

Sepsis Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Kortikosteroidlerin Tümör Nekrotizan Faktör- α ve P-Selektin Serum Seviyeleri Üzerine Etkisi

The Effects of Corticosteroids on Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha and P-Selectin Levels in Septic Rats

Mehmet Öztürk* Bülent Aydınlı** Mahmut Başoğlu** Gürkan Öztürk**
S. Selçuk Atamanalp** M. İlhan Yıldırğan** Emrah Sert** Durkaya Ören**

* Numune Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Erzurum

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Amaç: Sepsisin erken tanısında kullanılacak ve spesifik tedavi yöntemlerine başvurulmasını sağlayabilecek yeni parametreler enfeksiyona sistemik yanıt olarak tanımlanan bu tablonun yüksek mortalitesinin azaltılmasında kullanılabilirler. Bir adeziv protein olan P-selektin ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler, son zamanlarda, enfeksiyona sistemik yangısal yanıtın, yani septik şoka gidişin bir göstergesi olarak dikkati çekmektedirler.

Bu çalışmada amacımız, sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda kortikosteroidlerin serum p-selektin ve TNF-alfa düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmak ve kortikosteroidlerin sepsis tedavisindeki rolünü değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışmada 50 adet erkek Sprague Dawley sıçan 10'ar denekten oluşan 5 gruba ayrıldı (Kontrol, Sham, Prednizolon, Sepsis, Sepsis + prednizolon). Operasyon başlamadan 30 dakika önce sıçanlara tedavi dozunda prednizolon verildi. Postoperatif 3'üncü ve 6'ıncı saatlerde alınan kan örneklerinde, P-Selektin, TNF- α düzeyleri belirlendi. Gruplar arasındaki fark MannWhitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Sepsis modeli oluşturulan gruplarda p-selektin ve TNF-alfa düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, kortikosteroid tedavisi verilen septik sıçanlarda ise serum p-selektin ve TNF-alfa düzeylerinin anlamlı azaldığı bulunmuştur.

Sonuç: Erken kortikosteroid tedavisinin sepsis modeli oluşturulan sıçanlarda TNF-alfa ve p-selektin düzeylerini azalttığı, bu nedenle sepsiste kortikosteroidlerin terapötik bir rolü olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, kortikosteroid, P-selektin, TNF-alfa

SUMMARY

Aim: The aim of the study is to evaluate the effect of corticosteroids on serum p-selectin and TNF-alpha levels in septic rats so as to evaluate the therapeutic efficiency of corticosteroids on sepsis.

Methods: This experimental study included 50 male Sprague Dawley rats. Rats were divided to 5 groups (control, sham, prednisolone treated, septic and septic plus prednisolone treated). After surgical perforation of intestine to build up a sepsis model, serum levels of p-selectin and TNF-alpha were assessed on 3rd and 6th hours. Statistical analysis was performed by using Mann Whitney U test.

Results: In all septic groups, p-selectin and TNF-alpha levels were found significantly higher than those in control group. After corticosteroid treatment on the septic rats, both p-selectin and TNF-alpha levels were significantly decreased.

Conclusion: It is concluded that early corticosteroid treatment can reduce the levels of P-selectin and TNF- α in septic rats. Therefore, it is an efficient therapeutic agent in sepsis.

Key Words: Sepsis, corticosteroids, P-selectin, TNF-alpha

Başvuru tarihi: 15.11.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):9-16

Günümüzde, sepsis ve septik şok sendromunda mortalite oranları hala yüksektir ve yoğun bakım ünitelerinde en sık ölüm nedenlerinden biridir (1). Sepsis ve septik şoka bağlı mortalitenin %40-60 arasında olduğu bilinmektedir (2). Sepsis tanısı konan hastaların sadece %45'inde bakteriyemi vardır. Şok geliştikten sonra bakteriyemi olsun veya olmasın mortalite artmaktadır (3).

"American College of Chest Physicans" ve "Society of Critical Care Medicine" birlikte sepsis konusunda yeni, anlaşılabilir tanımlamalar ve sınıflamalar geliştirmişlerdir (3,4). Daha önceki tanımlamalardan farklı olarak vücudun infeksiyöz etkenlere karşı geliştirdiği klinik yanıtlar dizisini tanımlamak amacıyla sistemik yangısal reaksiyon sendromu (SIRS) adı verilmiştir (5,6).

Sepsis kanıtlanmış bir infeksiyöz zemininde gelişen SIRS olarak kabul edilmektedir (7). SIRS'in ana nedeni olan infeksiyonlar, endotoksin yanıtı ile P-selektin gibi adeziv molekülleri ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler hedef organ reseptörlerini uyarak arttırdığı düşünülmektedir (3,8). Bu amaçla kortikosteroidlerin sepsis tedavisinde faydalı olduğunu gösteren bazı çalışmalardan sonra, kortikosteroidlerin kullanılması gündeme gelmiştir (9). Bu zıt görüşlerin ortaya çıkması bilimsel tartışmalara sebep olmuştur.

Çalışmamızda sıçanlarda sepsis oluşturarak P-selektin ve TNF- α düzeylerini belirlemeyi ve

yüksek doz prednizolonun P-selektin ve TNF- α düzeylerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada eşit şartlarda yetiştirilmiş ortalama ağırlıkları 200-250 gr olan 50 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Bütün deneklere eşit şartlarda, 12 saat ışık / karanlıkta, normal oda sıcaklığında, paslanmaz çelik kafeslerde bakıldı. Sıçanlar standart diyetle (ticari hayvan yemi), düzenli olarak beslendi ve operasyondan 12 saat önce aç bırakıldı. Sıçanlar 10'ar denekten oluşan 5 gruba ayrıldı. Anestezi için ketamin HCl 30 mg/kg im kullanıldı. Laparotomi steril şartlarda medyan insizyonla yapıldı ve daha sonra 3/0 ipek ile kapatıldı. Operasyondan 30 dakika önce sıçanlara verilecek prednizolonun tedavi dozu 4 mg /kg iv olarak belirlendi.

1. Kontrol grubu (Grup-I): Standart diyetle beslendi, herhangi bir tedavi uygulanmadı ve sadece kan alındı.
2. Sham grubu (Grup-II): Bu grupta sıçanlara medyan insizyonla laparotomi yapıldı ve batın 3/0 ipekle kapatıldı.
3. Prednizolon grubu (Grup-III): Laparotomiye ilaveten tedavi dozunda (4 mg/kg iv) prednizolon verildi.
4. Sepsis grubu (Grup-IV): Sıçanların çekumu bulundu, çekal ligasyon-delik yöntemi ile

sepsis oluşturuldu (10).

5. Sepsis ve prednizolon grubu (Grup-V): Sepsis oluşturulmuş sıçanlara tedavi dozunda (4 mg/kg iv) prednizolon verildi.

Ameliyat sonrası 3. ve 6. saatlerde kan alındı. Daha sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Alınan kan örneklerinde, P-Selektin, TNF- α düzeyleri belirlendi. P-Selektin ve TNF- α düzeyleri için 4 cc. kan ve 3000 rpm'de 10'dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ikiye bölünerek Eppendorf tüplerinde çalışma gününe kadar -80°C'de derin dondurucuda bekletildi.

P-Selektin ve TNF- α düzeyleri hazır ticari kit (Bender Med System Diagnostics, Austria) kullanılarak ELISA metoduyla elle çalışıldı.

İstatiksel Analiz

Gruplar arasındaki fark Mann-Whitney-U testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplara ait 3. ve 6. saat TNF- α ve P-Selektin değerleri ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. Üçüncü saatte bulunan P-selektin ve TNF- α değerleri istatistiksel olarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Deney grubu (Grup-II) ve prednizolon grubu (Grup-III) P-selektin değerleri kontrol grubundakilere (Grup-I) göre yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.05$). Prednizolon grubu (Grup-III) P-selektin değerleri, deney grubu (Grup-II) değerlerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). Sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) ve sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) P-selektin değer-

leri, kontrol grubundakilere (Grup-I) göre yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.01$). Sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) P-selektin değeri sepsis oluşturulan gruba (Grup-IV) göre düşük bulundu ($p < 0.0001$).

Sham grubundaki (Grup-II) TNF- α değerleri kontrol grubundakilere (Grup-I) göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.0001$). Prednizolon grubundaki (Grup-III) TNF- α seviyeleri kontrol grubundaki (Grup-I) TNF- α seviyelerinden yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0.05$). Sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) ve sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) TNF- α değerleri kontrol grubundakilere (Grup-I) göre yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.05$). Sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) TNF- α değerleri, sepsis oluşturulan gruba (Grup-IV) göre düşük bulundu ($p < 0.0001$).

Aynı şekilde 6. saatteki bulunan P-Selektin ve TNF- α değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sham grubundaki (Grup-II) P-selektin değerleri kontrol grubundakilere (Grup-I) göre yüksek bulundu ($p < 0.001$). Prednizolon grubundaki (Grup-III) P-selektin değerleri kontrol grubundaki (Grup-I) değerlerden istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$). Prednizolon grubundaki (Grup-III) P-selektin değerleri deney grubu (Grup-II) değerlerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). Sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) P-selektin değerleri sham grubundakilere (Grup-II) göre yüksek bulundu. ($p < 0.01$). Sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) ve sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) P-selektin değerleri, kontrol grubundaki (Grup-I) değerlerden yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.001$

Tablo 1. Gruplara ait 3. ve 6 saat TNF- α ve P-Selektin değerleri.

	3. Saat		6. Saat	
	P-selektin ng/ml	TNF- α pg/ml	P-selektin ng/ml	TNF- α pg/ml
(Grup I)	3.57 \pm 0.36	117.0 \pm 17.3	3.61 \pm 0.43	114.62 \pm 13.93
(Grup II)	5.99 \pm 0.30	267.61 \pm 21.27	5.90 \pm 0.55	234.40 \pm 19.97
(Grup III)	4.65 \pm 0.18	151.25 \pm 24.12	4.07 \pm 0.24	171.35 \pm 12.59
(Grup IV)	9.10 \pm 0.16	289.1 \pm 16.1	11.60 \pm 0.66	353.99 \pm 23.93
(Grup V)	5.34 \pm 0.48	174.47 \pm 19.28	6.21 \pm 0.66	204.83 \pm 21.52

Tablo 2. Gruplar Arası P-selektin ve TNF-alfa düzeylerinin 3. ve 6 saat değerlerinin karşılaştırılması (p değerleri).

	3. saat p-selektin	3. saat TNF-alfa	6. saat p-selektin	6. saat TNF-alfa
Grup 1 vs Grup 2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Grup 2 vs Grup 3	< 0.001	Anlamli değil	Anlamli değil	< 0.05
Grup 1 vs Grup 4	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Grup 1 vs Grup 5	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.001
Grup 4 vs Grup 5	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

ve $p < 0.01$). Sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) P-selektin değerleri sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) değerlerine göre düşük bulundu ($P < 0.0001$). Sham grubu (Grup-II) ve prednizolon grubundaki (Grup- III) TNF- α değerleri kontrol grubundaki (Grup-I) değerlerden yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.01$). Prednizolon grubundaki (Grup-III) TNF- α değerleri, sham grubundaki (Grup-II) değerlerden düşük bulundu ($p < 0.05$). Sepsis oluşturulan grubun (Grup-IV) ve sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) TNF- α değerleri kontrol grubundaki (Grup-I) değerlerden yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.001$). Sepsis oluşturulup prednizolon verilen grubun (Grup-V) TNF- α değerleri sepsis oluşturulan gruba (Grup-IV) göre düşük bulundu ($p < 0.0001$). Gruplardaki 3. ve 6. saatlerde P-selektin ve TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($P > 0.05$). Tablo 2’de çalışmadaki ikili grup karşılaştırma sonuçları özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Sepsis sendromu; sistemik infeksiyonların tetiklediği, ciddi hemodinamik ve metabolik değişiklikler sonucu meydana gelen ağır bir yangısal yanıtıdır (11). Şu ana kadar sepsis sendromunun veya septik şokun gelişimini önceden tahmin ettirecek herhangi bir parametre bulunmamıştır (6). TNF- α , septik şokta ortamda yoğun olarak bulunan bir sitokindir (12). Artan TNF- α gibi proinflamatuvar ajanlar IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8 gibi sitokinler ve P-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin indüksiyonunu sağlayarak yangısal reaksiyon zincirlerinin başlamasına sebep olur (13). Bu yangısal mediyatörler doku

yaralanmasına, çoğul organ yetmezliğine (MOY), bozulmuş intravasküler koagülasyona, şok ve ölüme yol açarlar (8,14).

Sitokinlerden biri olan TNF- α ’nın septik şok patofizyolojisinde merkezi bir rol oynadığı rapor edilmiş ve çeşitli hayvan modellerinde de çalışılmıştır, TNF- α kan ve vasküler epitelyumun, hücresel komponentleri üzerine direkt olarak etki gösterir ve prostoglandinlerin (PG) salgılanmasını başlatarak sistemik toksisitenin ikinci habercisi olarak rol alır. Sitokinler metabolizmada anapleorotik (çok yönlü) rol oynar. Sepsis sendromunun patofizyolojisi, konak hücrelerden salgılanan biyolojik aktif ürünler ile TNF- α ’nın yangısal reaksiyon zincirlerini, başlatması ile gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda hücresel seviyede TNF- α ’nın nötrofil degranülasyonuna, süperoksit anyonların ve hidrojenperoksidin üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Gram (-) infeksiyonda TNF- α ’nın tespit edilmesi endotoksinin TNF- α üretimini indüklediğine dair in-vivo ve in-vitro gözlemlerle uyumludur (15-29). Bazı çalışmalarda da deksametazonun TNF- α sentezini inhibe ettiğini gösterilmiştir (30). Biz çalışmamızda, sepsis oluşturulan grubun TNF- α değerlerinin artmış olduğunu, prednizolonla tedavi edilen grupta ise TNF- α düzeylerinin düşük olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar, Tracey ve ark. (13)’nin çalışmalarında prednizolon benzeri kortikosteroidlerle yaptıkları sonuçlara benzer bulundu. TNF- α düzeylerinin prednizolon verilmeyen grupta en yüksek seviyede olduğuna dair bulgular ve prednizolon tedavisini takip eden 3. ve 6. saat içerisinde düşük TNF- α seviyelerinin varlığı prednizolonun sepsis üzerine etkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sepsisin varlığında TNF- α ile birlikte P-selektinin arttığını belirledik. Selektinler damar duvarına yapışmaya aracılık ederler. P-selektin endotelial hücrelerde depolanır ve proinflatuvar mediyatörlere cevaben hızlı bir şekilde plazma membranına hareket eder. P-selektin reseptörleri endotelial hücreler ve lökositler üzerinde bulunur. Lökositler kemotaktik maddeler (kompleman fragmanları, lökotrienler vs.) tarafından aktive edilir. Lökositler integrinler vasıtasıyla, endotelium üzerindeki immüno-globulin süperailisi ile sıkı adezyon yaparlar. Aktive nötrofillerin endotelial hücrelere sıkıca bağlanması sepsiste doku hasarı gelişiminde kritik bir rol oynar. Günümüzde sepsiste P-selektindeki değişikliklerle ilgili yayınlanmış çok az bilgi mevcuttur. Sakamaki ve ark. (31) da septik hastalarda yükselmiş P-selektin seviyeleri tespit ettiler ancak bu adezyon molekülünün akut akciğer hasarlanması olan hastalarda da yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Endotoksinler (LPS)'in trombositlerin üzerindeki P-selektini sitümüle etmenin yanında, trombinin endotelial hücreler üzerindeki P-selektin sentezini de indükledikleri de bilinmektedir. Trombositler veya endotelial hücreler üzerindeki trombinle indüklenmiş P-selektin ile LPS'nin bu hücrelere bağlanmasında artış takip eder. Bu olayın septik şoklu hastada gelişen organ yetmezliğinin patofizyolojisinde anlamlı bir rolü olup olmadığını belirtmek için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır (2). Çalışmamızda P-selektin değerleri sepsis oluşturulan grupta 3. saatten itibaren arttığını belirledik. Prednizolon verilen grupta ise P-selektin değerlerinin anlamlı şekilde düştüğünü tespit ettik. Bu durumun kontrol gruplarına göre anlamlı olduğu görüldü.

Şiddetli infeksiyonların tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı uzun bir zaman önce başladı (9). Alternatif olarak, katekolaminler, adrenerjik reseptörler ve kortikosteroidler arasında etkileşim başka bir muhtemel mekanizma olabilir. Septik şokun bir özelliği olan adrenerjik cevap yetersizliğinde, birkaç faktör rol oynamaktadır (32). Sepsisin indüklediği nitrik oksit üretimi merkezi bir rol oynamakla birlikte (33,34) β -adrenerjik reseptörlerin (35) ve muhtemelen α -

adrenerjik reseptörlerin (36) desensitizasyonu ve/veya regülasyonu da katekolaminlere verilen miyokardial ve vasküler cevap azalmasına katkıda bulunuyor olabilir. Yerleşmiş septik şok döneminde reseptör desensitizasyonu sepsisin kendisinden, endojen katekolamin üretiminin neden olduğu regülasyondan ve/veya katekolamin terapilerinden kaynaklanıyor olabilir (37,38). Böylece kortikosteroidler reseptör desensitizasyonunu düzeltebilirler ve hatta katekolamin dozajının azalmasını sağlayabilirler (39,40). Saito ve ark. (41) bu hipotezi desteklemek için metil-prednizolonun 72 saatten daha uzun süredir katekolaminlerle tedavi edilen dolaşım şoklu hastalarda hemodinamikleri iyileştirdiğini ve β -reseptörlerin sayısını eski haline döndürdüğünü, ancak daha erken dönemde kortikosteroid vermenin hemodinamikleri iyileştirmede gösterdiler.

Kritik hastalar kortizol konsantrasyonları açısından geniş bir değer aralığına sahiptirler. Özellikle sepsisli ve septik şoklu hastalarda kortizol konsantrasyonlarının geniş bir değer aralığı vardır (7.1-400 μ gr/dl). Kortizol değerleri septik hastaların tamamında artmış değildir ve %50 ye yakını 20 μ g/dl'nin altında konsantrasyonlara sahip olabilirler. "Normal" veya "yüksek" plazma kortizol konsantrasyonları sepsis ve septik şokta göreceli olarak adrenal yetersizlik veya cevapsızlık gösterebilirler ve strese karşı yetersiz bir cevap verebilirler. Hızlı kortikotropin sitümüstasyon testinin adrenokortikal fonksiyonları değerlendirme açısından ve sepsiste mortaliteyi tahmin ettirici olması açısından faydalı bir test olduğu düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin kritik hastalardaki potansiyel faydasının göreceli olarak adrenal yetersizlik ile reseptörlerdeki değişiklikler veya glukokortikoid rezistansı ile ilişkili olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Hedef organların steroid hormonlara olan sensitivitesi birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Bu faktörler içerisinde glukokortikoid reseptörlerinin fonksiyonel özellikleri, hormonun reseptöre girişi ve kortizolün daha az aktif olan metabolitlere dönüşümü bulunmaktadır. Endotoksin infüzyonu glukokortikoid reseptörlerinin en üst bağlanma kapasite-

sini azaltmaktadır. Yine sitokinlerde glukokortikoid reseptörlerin kendi ligandlarına olan afinitelerini azaltarak glukokortikoidlere karşı rezistans oluşturabilir. Glukokortikoidler β -reseptörlerin desensitizasyonunu önleyebilirler ve regülasyona uğrayan reseptörlerin sayısını artırabilirler. Kortikosteroidler katekolaminle indüklenen desensitize olmuş adrenerjik reseptörleri geri döndürebilir ve hatta dokulardaki adrenerjik reseptör yoğunluğunu artırabilir (42). Aslında bu tedavi erken hayvan deneylerinde başarıyla uygulandı. Hinsow ve ark. (43) E. coli bakterilerinin infüzyonu ile septik şok geliştirilen köpeklerde %100 ölüm meydana geldiğini gösterdiler. Ölüm oranı sadece antibiyotik kullanılan grupta azaltılmadı. Halbuki antibiyotikler kortikosteroidlerle kombine edildiklerinde mortalite oranında anlamlı bir azalma meydana geldi. Aynı sonuç daha sonraları babunlarda da elde edildi (44). Kortikosteroidlerin daha erken dönemde verildiği hayvanlarda daha iyi sonuçlar elde edildi. Bununla birlikte bakteriyemiden 4 saat sonra kortikosteroidlerin uygulandığı dahi sonuç üzerinde pozitif bir etki gösterdi (45,46). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genel olarak sepsiste kortikosteroidlerle elde edilen sonuçlar başarılı değildi. Başarısızlığın sebeplerinden biri de uygulamanın zamanlamasıdır. Hayvan çalışmalarında en geç 4 saat içerisinde olmak şartıyla, tedavinin erken uygulanması başarı oranını artırdı. Ne yazık ki klinik olarak sepsis tanısını koymak için geçen süre kortikosteroid uygulaması yapmak istediğimiz optimal süreyi aşmamıza neden olabilir (9). Çalışmamızda prednizolon tedavisi sepsis oluşturmadan 30 dakika önce verilmişti. Prednizolon tedavisinin TNF- α ve P-selektin düzeylerini düşürmesi belki de bu erken tedavi nedeniyle olmuş olabilir. Sepsiste TNF- α ve P-selektin düzeylerinin erken uyarıcı olarak plazmada yükseldiğinin tespit edilmesi ve prednizolon tedavisine erken başlanması halinde, belki de sepsis ve septik şoktaki reaksiyon zincirlerinin oluşmasının önleniş olabileceği kanısındayız.

Briegel ve ark. (47), yaptıkları bir çalışmada stres dozlarında hidrokortizon infüzyonunun, septik şoklu hastalarda, vazopressör tedavisinin süresini kısalttığı sonucuna vardılar. Ancak,

şoktan geri dönüş ve mortalite bakımından anlamlı bir değişiklik olmadı. Bollaert ve ark. (48), nispeten düşük dozlarda hidrokortizon tedavisi alan sepsisli hastalarda şokdan geri dönüş zamanı ve oranı açısından anlamlı bir iyileşme ve sağkalım üzerinde faydalı bir etki elde edildiğini ispatladılar. Negatif sonuçlar alınan daha erken çalışmaların aksine; pozitif sonuçlar alınan bu iki çalışmada daha düşük dozlarda ve daha uygun süreli steroid tedavisi uygulandı ve şiddetli sepsis veya septik şokun daha geç dönemlerinde tedavi sağlandı (49). Endojen glukokortikoidlerin küçük damarları anjiotenzine ve katekolaminlere duyarlaştırmak suretiyle vazomotor tonus modülasyonu yaptıkları bilinmektedir. Bu özellikleri septik şok tedavisinde kortikosteroidlerin katekolaminlerle kombinasyon içerisinde etkileri olacağına işaret etmektedir. Schumer (50), yaptığı bir çalışmada 172 septik şoklu hasta, sepsisin başlangıcından kısa bir zaman sonra, kortikosteroid tedavisi veya plesebo tedavisini kabul etmek üzere rast gele olarak ayrıldı. Kortikosteroid grubundaki mortalite oranı %10 iken, plesebo grubunda %38 idi.

Sonuç olarak proinflatuvar ajanlardan TNF- α ve P-selektin yangısal olaylarda rol oynamaktadır. Birçok yangısal reaksiyonlarda oynadıkları rollere ilave olarak, sepsisin oluşmasında gerçekleşen reaksiyonlarda büyük görevleri vardır. Bu moleküllerin aktivitelerinin prednizolon gibi kortikosteroidler ile inhibe edilmesi ile sepsisin oluşumunda gerçekleşen şelale reaksiyonlarının önlenebileceği ve kontrol altına alınabileceği kanısındayız. Çalışmamıza göre sepsis oluşturulan gruplarda TNF- α ve P-selektin değerlerinin kontrollere göre yüksek olması ve prednizolon verilen sepsisli grupta TNF- α ve P-selektinin kontrollere yakın değerlerde olması yukarıdaki düşüncelerimizi desteklemektedir. Daha fazla bilgi edinmek için moleküler seviyede çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;23:1038-45.

2. Malhotra R, Priest R, Foster MR, Bird MI. P-selectin binds to bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1998;28:983-8.
3. Uzun Ö. Sepsis. *İnfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 2000;3:149-55.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FC, Dellinger RP, Fein AM, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55.
6. Stoiser B, Knapp S, Thalhammer F, Locker GJ, Kofler J, et al. Time course of immunological markers in patients with the systemic inflammatory response syndrome: evaluation of sCD14, sVCAM-1, sELAM-1, MIP-1 α and TGF- β 2. *Eur J Clin Invest* 1998;28:672-8.
7. Alan LB, Frank BC. Multiple Organ Failure Syndrome in the 1990s. *JAMA* 1994;271:226-33.
8. Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JF, van der Linden CJ, Buurman WA. A Role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res* 1992;53:136-44.
9. Spijkstra JJ, Girbes ARJ. The continuing story of corticosteroids in the treatment of septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:496-500.
10. Maier S, Traeger T, Entleutner M, Westerholt A, Kleist B, et al. Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. *Shock* 2004;21:505-11.
11. Lauzurica P, Martinez-Martinez S, Marazuela M, Gomez del Arco P, Martinez C, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate protects mice from lethal shock induced by LPS or TNF- α . *Eur J Immunol* 1999;29:1890-900.
12. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; 1122-5.
13. Chang CK, Llanes S, Schumer W. Inhibitory effect of dimethyl sulfoxide on nuclear factor - κ b activation and Intercellular adhesion molecule 1 gene expression in septic rats. *J Surg Res* 1999;82:294-9.
14. Barber A, Shires GT. Shock (Eds: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al). McGraw-Hill Health Professions Divisions. New York 1999, pp 101-122.
15. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Reyhaug A, O'Dwyer S, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988;318:1481-6.
16. Beutler B. Tumor necrosis factors: The molecules and their emerging role in medicine. Raven New York, 1992, pp 321-5.
17. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris C, Chess L, et al. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin-1. *J Exp Med* 1986;163:1363-75.
18. Kettelhut IC, Fiers W, Goldberg AL. The toxic effects of tumor necrosis factor in vivo and their prevention by cyclooxygenase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 4273-7.
19. Young LS. Sepsis Syndrome (Eds: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, et al). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. New York 2000; pp. 806-819.
20. Lau AS, Livesey JH. Endotoxin induction of tumor necrosis factor is enhanced by acid-labile interferon- α in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1989;84:738-43.
21. Cerami A, Beutler B. The role of cachectin / TNF in endotoxic shock and cachexia. *Immunol Today* 1988;9: 28-31.
22. Abe S, Gatanaga T, Yamazaki M, Soma G, Mizuna D. Purification of rabbit tumor necrosis factor. *FEBS Lett* 1985;180:203-6.
23. Klebanoff SJ, Vadas MA, Harlan JM, Sparks LH, Gamble JR, et al. Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor. *J Immunol* 1986;136:4220-5.
24. Tsujimoto M, Yokota S, Vilcek J, Weissmann G. Tumor necrosis factor provokes anion generation from neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137:1094-100.
25. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell haemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986;163:740-5.
26. Kawakami M, Pekala PH, Lane MD, Cerami A. Lipoprotein lipase suppression in 3T3-L1 cells by an endotoxin induced mediator from peritoneal exudate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:912-6.
27. Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor: production, Distribution and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 1985;135:3972-7.
28. Hesse DG, Tracey KJ, Fong Y, Manogue KR, Palladino MA Jr, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:147-53.
29. Oken MM, Peterson PK, Wilkinson BJ. Endogenous pyrogen production by blood monocytes stimulated by staphylococcal cell wall components. *Infect Immun* 1981;31:208-13.
30. Beutler B, Tkacenko V, Milsark I, Krochin N, Cerami A. Effect of gamma interferon on cachectin expression by mononuclear phagocytes. Reversal of lpsd (endotoxin resistance) phenotype. *J Exp Med* 1986; 164:1791-6.
31. Sakamaki F, Ishizaka A, Handa M, Fujishima S, Urano T, et al. Soluble form of P-selectin in plasma

- is elevated in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1821-6.
32. Weigand MA, Schmidt H, Pourmahmoud M, Zhao Q, Martin E, Bardenheuer HJ. Circulating intercellular adhesion molecule-1 as an early predictor of hepatic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:2656-61.
33. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parratt JR, Stoclet JC. Loss of vascular hyporesponsiveness by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:1038-43.
34. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
35. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JP, Lee NH. Impaired β -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;21:31-9.
36. McMillan M, Chernow B, Roth BL. Hepatic α 1-adrenergic receptor alteration in a rat model of chronic sepsis. *Circ Shock* 1986;19:185-93.
37. Hollenberg SM, Cunnion RE. Endothelial and vascular smooth muscles function in sepsis. *J Crit Care* 1994;9:262-80.
38. Breslow MJ, Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit Care Med* 1991;19:1566-79.
39. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:838-60.
40. Walker BR, Williams BC. Corticosteroids and vascular tone: Mapping the messenger maze. *Clin Sci* 1992;82:597-605.
41. Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzuki S, et al. Corticosteroid effect on early beta adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21:204-10.
42. Hinshaw LB, Beller BK, Archer LT, Flournoy DJ, White GL, Phillips RW. Recovery from lethal Escherichia coli shock in dogs. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:545-53.
43. Hinshaw LB, Archer LT, Beller BK, Chang AC, Murray CK, et al. Survival of primates in LD 100 septic shock following steroid/antibiotic therapy. *J Surg Res* 1980;28:151-70.
44. Hinshaw LB, Archer CT, Beller BK, Chang AC, Flournoy DJ, et al. Survival of primates in lethal septic shock following delayed treatment with steroid. *Circ Shock* 1981;8:291-300.
45. Greisman SE. Experimental gram-negative bacterial sepsis: optimal methylprednisolone requirements for prevention of mortality not preventable by antibiotics alone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;170:436-42.
46. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
47. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiological doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
48. Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP. Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:233-49.
49. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2000;68:293-303.
50. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-41.

Yazışma adresi:

Dr. Bülent AYDINLI
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ERZURUM
Tel : 0 442 316 63 33 / 2291
Faks : 0 442. 316 63 40
e-posta: bulentaydinli@gmail.com
