük bir kısmında belirli bir hasta alt grubunda etkinlik saptanmış, ancak genel olarak bütün hasta popülasyonunda etkili olduklarına ilişkin bir kanıt elde edilememiştir.

Hücrel ve humoral sistem arasındaki karmaşık ilişkiler, patojen ve konakçı savunma sistemleri arasındaki dinamik etkileşimler, çok sayıda altta yatan hastalık ve konakçı komorbiditesi; ağır sepsis patogenezinin aydınlatılmasındaki gelişmelere karşın bu alanda basit yanıtlar ve tedaviyi tam olarak hedefleyen yaklaşımlar ile sonuç alınmasını engellemektedir.

### GEÇMİŞİN HATALARI

Klinik araştırmalardaki bu iç karartıcı sonuçlar elbette boşa gitmemiştir. Elde edilen bilgiler öncekilerle birleştirilmiş ve sepsis süreci daha iyi anlaşılmasına çalışılmıştır.

Başarısızlığın temel nedenleri nelerdir?

1. Sepsis tek bir klinik tablo değil, heterojen bir sendromdur (2). Septik şok ise bu kaskadın son aşamasıdır. Çok farklı mikroorganizmalar çok heterojen bir hasta popülasyonunda sepsise neden olabilir. Böylesine heterojen ve karmaşık bir yapıda tüm hastalara iyi gelecek bir "mucize ilaç" bulma olasılığı son derece küçüktür.

2. Hayvan modellerinin kliniğe uygulanabilirliği tartışmalıdır. Hayvan modellerinden elde edilen veriler bazen yanıltıcı olabilmekte ve genel olarak iyimser bir tablo çizmektedir. Hayvan modelleri spesifik olarak tedavi etkinliğini tek başına bir değişken olarak incelemeye yönelir. Deneylerde kullanılan hayvanlar genç, sağlıklı, yeterli beslenme düzeyinde ve genetik olarak aynı veya benzer yapıdadır. Deneylerin çoğunda tedavinin etkinliği zamana bağımlıdır; enfeksiyon oluşturulmasıyla eşzamanlı girişimler başarılı sonuç vermekte, buna karşılık enfeksiyondan sonra başlanan uygulamalar başarısız kalabilmektedir. Öte yandan, hayvan modellerinde mikroorganizma yükü çok fazladır ve deney hayvanlarının mortalitesi de bu yük ile doğru orantılıdır. Septik hastalarda ise komorbiditeler istisna değil, kuraldır. Mortalitede sepsisin katkısının ne kadar, altta yatan hastalık veya komorbiditelerin katkılarının ne kadar olduğunu belirlemek imkansızdır.

3. Sepsisten sorumlu mikrobiyal mediyatör sadece endotoksin değildir, süperantijenler, peptidoglikan yapıları, lipoteikoik asit, DNA fragmanları da rol oynayabilir. Bu nedenle, Gram negatif mikroorganizmalar, Gram pozitif patojenler ve mantarlar ile gelişen sepsis aynı kaba konulmamalıdır.

4. Sepsisin immunopatogenezi dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Birçok hastada proinflatuvar sitokinler saptanabilir düzeylerin altındadır; buna karşılık anti-inflatuvar sitokinler ve spesifik sitokin inhibitörleri yüksek düzeydedir. Proinflatuvar sitokinlere doku yanıtı da zamanla değişiklik gösterir. İşte bu nedenlerle antisitokin tedavinin ne zaman verileceği ve ne zaman kesileceğini belirlemek çok önemlidir (9). Doğru zamanla-

Tablo 1. Son 10 yılda tamamlanan sepsis klinik araştırmalarının özeti (7).

Deneysel ajan	Çalışmanın fazı	Sonuçlar ve yorum
Yüksek-doz kortikosteroidler	2 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; böbrek fonksiyon bozukluęu olan hastalarda kötüleřme
HA-1A (anti-lipid A monoklonal antikor)	2 faz III çalışma, meningokoksehide küçük çalışmalar	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; meningokoksehide daha iyi yanıt eğilimi (ilk sonuçlar)
E5 (anti-lipid A monoklonal antikor)	3 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; bazı alt gruplarda organ disfonksiyonunda düzelme
İnterlökin 1-reseptör antagonist	2 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok
Trombosit aktive edici faktör inhibitörleri	1 faz II, 1 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; Gram negatif sepsiste daha iyi yanıt eğilimi
Bradikinin antagonistleri	Faz II, faz III çalıřmalar	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; Gram negatif sepsiste daha iyi yanıt eğilimi
İmmunoglobulinler	1 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok
Anti-TNF monoklonal antikorlar	3 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok; şoklu hasta alt gruplarında düzelme
TNF-reseptörü: immunoglobulin yapıları	2 faz II çalıřma, 1 faz III	Faz II - p75 reseptörü ile daha kötü sonuç (p<.01); p55 reseptörü ile faz II çalışmada daha iyi yanıt eğilimine karşı genel hasta popülasyonunda yararı yok
L-N-mono metil arginin	1 faz III çalıřma	Genel hasta popülasyonunda yararı yok (ilk sonuçlar)
Ibuprofen	2 faz II, 1 faz III çalıřma	Ateř, tařıkardi, oksijen tüketiminde azalma, mortaliteye etkisi yok

ma ve doğru doz hayvan modellerinden elde edilen verilerle saptandığı için çoğunlukla başarılı olmamaktadır.

5. Sepsiste sonucu etkileyen çok sayıda değişken vardır (3,9,10). Bunların bir kısmı sepsisten önce hastada mevcuttur, bir kısmı ise sepsisin seyri sırasında yerleşir (Tablo 2). Sonucu etkileyen faktörlerin başında alta yatan hastalığın şiddeti gelir. Çeřitli genetik, immunolojik, mikrobiyolojik ve hemodinamik parametreler sepsiste prognozu etkiler. Birçok hastanın birden fazla komorbiditesi vardır. Ayrıca, antibiyotik tedavisinin uygunluğu, destekleyici tedavinin yeterliliği, septik odağın kontrolü ve yeterli cerrahi girişim gibi dokto-

Tablo 2. Sepsiste sonucu etkileyen faktörler.

Sepsisten önce varolan	Sepsis seyri sırasında gelişen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alttı yatan hastalığın şiddeti</li><li>• Komorbidite</li><li>• Bir veya daha fazla organ disfonksiyonu</li><li>• İnflamatuvar uyaranlara genetik ve fizyolojik yanıt verme</li><li>• Hastane veya Yoğun Bakım Ünitesinde yatış süresi</li><li>• İmmünkompetans ve beslenme durumu</li><li>• İnfekte eden mikroorganizmanın türü ve yerleşimi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut fizyolojik hasar skoru (APACHE II, APACHE III, vd.)</li><li>• Antibiyotik tedavisinin yeterliliği</li><li>• Cerrahi drenajın yeterliliği</li><li>• Yeni organ disfonksiyonu gelişmesi</li><li>• Beslenme desteğinin yeterliliği</li><li>• Uzun süreli ventilasyon</li><li>• Hipotermi veya uzun süreli hipotansiyon</li></ul>

run tedaviyle ilgili kararları da sonuca etki eder. Bütün bu değişkenlerin klinik bir çalışmada kontrol edilmesi zordur. Yakın zamanlarda yapılan meta-analizlerde antimediyatör tedavi ile plasebo grubuna göre küçük de olsa anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (11). Bu durum, her bir kolda binlerce hastanın yer aldığı klinik çalışmalara gereksinim olduğunu ortaya koymaktadır.

6. SIRS, sepsis ve septik şokun klinik tanımları çok kesin ayırt edici nitelikte değildir (1,6). Bu klinik tanımlar, hastanın proinflamatuvar mı, yoksa antiinflamatuvar tarafta mı olduğunu göstermeye yeterli değildir.

7. Klinik araştırmaların gücü genellikle yeterli olmamıştır. Faz I ve faz II çalışmalardan elde edilen iyimser sonuçlara dayanan hesaplamalarla faz III araştırmalar yapılmıştır. Bu rakamların çok sayıda değişkenin yer aldığı farklı hasta popülasyonlarında yeterli olmaması çok olasıdır.

8. Klinik araştırmalarda genellikle sonucun değerlendirilmesinde sepsisten sonraki 28 gün içindeki mortalite son nokta ("end point") olarak ele alınmaktadır. Bu bazı sorunlar taşımaktadır. Birincisi, bir ay içinde yoğun bakım ünitesinde veya serviste hastanın prognozunu etkileyecek çok sayıda gelişmeler olmaktadır. İkincisi, mortalitenin düşük olduğu hastalar doğal olarak elenmekte ve bu klinik çalışmalara alınmamaktadır. Oysa bu grup henüz sepsisin erken dönemlerinde olduğu için antimediyatör tedaviden çok daha fazla yararlanabilir.

Sonuç olarak, gelecekte klinik araştırmaların planlanmasında daha önceki çalışmaların başarısızlık nedenleri dikkate alınmalı, elde edilen veriler sepsis patogeneziyle ilgili son bilgilerle birleştirilmelidir. Ancak böyle bir yaklaşımla halen mortalitesi yüksek olan bir sepsisin tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med* 20: 864 (1992).
- 2- Bone RC: A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis, *JAMA* 266:1686 (1991).
- 3- Brun-Buisson C, Doyon F, Cartlet J, et al: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults, *JAMA* 273:968 (1995).

- 4- Hoffman W D: Anti-endotoxin therapies in septic shock, "Natanson C (moderator): Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms on pathogenesis", *Ann Intern Med* 120:772 (1994).
- 5- Luce J M: Introduction of a new technology into critical care practice: A history of HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin, *Crit Care Med* 21:1233 (1993).
- 6- Muckart D J J, Bhagwanjee S: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients, *Crit Care Med* 25:1789 (1997).
- 7- Opal S M, Cross A S: Clinical trials for severe sepsis, *Infect Dis Clin North Am* 13:285 (1999).
- 8- Sibbald W J, Vincent J-L: Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis, *Intensive Care Med* 21:184 (1995).
- 9- Suffredini A F: Anticytokine therapies, "Natanson C (moderator): Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms on pathogenesis", *Ann Intern Med* 120:771 (1994).
- 10- Uzun Ö, Akalın H E, Hayran M, Ünal S: Factors influencing prognosis in gram-negative bacteremia: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital, *Clin Infect Dis* 15:866 (1992).
- 11- Zeni F, Freeman B, Natanson C: Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment, *Crit Care Med* 25:1095 (1997).