



# Sepsiste İmmünolojik, Antiinflamatuvar ve Antikoagülan Tedavi

Arzu TOPELİ İSKİT\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

## *Immunologic, Antiinflammatory and Anticoagulant Treatment in Sepsis*

**Key Words:** Sepsis, Severe sepsis, Treatment, Activated protein C, Corticosteroid

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Ağır sepsis, Tedavi, Aktive protein C, Kortikosteroid

Sepsisin başarılı tedavisi öncelikle erken ve doğru tanı gerektirir. Tıptaki tüm ilerlemelere ve koroner arter hastalığı ve kanser gibi birçok hastalıkta artık prognozun daha iyi olmasına rağmen sepsiste mortalite hızı bir miktar azalmakla birlikte beklenen ölçüde olmamıştır. Sepsis tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu negatif sonuç vermiş, yoğun bakımcılarda hayal kırıklığına yol açmıştır. Buna rağmen son yıllarda bazı olumlu gelişmeler de yaşanmaya başlamıştır<sup>[1]</sup>.

Bu gelişmeler içinde en önemlisi rekombinant insan aktive protein C (APC) tedavisidir. Bir antikoagülan olan APC tedavisi ile sepsis hastalarında göreceli ölüm riski %19, mutlak ölüm riski ise %6 oranında azaltılabilmektedir<sup>[2]</sup>. Bu çalışmada uygulanan doz 96 saat boyunca 24 µg/kg/saat şeklindedir. APC, faktör Va ve

VIIa'yı inaktive ederek trombin oluşumunu baskılar. Trombin inaktivasyonu sonucunda antikoagülasyon yanında indirekt olarak antiinflamatuvar etkiler de gözlenebilmektedir. Bunların içinde trombosit inaktivasyonu, nötrofil yönelmesinde azalma ve mast hücre degranülasyonunda azalma yer almaktadır. APC'nin monositlerden sitokin salınımında azalma ve hücre adezyonunda azalma gibi doğrudan antiinflamatuvar etkileri de gösterilmiştir<sup>[3]</sup>. APC sepsiste ölümü azaltan bir antikoagülan olmasına rağmen, diğer antikoagülanlardan antitrombin III ve doku faktör yolak inhibitörünün sepsiste ölüm riskini azaltmadığı gösterilmiştir<sup>[4,5]</sup>. Bu çelişkili sonuçların bir nedeni antikoagülanların koagülasyon sisteminin farklı bölgelerine etki etmeleri, diğer bir nedeni ise APC'nin apoptozis inhibisyonu et-

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Sıhhiye-ANKARA  
e-mail: atopeli@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 08.03.2005

Makalenin Kabul Tarihi: 15.03.2005

kisinin de olmasıdır. Ancak yine de bu konu tam aydınlatılamamıştır. APC'nin en önemli bilinen yan etkisi ciddi kanamalardır. Bu nedenle koagülasyon bozukluğu olan (INR > 3) veya trombositopenik (< 30.000/mm<sup>3</sup>) hastalarda kullanılmamalı ve infüzyon boyunca beraberinde yüksek doz heparin tedavisi verilmemelidir. Ayrıca, APC tedavisinin çok şiddetli septik şok tablosunda olan hastalarda erken dönemde başlanması durumunda ölüm riskini azalttığı gösterildiğinden, çok ağır hastalara erken dönemde kullanımı önerilmektedir<sup>[6]</sup>.

Sepsis tedavisinde ölüm riskini azalttığı gösterilen diğer önemli ajan kortikosteroidlerdir. Sepsiste kortikosteroid tedavisi uzun yıllardır çalışılmaktadır. Eski çalışmalarda kısa süreli yüksek doz kortikosteroid tedavisinin sepsiste ölüm riskini azaltmadığı, tam tersine sekonder infeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>[7]</sup>. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda daha uzun süreli düşük-orta doz (200-300 mg hidrokortizon) kortikosteroid tedavisinin vazopresör gerektiren şok süresini kısalttığı ve hatta ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>[8]</sup>. Bu hastalarda artan kortizol düzeylerine rağmen göreceli bir adrenal yetmezlik olduğu kabul edilmektedir. Bunun bir nedeninin reseptör düzeyinde kortikosteroid direnci olduğu düşünülmektedir<sup>[9]</sup>. Katekolaminler damarlarda adrenerjik reseptörler üzerinden etki göstererek kan basıncını artırır. Kortikosteroidler ise adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırarak şokta vazopresör yanıtı artırır<sup>[9]</sup>. Ancak Anane ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kortikosteroid yanıtı olan grubun sentetik ACTH testine yetersiz yanıt veren (göreceli adrenal yetmezlik) hastalar olduğu, yeterli yanıt veren hastalarda ise ölüm riskinin değişmediği gösterilmiştir<sup>[8]</sup>. Dolayısıyla, önemli bir sorun göreceli adrenal yetmezlik tanısının nasıl konacağıdır. Bu konu kesinlik kazanmamıştır. Stres durumunda kortizol yanıtındaki diüurnal ritim bozulduğundan herhangi bir zamanda alınan kortizol düzeyinin < 15-20 µg/dL olduğu durumlarda adrenal yanıtın yetersiz olduğundan söz edilebilir<sup>[9]</sup>. Bir diğer yöntem 250 µg ACTH stimülasyon testi yapılarak yanıt vermeyen grubun (testten 30-60 dakika sonra serum kortizol düzeyinin < 9 µg/dL artması) tespit edilerek, kortikosteroid tedavisinin bu grupta devam edilmesi, yanıt veren grupta ise kesilmesidir<sup>[8]</sup>. Ancak kritik hastalık seyrinde total se-

rum kortizol düzeylerinin ölçümü, serum kortizolünün %90'ından fazlasının albumine bağlanması ve kritik hastalık sürecinde serum albumin düzeylerinde azalma olması nedeniyle güvenilir değildir. Hipoalbuminemi olan kritik hastaların %40'ında aslında adrenal fonksiyonlar normal olmasına rağmen serum total kortizol düzeyleri düşük ölçülebilmektedir<sup>[10]</sup>. Bu nedenle serbest kortizol ölçümlerinin özellikle hipoalbuminemi hastalarda daha güvenli olduğundan ve kortikosteroid tedavisinin gereksiz yere uygulanmasını engelleyebildiğinden söz edilebilmektedir<sup>[10]</sup>. En son sepsis ile ilgili yayınlanan kılavuzda vazopresör gerektiren septik şok tablosundaki hastalarda 200-300 mg/gün hidrokortizon eşdeğeri kortikosteroidin yaklaşık bir hafta süre boyunca uygulanabileceği ve > 300 mg/gün kortikosteroid tedavisinden kaçınılması gerektiği önerilmektedir<sup>[6]</sup>. Kortikosteroid tedavisinin nasıl kesileceği ve mineralokortikoid tedavisinin eklenip eklenmeyeceği konuları kesinlik kazanmamıştır.

Sepsiste birçok antiinflamatuvar tedavi denenmiş, ancak bu tedavilerin çoğunun mortaliteyi azaltıcı etkileri gösterilememiştir. Öncelikle endotoksine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar denenmiş, ancak olumlu etkileri gösterilememiştir<sup>[11]</sup>. Buna karşın, rekombinant bakterisidal permeabilite artırıcı protein tedavisinin çocuklarda meningokok sepsisinde nörolojik açıdan iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir<sup>[12]</sup>.

İkinci jenerasyon tedavi yöntemleri inflamasyon kaskadında bir faktörün inhibisyonuna yöneliktir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin 1 (IL-1), trombosit aktivasyon faktörü, adezyon molekülleri, araşidonik asit metabolitleri, oksijen serbest radikalleri, bradikinin, nitrik oksit sentaz (NOS) vb. faktörlere karşı tedaviler denenmiş, ancak hiçbiri başarılı olamamıştır<sup>[13-15]</sup>. Ancak yine de bu tedavilerin bazı spesifik durumlarda etkili olabileceği düşünülmektedir<sup>[16]</sup>. Örneğin; TNFB2 aleli taşıyan kişilerin ölümcül septik şok geliştirmeye daha yatkın oldukları gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. Dolayısıyla, anti-TNF tedavinin bu hastalarda yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında indüklenebilir NOS'da artış sepsiste görülen hipotansiyondan sorumludur ve infekte dokuda mevcuttur. Yapısal NOS ise hemostazın sağlanması için gereklidir<sup>[16]</sup>. Do-

layısıyla, nonspesifik NOS inhibisyonu sepsiste mortaliteyi artırırken, indüklenbilir NOS'a yönelik tedavinin başarılı olabileceği düşünülmektedir.

Denenen tedavilerden biri polivalan intravenöz immünglobulin tedavisidir. Bir meta-analizde immünglobulin tedavisinin ölüm oranını azalttığı gösterildiyse de sadece iyi kalite çalışmalar ele alındığında bu etkinin kaybolduğu gözlenmiştir<sup>[18]</sup>. Benzer şekilde interferon gama ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktörün de etkileri net değildir<sup>[16]</sup>.

Sonuç olarak günümüzde sepsis tedavisinde büyük oranda iyileşme sağlayacak bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Sadece APC ve kortikosteroid tedavileri uygun hastalarda ölüm oranlarını kısmen azaltan ajanlardır<sup>[6]</sup>.

#### KAYNAKLAR

- Vincent JL, Abraham E, Anane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: New directions. *Crit Care* 2002;6(Suppl 3):1-18.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- Dhainaut JF, Yan SB, Claessens YE. Protein C/activated protein C pathway: Overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):194-201.
- Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
- Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- Cronin L, Cokk DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
- Anane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill-a new look to an old problem. *Chest* 2002;122:1784-96.
- Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.
- Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: A randomised trial. *Lancet* 2000;356:961-7.
- Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: An international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996;24:1431-40.
- Polderman KH, Girbes ARJ. Drug intervention trials in sepsis: Divergent results. *Lancet* 2004;363:1721-3.
- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effects on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
- Anane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
- Lin MT, Albertson TE. Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:569-79.
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001090.