

SEPSİS VE SEPTİK ŞOKUN GÜNÜMÜZDEKİ TANIMLAMASI VE TEDAVİSİ

Kutay AKPİR, Lütfi TELCİ, Kamil PEMBEÇİ, Figen ESEN

Update definitions and therapy of sepsis and septic shock.

Sepsis ve septik şok özellikle son yıllarda organ destek sistemlerinde ilerleyen teknolojiye ve bu teknoloji sayesinde hadisenin patofizyolojisinin daha da iyi aydınlanmasına rağmen, kritik hastalarda önde gelen mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yunan dilinde "pislenme" anlamına gelen sepsis, enfeksiyona karşı tüm organ sistemlerinin rol oynadığı klinik, hemodinamik, hematolojik, biyokimyasal ve inflamatuvar cevabın ortaya çıkardığı bulguları içeren bir klinik tablodur (Tablo 1) (7). Uzun yıllar sepsis ve enfeksiyon terimleri birbirinin alternatifi olarak kullanılmışsa da, son yıllarda yapılan araştırmalar sepsisin vücudu istila eden organizmadan ziyade konağın yetersiz immunolojik cevabına bağlı olarak ortaya çıkan bir inflamatuvar cevap olduğunu göstermiştir. Sepsisin klinik tablosunda tümör nekrotizan faktör (TNF), çeşitli interlökinler, platelet aktive edici faktör (PAF), araziidonik asid metabolitleri gibi bir çok mediyatörün salgılanması söz konusudur. Aynı mediyatörlerin salınmasıyla benzer

Tablo 1. Sepsis ve septik şok bulguları.

Sepsis:
Ateş
Taşikardi
Taşipne, respiratuvar alkaloz
Artmış kardiyak output, düşük vasküler rezistans
Lökositoz, lökopeni (sola kayma)
Artmış hücrese metabolizma, artmış oksijen tüketimi
Artmış insülin ihtiyacı
Inflamatuvar belirtiler: artmış sedimentasyon, yüksek C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyi
Artmış sitokin düzeyleri: TNF, IL-6 vs
Kütanöz belirtiler
Oftalmik belirtiler
Organ disfonksiyonları: ARDS, böbrek yetersizliği, şuur bulanıklığı
Septik şok:
Arteriyel hipotansiyon (SAP <90 mmHg veya MAP < 60 mmHg)
Doku hipoperfüzyon bulguları: arteriyel laktik asit >2 mEq/l olması
Doku hipoperfüzyon bulguları: oligüri, şuur kaybı vs.

tablonun travma, pankreatit, iskemi, reperfüzyon ve hatta kalp yetersizliği durumlarında da ortaya çıktığı gösterilmiştir(7). Sepsisin enfeksiyonla ilişkili klinik bir tablo oluşuna rağmen aynı bulguların enfeksiyon haricinde de ortaya çıktığı akıld tutulmalıdır. Pozitif kan kültürü veya bariz bir enfeksiyon odağının mevcudiyeti sepsis tablosunda enfeksiyonun rol oynadığının ispatı için gereklidir. Bazı klinik durumlarda ise sepsisin nedeni tahmin edilen ve ispatlanmamış bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Bu gibi kritik hastalarda intestinal bakteri ürünlerinin rezorbsiyonu yani translokasyonu söz konusu olabilir(9). Ne var ki tedavi edilebilecek bir enfeksiyon odağının bulunmadığı durumlarda mortalite oranlarında hiçbir farklılık saptanamamıştır(8). Kesin olan bir şey varsa o da son yıllardaki gelişmelerin bu klinik tabloların tanımlanmasında bir kargaşa yarattığıdır. Tabii ki bu konuyla uğraşan bilim adamlarının, bu hastaların tanımlanmasında ortak bir terminolojide anlaşmalarının önemi açıktır. Dolayısıyla bu amaca yönelik olarak 1991 yılında

"American College of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" birliklerinin desteği altında yapılan konsensus konferansında sepsis veya konağın immunolojik cevabına bağlı oluşan klinik tablolara ait hem klinisyenler hem de araştırmacılar tarafından kullanılacak ortak bir tanımlama gerçekleştirilmiş ve bu konferansın sonuçları Haziran 1992 "Chest" ve "Critical Care Medicine" dergilerinde basılmıştır (Tablo 2)(3). Böylelikle daha universal bir karakter kazanan tanımlamaların aracılığı ile, hastaların kliniğinin, patofizyolojisinin, prosesinde yer alan ajanların ve önerilen tedavi metodlarının araştırılmasında ve sonuçta daha yararlı tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde daha net, daha karmaşasız bir sonuç sağlanacağı düşünülmüştür (Şekil 1).

Tablo 2. 1991 Konsensus Konferansında kabul edilen terminoloji.

İnfeksiyon:

Normal kontakta mikroorganizma invazyonu neticesinde ortaya çıkan inflamatuvar cevap

Bakteriyemi:

Kanda canlı bakteri bulunması

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS-Systemic Inflammatory Response Sendrome):

Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen sistemik inflamatuvar cevap

Aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlası:

Vücut ısısı $>38^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$

Kalp hızı $>90/\text{dk}$

Solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$

Lökosit $>12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$ veya % 10 immatür band formasyonu

Sepsis:

İnfeksiyona bağlı gelişen inflamatuvar cevap

Aşağıdaki bulgulardan en az iki veya daha fazlası:

Vücut ısısı $>38^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$

Kalp hızı $>90/\text{dk}$

Solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$

Lökosit $>12,000/\text{mm}^3$, $<4,000/\text{mm}^3$ veya % 10 immatür band formasyonu

Ağır sepsis:

Sepsisin organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon varlığındaki klinik tablosu. Hipoperfüzyon ve perfüzyon anormallikleri; oligüri, şuur bulanıklığı ve laktik asidozu içermekle birlikte bunlarla sınırlı değildir.

Septik şok:

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun mevcut olduğu durum

Hipotansiyon:

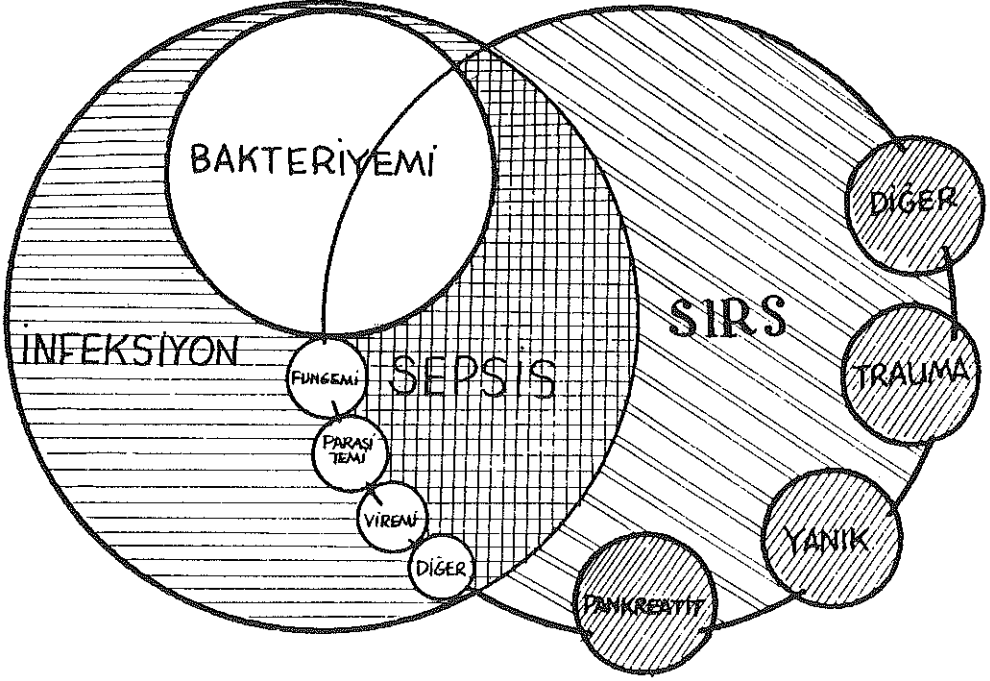
SAP $<90 \text{ mmHg}$ veya bazal sistemik basınçtan $>40 \text{ mmHg}$ düşüş

MODS (multipl organ disfonksiyon sendromu):

Herhangi bir destek tedavi olmadan organ fonksiyonlarının homeostasisi koruyamadıkları durumdur.

Tablo 2'de klinik bulgularının ayrıntıları ile belirtildiği "sepsis" terimi konağın mikroorganizmaların istilasına verdiği cevap için kullanılırken, buna akronim olan SIRS (sistemik inflamatuvar cevap sendromu) generalize inflamatuvar cevabı daha geniş bir spektrum içinde tanımlamaktadır (Ne var ki son yazılarda, SIRS gibi ayrı bir tanımlamanın da mevcut terminoloji karmaşasını çözümlenmede yetersiz kalacağına işaret edilmektedir).

SIRS son derece hassas bir antite olup çok geniş bir hasta spektrumunu içermektedir. Dolayısıyla çoğu yoğun bakım hastasının SIRS kriterlerine uyduğu görülmektedir. Özellikle klinik çalışmaların ve prognoza yönelik tedavi stratejisinin hastalığın ağırlık derecesinin "ağırlık indeksini" belirleyecek şekilde skorlanmasına dayanması gerekmektedir.



Şekil 1. İnfeksiyon, sepsis ve SIRS; kendi aralarındaki ilgili diğer durumlarla olan ilişkisi(3) .

Dolayısıyla bir infeksiyon kaynağının tespit edilemediği SIRS teşhisi sonrasında hastanın skorlama sistemiyle değerlendirilerek mevcut risk faktörlerinin tesbiti hem bu yönde prognoza yönelik tahminler hem de bir çok "innovative" yeni tedavi yöntemlerinin kullanımında rehber olması açısından son derece önem taşımaktadır(5).

KLİNİK BULGULAR

Sepsiste, septik şok klinik tablosunun gelişmesi günler içerisinde olabileceği gibi hastanın saatler içinde ölümüne yol açabilecek şekilde hızlı da seyredebilir. Şokun gelişmesi mortaliteyi oldukça arttıran bir faktördür. Dolayısıyla tedavide başarının anahtarlarından biri de septik şokun mümkün olan en erken dönemde tesbit edilip gerekli önlemlerin alınarak hastanın bir an önce şok klinik tablosundan kurtarılmasıdır. Sepsiste en erken değişiklikler hastanın vital fonksiyonlarında veya mental statusunda görülebilir. Ateş veya hipotermi, taşikardi, hiperventilasyon veya şuur durumundaki değişikliklerin mevcudiyeti, derhal kan kültürlerinin alınması ve olası tedavinin başlatılması için uyarıcı olmalıdır. Bu klinik prosesin erken döneminde kan basıncı normal veya hafifçe düşmüş olabilir; ekstremiteler perfüzyonu genellikle yeterlidir. Ne var ki klinik tablo ilerledikçe hipotansiyon görülmeye başlar ve ekstremiteler perfüzyonunun azalması ile birlikte cilt, siyanotik ve soğuk bir durum alabilir. Ciltteki peteşiyal görüntüler dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişme olasılığına karşı klinisyenleri uyarmalıdır. Eğer koagülasyon kaskadı uyarılmışsa ki, genellikle Gram negatif sepsiste görülür, DIC gelişmesi kaçınılmaz olabilir. Pulmoner arter kateter (Swan-Ganz) monitorizasyonunun yaygın kullanımı ile birlikte septik şokta ortaya çıkan kardiyovasküler değişikliklerin ölçüm ve dökümantasyonu mümkün olabilmektedir. Geleneksel olarak, bu klinik tabloda hemodinamik değişiklikler bir spektrum halinde karakterize edilmişlerdir ki, buna göre başlangıçta düşük vasküler rezistansla birlikte artmış kardiyak out-put; tablonun progresyonuyla azalan kardiyak out-put ve artan sistemik rezistans şeklindedir. Ne var ki her zaman bu forma uymayabilen hemodinamik değişikliklerin idamesinde invaziv monitorizasyon tekniklerinin ve çeşitli doku perfüzyon değerlendirme

yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Aynı zamanda laktik asit düzeylerinin takip edilmesi hipoperfüzyon ve yetersiz aerobik glikoliz hakkında fikir verecektir. Azalan laktik asit düzeyleri genellikle tablonun iyi seyri ile birlikte görülür.

Septik şok klinik tablosunda ARDS gelişmesi % 20 olarak bildirilmiştir. Bu tabloda pulmoner fonksiyonların etkilenmesi erken dönemde olur ve kendini klinik olarak dispne, taşipne ve hipoksi bulguları ile belli eder. Sıklıkla erken dönemde hipoksemi varlığında veya yokluğunda bir respiratuar alkaloz mevcut olabilir. Hastalık seyrinin ilerlemesiyle bunu respiratuar ve metabolik asidoz izler. Dolayısıyla ventilasyon destek tedavisi yani mekanik ventilasyon dokuya oksijen sunumu ve uygun pH temini için son derece önemlidir(6). Septik şokta akut böbrek tubulus nekrozu ve oligürük böbrek yetersizliği gelişme oranı da çok yüksektir. Böbrek kan akımının sağlanabilmesi için sıvı idamesinin optimal düzeyde tutulması ve hastanın yüklenmeden idamesi ancak invaziv monitorizasyon ve tedavi başlığında daha detaylı olarak değerlendirilerek konvansiyonel olmayan ekstrakorporal (hemofiltrasyon) teknikleri ile olabilir. Özellikle belirgin hipotansiyon varlığında karaciğer fonksiyonlarındaki yetersizlik kendini artmış enzimlerle (SGOT, SGPT) gösterir. Ne var ki yeterli basıncın ve perfüzyonun temini ile enzimlerde ani düşüş ve normale dönüş izlenebilir(10). Sonuçta bir prosesi içeren sepsis ve septik şok klinik tablosunda en az iki veya daha fazla organ sisteminin yetersizliği ile görülen multi sistem organ yetersizliği (MSOF) sendromu ortaya çıkar. Bu sendromda mortalite % 60'ların üzerinde olarak belirtilmektedir. Ne var ki yaşam destek sistemlerinin gelişmesi MSOF ve septik sendrom gibi yüksek mortal seyreden durumlarda sonuç açısından umut vaat etmektedir.

TEDAVİ

Septik şokta tedavi organizasyonunda stratejik uygulamalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir(2):

1. GEREKLI (ESSENTIAL): Hemodinamik destek, oksijenizasyon, sıvı tedavisi, vazopressor, kardiyotropik ajanlar ve antibiyotik uygulaması.
2. TARTIŞMALI (CONTRAVERSIAL): Heparin, opiat antagonistleri, steroidler, siklooksijenaz inhibitörleri vs.
3. GELECEK (FUTURE): Monoklonal antikolarlar, bakteriyel antijenler ve toksinlere karşı pasif immunizasyon, seyr.

1. GEREKLI TEDAVİ

Sepsis ve septik şokta tedavide ana ilke klinik tablonun mümkün olan en erken dönemde tanınarak, önlemlerin ve destek tedavinin bir an önce başlatılmasıdır. Sepsis ve ağır sepsiste şokun gelişmesi mortaliteyi çok artıran bir faktör olduğu için bunun mümkün olduğunca erken dönemde önlenmesi gereklidir. Kardiovasküler destek tedavide ana hedefler organ kan akımı için yeterli kan basıncının temini (mean arteriyel basınç >60 mmHg) ve dolayısıyla doku oksijenasyonunun optimal düzeyde tutulmasıdır. Burada kardiovasküler statünün ve oksijenasyon parametrelerinin değerlendirilmesi için invaziv monitörizasyon (Swan-Ganz kateterizasyonu) ve erken dönemde gaz değişiminin optimal düzeyde tutulabilmesi için mekanik ventilasyon uygulaması gereklidir. Tüm bu koşulların temini ve uygulamaların olası olabirliği de hastanın bu tabloda bir yoğun bakım ünitesinde takip edilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Destek tedavide ilk basamak yeterli volüm replasmanı tedavisidir. Erken dönemde azalan vasküler tonus, hastalığın seyri sırasında belirgin volüm bağımlı bir dönem oluşturur ki, bu dönemde doğru sıvı seçimi ile replasmanın önemi açıktır. Hipotansiyonun volüm ile düzeltilmesinde kristalloid, kolloid, natürel kolloidler ve kan ürünlerinin seçiminde halen tartışmalar devam etmektedir. Bazı merkezler kristalloidlerin kolloidlere oranla daha ucuz olup, kallikrein-kinin sistemini aktive etmeyerek, kanamaya sebep olmadıklarından dolayı avantajlı olduğunu bildirmişlerse de, bazı çalışmalarda kolloidler ile replasmanın daha çabuk kontrol edilebilir ve daha erken dönemde istenilen hemodinamik parametrelere erişilebilir özelliğinin mevcudiyetinden bahsedilmektedir. Bilinen bir şey varsa o da Swan-Ganz monitörizasyonu ile sıvı replasmanına alınan cevabın değerlendirilmesidir. Bu tedavide kardiyak outputu maksimal seviyeye getirecek sağ kalp dolum basınçları elde edilirken,

pulmoner kapiller basınç, kalp yetersizliği haricinde 18 mmHg'nun altında tutulmalıdır.

Özellikle şok klinik tablosunda sıvı dengesinin korunması son derece zordur. Öyle ki, bir tetikle uyarılıp ortaya çıkan kaskad neticesinde endotel harabiyeti, permeabilite artışı, sıvının damar içinde durmasını zorlaştırmaktadır. Bu durumda yapılan sıvı tedavisinde plazma onkotik basınç ölçümleri yol gösterici olmaktadır. Sıvı overloadunun önlenmesi, volüm dengesinin korunması ve hastaya gerekli kalorik ihtiyacının istenilen volümde verilebilmesinde ve tüm bu volümler ile akciğer suyunun da (lung water) azaltılması kontinü hemofiltrasyon, özellikle düşük basınçların olduğu durumlarda kontinü veno-venöz hemofiltrasyon ile gerçekleştirilmektedir. Bu uygulamanın sıvı dengesi haricinde, hemodinamik instabilitenin mevcudiyetinde oligürük durumlardaki etkinliğinin yanı sıra, özellikle erken dönemdeki uygulamalarında vazoaaktif mediatörlerin dolaşımından temizlenmesinde aktif etkisi bir çok klinik ve deneysel araştırmada gösterilmiştir.

Yeterli sıvı replasmanına rağmen düşük basınçlar sebat ettiği durumlarda derhal vazopressör aminlerin kullanımına başlanmalıdır. Burada seçilmesi gereken ilk ajanın dopamin olduğu artık kabul edilmiş bir faktördür (2-3 µg/kg/dak). Küçük dozlarda renal, mezenterik, serebral ve koroner akımı arttıran dopaminin yüksek dozlarda (20-50 µg/kg/dak), alfa adrj. vazokonstriksiyon etkisi görülür. Dobutamin ise yetersiz kardiak output durumlarında kullanılması gereken bir ajandır. Dobutamin kardiak outputu artırarak, sistemik rezistansı düşürür ve bu klinik tabloda dopamin ile sinerjik olarak kullanılması uygundur. Dopaminin etkisiz kaldığı durumlarda epinephrine veya nor-epinephrine kullanılmalıdır. Fenilefrin ve mefoxamin gibi alfa adrj. ajanlar, doku perfüzyonunu artırmadıkları gibi, septik şok durumlarında dokular bu ajanlara genellikle cevapsız kalırlar. Kardiovasküler destek tedavinin ana hedefinin doku oksijenasyonu olduğunu belirtmiştik. Bu nedenle klinik seyrin, özellikle erken dönemde doku oksijenasyonunun değerlendirilmesi, dolayısıyla dokudaki oksijen açığının klinik olarak tesbiti gerek terapötik yaklaşım, gerekse prognoz tayininde son derece önem taşımaktadır. Klinik olarak ne yazık ki, dokunun oksijen açığının değerlendirilmesinde çok fazla parametre mevcut değildir. Nitrokin mevcut parametreler dahi tartışılabilir olduğu gibi, özellikle organa spesifik kriterler yoktur. Laktik asit düzeyi global olarak yetersiz doku oksijenasyonu belirtisi olabildiği gibi, artmış arteryel laktik asit seviyesi de her zaman hipoksiyi göstermeyebilir. Çünkü laktat karaciğerde metabolizması olan ve akciğerde yüksek oranda üretildiği son çalışmalarda gösterilmiş bir faktördür. Özellikle son yıllarda tartışmaya açık bir konu ise, dokunun oksijen açığının, oksijen tüketiminin oksijen sunumuna bağımlılığı ile ortaya çıktığıdır. Bu nedenle yapılan çeşitli çalışmalarda tedavide dokuya supranormal düzeylerde oksijen sunumunun prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Dokuya oksijen sunumunu kardiak output ve arteryel O₂ miktarı (PaO₂) belirlediğine göre, kardiovasküler destek tedavinin yanı sıra, bu parametrenin de optimal sınırlarda tutulması önemlidir. Normal sınırlarda hemoglobinin ki, bu 10 g/dl'nin üzeri olarak kabul edilir ve normal gaz değişiminin yeterli arteryel O₂ basıncını (PaO₂) temin edecek şekilde idame edilmesi önemlidir. Bu nedenle ventilatuar destek tedavi, dolayısıyla mekanik ventilasyon uygulamasında gecikilmemelidir. Sepsisin erken döneminde sıklıkla akut solunum yetersizliği klinik tabloya hakim olur, hastalığın ilerlemesiyle birlikte gaz değişimi daha da kötüleşir. Bu hastalarda ortaya çıkabilecek organ yetersizliği sendromu büyük oranda ARDS ile birliktedir. Bu koşullarda mekanik ventilasyon, sağlam kalan akciğer dokusuna zarar vermeyecek, aynı zamanda kardiovasküler statüyü de etkilemeyecek modlarda olmalıdır. Bu amaçlara yönelik ARDS de bozulan gaz değişiminin düzeltilmesinde bir çok yeni ventilatuar destek tedavi yöntemleri mevcuttur.

Bunlar özetle;

1- Yeterli gaz değişimini sağlayıcı ve kalan akciğer dokusuna barotravma etkisi minimal olan teknikler;

- Basınç kontrollü ventilasyon (PCV - pressure controlled ventilation),
- Basınç kontrollü uzayan inspiriyum süreli ventilasyon (IRV - Inverse ratio),
- Positive end ekspiryum basıncı (PEEP),
- Permisif hiperkapni.

2- Ventilasyon perfüzyon oranının düzeltilmesine, gaz/doku oranının artırılmasına

yönelik;

Pozisyon, özellikle pron pozisyonu ve akciğer suyunu azaltmak için overhidrasyonun önlenmesi,

3- Farmakolojik yaklaşımlar; Nitrik oksit (NO) inhalasyonu.

4- Yeterli oksijenasyon ve CO₂ eliminasyonu için, artifisiel ekstrakorporal uygulamalar;

ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation), ECCO₂R (Extracorporeal CO₂ removal), IVOX (Intravascular oxygenator).

Bir çok çalışmada, tüm bu destek ventilatuar tedavi yöntemlerinin, endike oldukları durumlarda etkinlikleri gösterilmiştir. İnflamatuar cevaba bağlı gelişen bu ağır klinik tablonun oluşumunda majör etken yine de bakteridir, ne var ki, diğer ajanların (virus, mantar, riketsiya, vs) unutulmaması gerekmektedir. Çoğu kez infeksiyon nedeni Gram negatif veya Gram pozitif mikroorganizmalar ve özellikle organizmanın kendi bakteriyel florası olmaktadır. Birçok çalışma bakteriemi varlığında uygun antibiyoterapinin mortalite oranını düşürdüğünü göstermiştir. İnfeksiyon ve sepsis teşhisi konur konmaz, geniş spektrumlu antibiyotikleri içeren ampirik formüllerin erken dönemde uygulanması önerilmekle birlikte, ajan tesbiti ve antibiyograma göre kullanımında yararları, özellikle rezistan patojenlerin engellenmesinde önem kazanmaktadır(1). Herşeyden önce infeksiyon kaynağının bulunarak erken dönemde eliminasyonunun gerektiği bilinmelidir. Antimikrobiyal seçiminde spektrum hem Gram negatif hem de Gram pozitifleri içermelidir. Klinik tablo da anaerop bir infeksiyon kaynağı şüphesi doğrultusunda, metronidazol ve klindamisin eklenmesi gerekli droglardır. İnisyal ampirik antibiyotik kullanımında çeşitli çalışmalarda kombine tedavi, özellikle 3. jenerasyon sefalosporin veya antipseudomonal beta-laktam ve aminoglikozid birleşimi, spektrumu genişletici, daha etkili yok edici ve sinerjik avantajları bildirilmekle birlikte; son yıllarda monoterapi başlığı altında yapılan çalışmalarda yeni antibiyotikler, karbapenem grubunda imipenem ile iyi sonuçlar bildirilmiştir.

2- TARTIŞMALI TEDAVİLER

Septik şokta bir çok ayrı görüşün mevcut olduğu tartışmalı tedavi yöntemleri içersinde; heparin, opiat antagonistleri, steroidler ve siklooksijenaz inhibitörleri sıralanabilir. Tüm bunları tek tek incelemek için, septik şokta aktive olan metabolik olay ve patofizyolojik mekanizmalar üzerinde bu drogların etkilerinin bilinmesi gerekmektedir. Bunlara ait çoğu çalışmalar genellikle eksperimental geliştirilen Gram negatif sepsis modelleri üzerindedir. Gram negatif sepsisin Gram pozitif sepsise oranla daha sıklıkla görülmesi ve daha erken dönemde (4-10 saat) ortaya çıktığı düşünüldüğünde, bu eksperimental çalışma sonuçlarının, gelecekte kontrollü insan denemelerine ışık tutucu olduğu düşünülebilir. Endotoksin (lipopolisakkarid), Gram negatif septik şokta başlatıcı tetik faktördür ve gelişen bir seri patofizyolojik değişimden sorumlu mediatör sistemlerini aktive edici olarak etkilidir. Aktive olan mediatör sistemleri sonuçta vazodilatasyon ve kapiller sızmaya neden olur.

Tartışmalı tedaviler başlığı altında bahsedilen ajanlar da, bu mediatör sistemlere etkilidirler. Heparinin koagülasyon faktör tüketimini ve kallikrein-kinin aktivasyonunu engelleyerek etkin olduğu düşünülse de, yapılan çalışmalarda bu etkinin yararlılığı ispatlanamamıştır. Bir opiat antagonisti olan naloksanın, eksperimental çalışmalarda mean arteryel basıncı arttırdığı gösterilmişse de klinik çalışmalardan bir sonuç elde edilememiştir.

Septik şokta yüksek doz steroidlerin kullanımı konak cevabın kontrolününün temini amacıyla kullanılmışsa da, epeyce tartışmalı olan bu konuda yapılan çalışmalar bu ümitleri destekleyici sonuçlar vermediği gibi, 2 büyük çok merkezli, kontrollü çalışmada kortikosteroid uygulanan grupta mortalitenin daha da artmış olduğu sonucu ortaya çıkmıştır(4).

Antiprostaglandin uygulamasının, eksperimental septik şok modelinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Yine birçok çalışma, köpeklerde tromboxane A₂'nin pulmoner hipertansiyon, kapiller sızma ve lökosit aktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bir membran stabilitörü olan prostasiklin (PGI₂) tromboxan ürünlerinin aktivitesini engellemektedir. Dolayısıyla PGI₂ ve çeşitli tromboxan sentetaz ve siklooksijenaz inhibitörleri gibi prostaglandin engelleyicilerinin bu kaskaddaki etkileri ve prognozdaki yararlılıkları halen deneysel çalışma aşamasından ileri gidememiştir.

3- GELECEKTEKİ TEDAVİLER

Gelecekte, septik şok tedavisi pasif immunizasyon tekniklerini içermektedir (Ör; insan antiserumu, çeşitli bakteriyel antijenlere monoklonal antikolar). Son yıllarda lipopolisakkaridin lipid A bölümüne spesifik monoklonal antikolar geliştirilmiş ve klinik olarak sonuçları test edilmişse de, kontrol çalışmalarında etkileri ispatlanmamıştır. Mediyatör kaskadında, etkin rol oynayan TNF ve IL-1 de biyoteknolojinin bu konuda yeni hedefleri olmuştur. Murine IgG TNF antikoları ile hayvan çalışmalarında iyi sonuçlar alınmış ve insanlarda preliner çalışmalar başlatılmıştır. Yine bu mediyatörler için reseptör blokerleri geliştirilmiştir.

Sepsiste koagülasyon paternindeki bozuklukların ana mekanizması kallikrein-kinin sisteminin aktivasyonu ve dolayısıyla etkili bir vazodilatatör olan bradikininin üretimidir. Antitrombin III, bu aktivasyonu engelleyen bir ajandır ve klinik tablonun daha en başında azalmış seviyesi gösterilmiştir. AT III'ün replasmanının ve supranormal düzeylere çıkartılmasının, sepsis tedavisinde etkin olduğuna ait klinik çalışmalar devam etmektedir.

Tüm bu yeni terapötik yaklaşımlar henüz çalışma safhasında olup, yüksek maliyete sahiptir. Sanıyoruz ki, terminolojide ortak görüş, klinik bulgulara hakimiyet, erken teşhis ve en erken dönemde etkin bir destek tedavi, bu ağır klinik tabloda mortaliteyi azaltıcı etkiye sahip olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Adam D, Gerlach B: Antibacterial treatment of sepsis, "Reinhart K (ed): *Sepsis*, Vol 18", p.246, Springer Verlag, Berlin (1994).
- 2- Bone RC: Definitions and therapy of sepsis. "Reinhart K (ed): *Sepsis*, Vol 18", p.228, Springer Verlag, Berlin (1994).
- 3- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Concensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med* 20:864 (1992).
- 4- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA: A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 317:653 (1987).
- 5- Goris RJ, Nuytinck HK, Redl H: Scoring systems and predictors of ARDS and MOF, *Prog Clin Biol Res* 236B:3 (1987).
- 6- Jacobs ER, Bone RC: Sepsis, "Bone RC (ed): *Pulmonary Disease Reviews*, Vol IV", p.99, Wiley, New York (1983).
- 7- Levine B, Kalman J, Mayer I, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure, *N Engl J Med* 323:236 (1990).
- 8- Marshall J, Sweeny D: Microbial infection and the septic response in critical surgical illness, *Arch Surg* 125:17 (1990).
- 9- Mcakins JL: Etiology of multipl organ failure, *J Trauma* 30:S165 (1990).
- 10- Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP: Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome, *Chest* 95:871 (1989).