

SEPSİS ve SEPTİK ŞOK

Özlem Ural Gürkan* • Belma Çobanlı**

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Septik şok

Key Words: Septic shock

Sepsis, hastaneye yatırılan her 1000 olgunun 10'unda görülmesi ve bu olguların %30'unda MODS (multiple organ disfonksiyonu sendromu) gelişmesi; sepsisli olguların %20'si, septik şoklu olguların ise %60-80'inde mortalite gözlenmesi nedeniyle oldukça önemlidir. Yüksek mortalite oranları nedeniyle erken tanı ve tedavi gereklidir.(1,2).

Sepsis, sepsis sendromu ve septik şok aynı hastalığın devreleri olarak kabul edilebilir. İnflamatuar cevabın çeşitli dönemlerini ortaya koymak üzere belli tanımlamalar yapılmıştır.(1,3)

1) Enfeksiyon: Bir dokunun mikroorganizmalarla invazyonuna vücudun gösterdiği inflamatuvar cevaptır.

2) Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri varlığıdır.

3) Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): Herhangi bir uyarın karşısında vücudun verdiği anormal generalize inflamatuvar reaksiyondur.

4) Sepsis: Enfeksiyonlara bağlı gelişen SIRS olarak tanımlanabilir.

5) Ciddi sepsis: Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği durumlardır.

6) Septik şok: Sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonun devam ettiği ve diğer bilinen nedenler dışında organ disfonksiyonu ve perfüzyon anormalliğinin görüldüğü durumdur (laktik asidoz, oligüri varlığı gibi). Ciddi sepsisin bir alt grubu olarak da tanımlanabilir.

7) Multiple Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)= MODS kısaca 24-48 saatte gelişen ve en az

iki organda görülen ciddi organ disfonksiyonu olarak tanımlanır (1,2,3). Sepsisli olgularda prognoz bozulan organ sayısı ile doğru orantılıdır. Üç organda disfonksiyon görülen olgularda mortalite %80-100'lere kadar çıkar(1,3,4,5).

SIRS kriterleri şunlardır (1,3):

1) Vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C

2) Kalp hızı > 90/dk.

3) Solunum hızı > 20/dk, PaCO₂ < 32

4) BK > 12000 veya < 4000 olması, veya periferik yaymada > 10% immatür formların saptanması.

Sepsis tanısı için bu kriterlere ek olarak enfeksiyonun kanıtlanması gerekir.

Sepsis Patofizyolojisi: Gram pozitif ve gram negatif (gr (+) ve gr (-)) mikroorganizmalarla ortaya çıkan sepsis klinik özellikleri açısından benzerdir. Gr (+)'ler sepsisi 2 yol ile başlatır. Birinci yol gr (+) bakterilerin yüzey proteinlerinin, vücut immun sistemi üzerine etkileri yolu ile ortaya çıkar. Peptidoglikan ve teikoik asit alterne kompleman yolu aktifler. Peptidoglikan prekürsörleri ve stafilokok lipoteikoik asit insan monositlerinden IL-1 salınımını stimüle eder. İkinci yol ise Gr (+)'lerden salınan çeşitli toksinlerin vücutta yarattığı değişikliklerle karakterizedir (6).

Gr (-) bakteriler, sepsis sendromunun önemli bir nedenidir. Sağlıklı bireylerde gr (-) bakteriler bağırsakta yaşarlar. Hastalık durumunda kan ve bağırsak ara-

* AÜTF Göğüs Hast ve Tıbbi ABD Araştırma Görevlisi

** AÜTF Göğüs Hast ve Tıbbi Anabilim Dalı Başkanı

sındaki bariyerlerde bozulma olur. Başta karaciğerdeki olmak üzere RES'deki bozukluk sonucu bakteriler kana geçer (6).

Gr (-) hücre duvarında bulunan lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki endotoksin, bakteriyel lizis sırasında açığa çıkar ve hepatosit akut faz proteini (LPS Binding protein) (LBP) ile opsonize olur. LBP bağlanması, makrofaj membranındaki endotoksin reseptörü olan CD 14 ile interaksiyonunu katalizler. LPS/LBP/CD 14 kompleksi de makrofaj membranından çeşitli sinyallerle sitokin salınımına neden olur. Endotoksin salınımından dakikalar sonra İnterlökin 1- β 2-6-8-15, TNF α , INF γ , ve çeşitli koloni stimulan faktörler salınır. Ayrıca endotoksin C5a'yı aktifleyerek granülosit agregasyonu ve oksijen radikallerinin yapımına neden olur.

Sitokin cevabı proinflamatuvar veya antiinflamatuvar mediatörlerle (IL-1ra, IL4-10-13 gibi) regüle edilir. Eğer denge kurulamazsa sistemik proinflamatuvar reaksiyon (SIRS) veya kompensatuvar antiinflamatuvar reaksiyon (CARS) oluşur. Bu dengesizlik klinik birtakım bozukluklara yol açar. (1)

Sepsisin kardiovasküler sistem üzerine etkileri: Hiperdinamik dönemde sistemik vasküler rezistansta (SVR) azalma ve pulmoner kan akımında artma olur. O₂ tüketimi artar. Bir kısım olgu bu dönemde kalırken, bir kısmında progresyon görülür ve SVR'deki azalmaya kardiyak outputta ve O₂ tüketiminde azalma eşlik eder. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve insitu trombozlara bağlı pulmoner vasküler rezistans- ta artış görülür .

Hayvan çalışmalarında splanknik venöz göllenme- de artışa bağlı venöz dönüşte azalma olduğu gösterilmiştir. Artmış kapiller permeabilite sonucunda sıvının damar dışına çıktığı, katekolaminlerin de etkisiyle dolaşan sıvı hacminin azaldığı, doku perfüzyonunun bozulduğu, anaerobiosis ve laktat birikimine neden olduğu gösterilmiştir. Laktik asidozun kardiyak performansı bozduğu, katekolaminlere myokardial cevabın azalmasına neden olduğu, bunun dışında kemik ve pankreatik dokudan salınan myokardial depresan faktörün de kardiyak outputta azalmadan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Kaşektin ve diğer mediatörler konusunda çalışmalar sürmektedir(2).

Sepsisin pulmoner sistem üzerine etkileri: Endotoksinlere akciğerler bronkokonstrüksiyon ile yanıt verir. Septik şokun erken döneminde akciğer grafisi normal olmasına rağmen, histolojik çalışmalarda interstis-

yumda nötrofil ve sıvı birikimi olduğu görülür. Daha sonra alveolar dolunum paterni ve diffüz radyolojik anormallikler ortaya çıkar. Dispne, takipne, respiratu- ar distress ve refrakter hipoksemi eşlik eder. Solunum yetmezliği septik şokun önemli bir komplikasyonu- dur. Olguların büyük bir bölümünde ARDS gelişimi görülür (5,8).

ARDS ilk olarak Ashbough ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Hipoksemi, diffüz alveolar infiltratlar, dü- şük akciğer kompliansı ile karakterize, çocuklardaki hyalen membran hastalığına benzeyen bir tablodur. Şok Akciğeri, Da Nang akciğeri, diffüz alveolar hasar gibi çeşitli adlandırmalar yapılmıştır (4,9).

Sepsisin diğer organlar üzerine etkileri: Otopsi ça- ışımlarında akciğerlerden sonra en sık gastrointestinal sistemde lezyon varlığı gösterilmiştir. Karaciğer bi- opsilerinde intrahepatik kolestaz ve minimal hepato- sellüler nekroz gösterilmiştir. Bazen sadece hiperbili- rubinemi ile karşımıza çıkabilir. Bulantı, kusma erken dönemde görülebilir. Böbrekteki hasara bağlı azotemi, akut tubuler nekroz, böbrek yetmezliği gelişebilir. (2,5)

Sepsise bağlı gelişen metabolik etkiler: *Glikoz me- tabolizması üzerine etkiler:* Oksijenin yeterli olduğu durumlarda bir glikoz molekülünden 36-38 ATP kaza- nılırken, anaerobik durumlarda glikoz metabolizması- nın ara ürünleri birikir ve piruvattan laktat yapılarak ATP kazanılmaya çalışılır. Hiperdinamik evrede gliko- jenoliz artarken daha sonraki dönemde glukagon, kor- tizol, büyüme hormonu artar. İnsülin düzeyi artması- na rağmen insülin rezistansı görülür (10).

Protein metabolizması üzerine etkiler: Sepsis ol- dukça katabolik bir durumdur. Protein yıkımı ile ami- no asitlerden enerji kazanılmaya çalışılır.

Lipid metabolizması üzerine etkiler: Lipitlerden yüksek enerjili fosfat üretimindeki yollarda bozulma olur. Hipertrigliseridemi görülür ve intrasellüler uzun zincirli serbest yağ asitleri artar. Bunlar glikoliz, gliko- neogenez ve ketogenezisi inhibe eder (5).

Sepsis Tedavisi

Mutlaka enfeksiyon kaynağı araştırılmalı kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiotik tedavisi başlanmalıdır. Tedavi süresi klinik yanıt ve patojene bağlıdır (11).

Destek tedavi: Hastalar yoğun bakımda monitörize edilmelidir. Doku perfüzyonunu düzeltmeye yetecek kadar oksijen tedavisi verilmesine özen gösterilmelidir (12,13).

Sıvı Tedavisi: Hipotansiyon, yetersiz kardiyak output ve azalmış SVR'a bağlı olarak görülür ve dokulara yetersiz oksijen dağılımına, ve bunun sonucunda doku hipoksisi ve asidoza neden olur (4). Pulmoner arter wedge basıncını çok arttırmadan periferik perfüzyonu sağlayacak şekilde verilmeli, TA > 70 mmHg olmasına çalışılmalıdır.

Septik şokta kristalloid-kolloid seçimi konusu tartışmalıdır (2,11). Kolloidler onkotik basıncı artırır ve interstisyel sıvı reabsorpsiyonuna neden olur. Ancak interstisyel aralıkta göllenip vasküler permeabilite artışına neden olabilirler. Ayrıca kristalloidlerin ucuz olması da önemli bir faktördür (11).

Inotropik ajanlar: Sıvı desteği ile düzelme görülüyorsa verilebilir (2,4,11,14). Dopamin renal ve mezenterik kan akımını artırır. Dobutamin ise sol ventrikül enddiastolik basıncın ve volümün düşük olduğu olgularda bile yeterli kardiyak output ve oksijen dağıtımını sağlar. Ancak sepsisli olgularda mutlaka hemodinamik monitorizasyon sağlanarak uygulanmalıdır.

Vazopressör ajanlar: Norepinefrin:Sıvı ve dopamine rağmen refrakter hipotansiyon varlığında kullanılabilir. Güçlü alfa adrenerjik ve myokardial beta adrenerjik etkisi vardır.

fenilefrin: Saf alfa adrenerjiktir. Kan basıncını artırır. Sıvı ve inotropik ajanlara cevap vermeyen septik şoklu olgularda oksijen dağılımını artırır.

Epinefrin: Düşük dozlarda güçlü inotropiktir ve yüksek dozlarda vazokonstriktör etkisi vardır. Kardiyak outputu, SVR'yi ve oksijen dağılımını artırır.

Transfüzyon: Sepsisli olgulardaki hedef hematokrit düzeyi net değildir. Sepsisli olguda normal hematoksit değerlerinde bile eritrosit deformabilitesinde bir artış söz konusudur. Ancak transfüzyon komplikasyonları gözönüne alınmalıdır (2,11).

Nutrisyonel destek: Travmalı olgularda 72 saatte başlanan nutrisyonun major septik komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Enteral nutrisyon preparatlarının immün sistemi güçlendiren nütrient ve antioksidanla zenginleştirilmiş olmasının ve bunun ilk 96 sa-

atte başlanmış olmasının hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir.

Kortikosteroidler: Yapılan çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Adrenal yetmezlikli olgularda kullanılabilir (2,15).

Sodyum bikarbonat: Laktik asidozu arttırması nedeniyle tercih edilmemektedir, dikloroasetat ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Hemofiltrasyon: Amaç dolaşan mediatörleri ortamdandan uzaklaştırmaktır. Ancak klinik çalışmalar yetersizdir (2,16).

Deneysel Tedaviler:

Ketokonazol: Tromboksan Sentetaz inhibitörü olan ketokonazolün ilk 24 saatte verildiği takdirde ARDS insidansı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(11,15,16).

Endotoksin blokajı: CAP18, E5531 ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. LPS yapısı içindeki core oligosakkaritlerine karşı gelişen antikorların endotoksin etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Ancak Lipid A'ya karşı olan HA-1A ve E5 ile yapılan çalışmalar gram (-) bakteriyemilerde zararlı olabileceğini göstermiştir.(16)

AntiTNF: TNF etkilerini çeşitli yollarla engellemek amaçtır. Birinci yol TNF salınımını engellemektir. Bu konuda pentoksifilin ile ilgili çalışmalar vardır,erken dönemde kullanımına bağlı olarak TNF düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. İkinci yol AntiTNF- α monoklonal antikor kullanımınıdır. Doza bağımlı olarak TNF düzeylerinde azalma, 28 günlük mortalitede fark saptanmamasına rağmen organ yetmezliği gelişiminde belirgin azalma gözlenmiştir. Üçüncü yol ise AntiTNF reseptörleridir. Yüksek dozlarda mortaliteyi arttırdığı görülmüş, bu da uzamış TNF ekspozisyonuna bağlı TNF ve reseptörler arasındaki bağın zayıflaması ile açıklanmıştır(16).

Anti IL-1: IL-1ra, IL-1'in reseptör membranına bağlanmasını inhibe eder. 99 kişilik bir çalışmada doza bağımlı olarak mortalitede azalma görülmüş ancak daha sonra yapılan çalışmalarda olumlu sonuç alınamamıştır (17).

AntiPAF: Mortalitede fark gözlenmemiştir.

PGE1: surviye katkısı olmamakla beraber faz II çalışmalarda lipozomal PGE'in oksijenasyonu arttırdığı,

ventilatör bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalar halen devam etmektedir(16).

Antioksidan tedaviler: SOD infüzyonu ile farelerde endotoksin etkilerine karşı koruma sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca N-Asetil sisteinin antioksidan etkisinden yola çıkılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak bu konudaki çalışma sonuçları çelişkilidir.

Surfaktan: ARDS'de doğal surfaktanın mortaliteyi doza bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

NO: İnhal NO pulmoner damarlarda selektif dilatasyona neden olur. İnhal NO sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırır ve sağ ventrikül enddiastolik volümünü azaltır.

IL-8, IL-6, Doku faktörü antikorları: Bu konuda hayvan çalışmaları devam etmektedir, henüz insanlar üzerinde denenmemiştir (18).

KAYNAKLAR

1. Bone CR, Grodzin CJ, balk AR. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. Chest 1997; 112: 235-43.
2. Luce JM. Pathogenesis and Management of Septic Shock. Chest 1987; 91(6):883-88.
3. Bone RC. The Sepsis Syndrome: Definition and General Approach to Management. Clin Chest Med 1996; 17(2):175-182.
4. McFeely J, Hudson DL. Sepsis, Multiple-Organ Dysfunction Syndrome, and Adult Respiratory Distress Syndrome in Humans. In: Kenneth L Brickham. Lung Biology in Health and Disease. Marcel Dekker Inc, New York, Volume 77; 1994: 321-349
5. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and Treatment of Septic Shock. JAMA 1991; 266:548-554.
6. Marsh CB, Wewers MD. The Pathogenesis of Sepsis: Factors That Modulate the Response to Gram-Negative Bacterial Infection. Clin Chest Med 1996; 17(2):183-198.
7. Bunnell E, Parillo JE. Cardiac Dysfunction During Septic Shock. Clin Chest Med 1996; 17(2):237-248.
8. Sessler CN, Bloomfield GL, Fowler AA. Current Concepts of Sepsis and Acute Lung Injury. Clin Chest Med 1996; 17(2): 213-236.
9. Hall JB, Schmidt GA, Wood LD. Acute Hypoxemic Respiratory Failure. In: Murray JF, Nadel JA. Respiratory Medicine. 2nd ed. WB Saunders Company. Philadelphia;1994: 2589-2613.
10. Crouser ED, Dorinsky PM. Metabolic Consequences of Sepsis: Correlation with Altered Intracellular Calcium Homeostasis. Clin Chest Med 1996; 17(2):249-262.
11. Lewis T, Murray P. Pulmonary Defense Against Infection and the Systemic Inflammatory Response: Sepsis and Multisystem Organ Dysfunction. In: Leff AR. Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics. New York. McGraw Hill, 1996:971-986.
12. Edwards JD. Oxygen Transport in Cardiogenic and Septic Shock. Crit Care Med 1991;19(5):658-663.
13. Tuchs Schmidt J, Oblitas D, Fried CJ. Oxygen Consumption in Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med 1991; 19(5):664-69.
14. Sibbald WJ, Vincent JL. Roundtable Conference on Clinical Trials for the Treatment of Sepsis. Chest 1995; 107: 522-27.
15. Weikert LF, Bernard GR. Pharmacotherapy of Sepsis. Clin Chest Med 1996; 17(2):289-306.
16. Vincent JL. New Therapies in Sepsis. Chest 1997; 112: 330S-338S.
17. Dinarello CA. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines as Mediators in the Pathogenesis of Septic Shock. Chest 1997;112:321S-29S.
18. John RC, Dorinsky PM. Immunologic Therapy for ARDS, Septic Shock, and Multiple Organ Failure. Chest 1993; 103: 932-43