

SEPSİS, LÖKOSİTLER, SİTOKİNLER VE DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGUKASYON

Ramazan Çöl¹@ Zafer Durgun¹

Sepsis, Leukocytes, Cytokines and Disseminated Intravascular Coagulation

Özet : Lökositler, sepsiste gelişen Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)'un patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. Lökositler konakçı savunmasındaki faydalı rollerine rağmen ayrıca sepsiste doku hasarının başlaması ve ilerlemesine de sebep olmaktadır. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve İnterlöykin- 1 β (IL-1 β) gibi sitokinler monosit, nötrofil ve endotel hücreleri aktive etmektedirler. Yangısel sitokinler endotel yüzeyi antitrombotik yüzeyden protrombotik yüzeye dönüştürmeyle koagülasyon mekanizmasını başlatmaktadır. Söz konusu sitokinler doku faktörü oluşumunu stimüle ederek ekstrinsik ve intrinsik koagülasyon sistemini aktive etmektedirler. Bu sitokinler ayrıca nötrofilleri aktive etmekte ve nötrofil elastaz ve oksijen serbest radikalleri gibi yangısel mediyatörleri salımlamaktadır. Sepsiste gelişen çeşitli patojenik etkiler nötrofillerden salınan oksijen radikalleri ve enzimlere bağlanmaktadır. Mevcut derleme sepsiste lökositler ve önemli rolleri hakkında bilgi vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Dissemine İntravasküler Koagülasyon, Sepsis, Lökosit, Sitokin.

Summary: Leukocytes play an important role on the pathogenesis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. Despite the beneficial role of leukocytes in host defence, these cells may also cause the initiation and progression of tissue injury in sepsis. Cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) activate monocytes, neutrophils and endothelial cells. Inflammatory cytokines initiate coagulation mechanism by converting endothelium from an antithrombotic surface to a prothrombotic surface. These cytokines activate both the extrinsic and intrinsic coagulation system by stimulating tissue factor production. Moreover, they activate neutrophils to release inflammatory mediators such as neutrophil elastase and oxygen free radicals. Various pathogenic effects that occur in sepsis are attributed to the release of oxygen radicals and enzymes from neutrophils. This review present information about leukocytes and their important roles in sepsis.

Key Words: Disseminated Intravascular Coagulation, Sepsis, Leukocyte, Cytokine.

Giriş

Sepsis; viruslar, parazitler gibi bir çok ajanların yanında başlıca gram negatif bakteriler olmak üzere bir çok enfeksiyonlar sırasında gelişebilmektedir. Sepsis modern tıbbın en kötü hastalıkları arasında gösterilmektedir (Levi ve Cate, 1999; Esmon, 2005). İmmun ve inflamatuvar reaksiyonların gelişiminin hızlıca anlaşılması ve pratikte kullanılan antibiyotiklerin miktarının çoğaltılması gibi bir çok avantajlara rağmen ne yazık ki sepsisli bir hastanın prognozu hızlı bir şekilde değişebilmekte, multiple organ yetersizliğine, şok ve hatta ölümlere neden olabilmektedir. Bununla bir-

likte tüm dünyada septik şok insidansı özellikle son yıllarda gittikçe artmıştır. Örneğin, ABD'de yıllık olarak yaklaşık 750 bin insanda sepsis vakası geliştiği, bunlardan 210 bininin öldüğü ve 17 milyar dolar kayba sebep olduğu vurgulanmaktadır. Bu tablo ülkemiz içinde benzer şekilde olmakla birlikte sepsis bildirim zorunlu hastalıklar arasında olmadığı için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (Hanna, 2003; Garrido ve ark., 2004). Gerek ekonomik önem taşıyan hayvanlarda ve gerekse pet hayvancılığında septik şok sebebiyle her sene ciddi miktarlarda kayıplar olduğu belirtilmektedir (Semrad, 1993; Hopper ve Bateman, 2005).

Sepsisin patogeneğinde Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)'in önemli bir yeri var-

dır. Sepsisten ölümlerin gittikçe artması araştırmaları DİK üzerinde yoğunlaştırmaktadır. DİK; Koagülasyonun, intravasküler olarak klasik patojenlerle (bakteri, virus, lipopolisakkarit, peptidoglikan, teikoik asit, toxin-1/TSST-1, stafilokokkal α hemolizin vb.) aktive edilmesiyle, başta kapiller damarlar olmak üzere sistemik bir biçimde fibrin şekillenmesiyle sonuçlanan, koagülasyon faktörleri ve trombositlerin harcanması ve bunlarla birlikte fibrinolizisin de meydana gelmesi ve kanda fibrin yıkılma ürünlerinin birikmesiyle karakterize edinsel bir sendromdur (Hack, 1993; Çöl ve Durgun, 2004; Voves ve ark., 2006). Oluşan mikropıhtılar sayesinde gelişen hemodinamik ve metabolik düzensizlikle bağlantılı olarak organlara kan desteği sağlanamamakta ve doku işemisi oluşarak multiple organ yetersizliği gelişmektedir. Aynı zamanda da platelet ve koagülasyon proteinlerinin tüketimiyle şiddetli kanama komplikasyonları şekillenmekte ve yaşam ciddi bir şekilde tehdit edilmektedir. (Baglin, 1996; Zeerleder ve ark. 2005; İrmak ve ark., 2006).

Özellikle bir çok gram negatif, gram pozitif bakteriler ve çeşitli enfeksiyöz mikroorganizmalar tarafından oluşturulan septisemi durumlarında DİK gelişimi yüksek orada görülmektedir. Sepsiste şekillenen hematolojik değişikliklerden en önemlileri lökosit, platelet ve hemostazis sisteminin aktivasyonu olarak sıralanabilmektedir (Çöl ve Durgun, 2004; Hopper ve Bateman, 2005). Bu olaylar zincirinde; makrofajlardan salınan Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve interlöykin adı verilen bazı mediyatörler, monosit, makrofaj ve endotel hücrelerden Doku Faktörü (TF) salınımını artırarak ekstrinsik pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna neden olmaktadır (Pixley ve ark., 1993; Dempfle ve ark., 1995). Son yıllarda antimikrobiyel tedavide çok önemli gelişmeler olmasına rağmen sepsis hala multiple organ yetersizliği (MOF), şok ve ölümlere neden olabilmektedir. Koagülasyon inhibitörlerinin (ATIII, Protein C ve S) bu gibi durumlarda mortaliteyi azaltabileceği bildirilmektedir (Hack, 1993; Yazır ve ark., 2004).

Lökositlerin enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda vücudun savunmasında çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Söz konusu bu hücreler vücudun savunmasındaki faydalı rollerine rağmen ayrıca sistemik yangısal cevap sendromuna (SIRS) iştirak etmeyle doku hasarının gelişiminde de önemli fonksiyonları bulunmaktadır. İnfeksiyonlar, pankreatitis, işemi, yanık ve travma gibi vücudun yangısal dengesini bozan ağır klinik şartlar ve fizyolojik anormallikler sistemik yangısal reaksiyonlar do-

ğurmakta ve lökositlerin iştirakiyle oksijen radikalleri ve nötrofilik enzimler salınarak doku hasarıyla sonuçlanan bir dizi karışık mekanizma sonucu DİK' in patogenezi büyük ölçüde katkı sağlamaktadırlar (Gaviria ve ark., 1998; Keskin ve ark., 2005)

Sitokinlerin Rolü

Endotoksin ile oluşturulan DİK'in patolojik sürecinde lökositlerin önemli derecede rolleri bulunmaktadır (Okajima ve ark., 1991). Sepsiste, lökositler ve koagülasyon anormallikleri arasındaki ilişkide TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin önemli etkileri bulunmaktadır (Poher ve Cotran, 1990). Bu sitokinler nötrofilleri aktive etmekte ve bunlardan nötrofil proteaz ve serbest oksijen radikalleri gibi çeşitli yangısal mediyatörleri salımlamaktadırlar. Söz konusu bu yangısal mediyatörler de hemostazis için çok önem taşıyan endotelyuma zarar vererek endotelial hasar oluşturmakta ve prokoagülant- antikoagülant dengesini bozarak prokoagülant yönü güçlendirmektedir (Hack ve Zeerleder, 2001).

Endotoksinin toksik etkisinin sitokinlerce ayarlandığını gösteren birçok laboratuvar ve klinik kanıt bulunmaktadır (Dempfle ve ark., 1995; Michie ve ark., 1988, Taniguchi ve ark., 2003). Septik hastalarda belirlenen bu sitokinlerden en önemlileri TNF- α , interleukin (IL)-1 ve IL-6 dir. Deneysel endotoksemide bu sitokinlerin serum seviyelerinde artışlar şekillenmekte ve septik sendromun gelişiminde bu proteinlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Jansen ve ark., 1995). Günümüzde sepsiste, bahsedilen bu sitokinlerin koagülasyon ve fibrinolizisin patogeneziindeki rolleri üzerine odaklanılmaktadır. Bakteri veya endotoksin infüzyonundan sonra sirkülasyonda mevcut olan ilk sitokin TNF- α dir. TNF'nin başlıca hücre kaynakları kan monositleri ve doku makrofajlarıdır (Vassali, 1992). TNF; doku faktörü oluşumunu (monosit ve endotel hücrelerde) stimüle etmeyle koagülant aktiviteyi ve özellikle Protein C/S sistemini içeren antikoagülant mekanizmanın inhibisyonunu (endotel hücrelerde trombomodilin oluşumunu bozmayla) etkileyebilmektedir. TNF doku faktörü oluşumunu artırarak pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmekte ve ekstrinsik koagülasyon mekanizmasını başlatabilmektedir (Bevilacqua ve ark., 1986; Conway and Rosenberg, 1988; Gregory ve ark., 1989). Ayrıca TNF ile stimüle edildiklerinde endotel hücreleri büyük miktarlarda platelet aktive edici faktör (PAF) oluşturmaktadır (Camussi ve ark., 1987). PAF, aktive

olan plateletlerin agregasyonu ve degranülasyonundan sorumlu olduğu gibi kemotaksi, degranülasyon ve süperoksit radikalleri oluşturmak için direkt olarak polimorfnükleer lökositleri de (PMNs) stimüle etmektedir. Bu mediyatör ayrıca pıhtı oluşumunda predispoze kabul edilen elastazın endotelial zarar oluşturmasını da kolaylaştırmaktadır (Weiss, 1989). PAF'ın deneysel gram-negatif sepsiste önemli rollere sahip olduğu düşünülmekte ve meydana gelen olumsuz etkilerin PAF reseptör antagonistleri ile düzeltililebildiğine dair bildirimler bulunmaktadır (Doebber ve ark., 1985; Han ve ark., 1999). Diğer sitokinlerle karşılaştırıldığında IL-6 septik hastaların dolaşımında çok tutarlı bir şekilde devamlı bulunmakta ve IL-6'ya karşı monoklonal anti IL-6 antidisinin infüzyonu şempanzelerde endotoksin ile aktive edilen koagülasyonu tamamen ortadan kaldırdığı görülmektedir (van der Poll ve ark., 1994). Ayrıca rekombinant IL-6 enjeksiyonu ile gerçekte trombin oluşumu ortaya konmaktadır. TNF'nin koagülasyonun aktivasyonunu başlatabilmesine rağmen, sepsiste prokoagulant cevap oluşumu için TNF'den daha çok IL-6'nın rol aldığı vurgulanmaktadır (Levi ve ark., 1997). Bununla birlikte TNF'nin fibrinolizisten sorumlu başlıca mediyatör olduğu düşünülmektedir. Örneğin insanlarda yapılan bir çalışmada; TNF infüze edilmesi, bakteriyemi veya endotoksemide meydana gelen fibrinolitik cevapla karşılaştırıldığında plazmin oluşumunun başlangıç aktivasyonu ve sonra inhibe edilmesi aynı bifazik bir ortaklık ortaya koymaktadır (van der Poll ve ark., 1991). TNF'nin monoklonal antidislerle bloke edildiği çalışmalarda, endotoksin verilmesinden sonraki fibrinolitik cevap tamamen ortadan kaldırılmaktadır buna karşın IL-6 aktivitesini bloke etmenin fibrinolizisin endotoksinle oluşturulan aktivasyonu ve inhibisyonu üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir (van der Poll ve ark., 1994; Biemond ve ark., 1995). TNF ve IL-6'ya oranla endotoksemide koagülasyon ve fibrinolitik cevabın başlatılmasında IL-1 ve IL-8'in rolü daha az belirgindir. Şempanzelerde yapılan bir çalışmada spesifik monoklonal antidisıyla IL-8'in bloke edilmesi koagülasyon ve fibrinolizis üzerine herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüş buna karşın IL-1 ile yapılan in vivo çalışmalarda bu sitokinin önemli bir prokoagulant etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Bevilacqua ve ark. 1986). Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti uygulanmasıyla in vivo IL-1 aktivitesinin bloke edilmesi babun sepsis modelinde plazma Trombin-antitrombin kompleksi (TAT) ve plazmin-antiplazmin kompleksi (PAP) konsantrasyonunu ve

t-PA ve PAI-1 düzeylerini düşürmekle kısmen koagülasyon anormalliklerini düzelttiği görülmüştür (Levi ve ark., 1997)

Lökositlerin aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin rolü

Polimorfnükleer (PMN) lökositler normal olarak sadece kanda ve kemik iliğinde bulunurlar, sağlıklı dokularda bulunmazlar. Mikroorganizma herhangi bir dokuya girer girmez oradaki makrofajlar mikroorganizmaları sindirmeye başlar ve kimyasal sinyaller salar (chemoattractant), bu kimyasal sinyaller sirkülasyondaki PMN lökositlerin yangısal alana migrasyonu ile sonuçlanan (kemotaksis- marjinsiyon-diapedezis) bir dizi mekanizmayı başlatmaktadır. Yangısal alanda PMN lökositler, lizozomal enzimleri ve serbet radikal türlerini salarak mikropları ve yangısal atıkları fagosite etmektedirler. Ayrıca yangısal alana gelen PMN lökositler lökositozis ile sonuçlanan ilave bir lökosit salınımını artıran kemokinlerin salınımını da başlatmaktadır. Bu kemotaksik sitokinler yangısal alana ilave PMN lökositleri çekmektedir. Bu kemokinler (chemokin); N-formyl peptitler (NfP), komplement C5a, lokotrien B4, interlöykin-8, platelet aktive edici faktör (PAF), makrofaj inflammatory protein 1 β (MIP 1 β) ve makrofaj inflammatory protein 1 β (MIP 1 β)'dan oluşmakta ve yangısal alana ilave nötrofil ve mononükleer hücrelerin gelmesini ve bunların aktive edilmesini sağlamaktadırlar (Bokoch, 1995; Nussler ve ark., 1999). Granülositlerin yangısal olaylarda rol alma derecesi ve lökositozis oluşması granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) tarafından ayarlanmakta ve bu faktörler kemik iliğinden granülositlerinin salınmasında, granülositlerin apoptosisinin ayarlanmasında ve spesifik adezyon moleküllerinin ekspresyonunu kontrol etmekte düzenleyici olarak rol almaktadırlar (Young and Linch, 1993). Son zamanlarda sepsiste oluşan organ hasarı ve DİK üzerinde G-CSF ve GM-CSF'in önemli rolleri üzerinde çalışılmıştır. Bu protein yapısındaki G-CSF ve GM-CSF'ler (diğer adıyla hematopoietik büyüme faktörleri), lökositlerin, vasküler endoteliuma adezyonunu, kemotaksisini, fagositozisini, süperoksit üretimi ve mikropları öldürücü etkilerini artırmaktadır. Ayrıca söz konusu faktörler mononükleer hücrelerden proinflammatuar sitokin üretimini de artırmaktadır. Bu bilgiler ışığında bu faktörler enfeksiyonlara karşı lokal doku cevabında faydalı roller üstelenirken, şiddetli sepsiste, sistemik olarak septik şokun patogenezesinde zararlı rolleri bulunmaktadır (Sissons

and Dinarello, 1988; Gaviria ve ark., 1998).

CD14 monosit ve nötrofiller üzerindeki en önemli endotoksin (LPS) reseptörüdür ve endotoksine karşı PMN lökositlerin aktivasyonundan sorumludur. Nötrofiller, bakteriyi ve LPS gibi bakteriyel membran fragmentlerini sindirme özelliklerine sahip bulunmaktadırlar. Nötrofiller ve makrofajlar ayrıca toksik bakteriyel LPS'yi ve Lipit A' yı nontoksik hale getirebilen "de-O-acylat" ve "defosforilat" gibi enzimler içermektedirler (Schade ve ark., 1987). Nötrofil primer granülleri LPS ile etkileşime girebilen katyonik proteinler taşımaktadırlar. Bunlar arasında bakterisidal/ permeabiliteyi artıran protein (BPI) bakteriyel membranlarını bozmayla ve LPS'yi bağlamayla gram negatif bakterileri öldürmektedir. BPI ayrıca gram negatif bakteriler tarafından TNF salınımını inhibe edebilmektedir (Spitznagel, 1990). İnsanlarda yapılan bir çalışmada BPI'nın rekombinant amino terminal fragmentinin deneysel endotoksemide endotoksinin biyolojik etkisini nötralize edebildiği gösterilmektedir. Sepsiste ve deneysel endotoksemide sirkülasyondaki BPI konsantrasyonu yaklaşık 3 kat artmakta buna rağmen endotoksinin etkisini nötralize etmede yetersiz kaldığı kabul edilmektedir (von Der Mohlen ve ark., 1995; Gaviria ve ark., 1998).

Kandan yangısal alana gitmek için granülositler ilk önce endotelial duvara hücum etmektedirler. Bu süreç büyük endotelial venüllerde yer almakta ve endotelium ile granülositler arasındaki spesifik reseptör etkileşimi sonucu birkaç aşamada şekillenmektedir. Fonksiyonel olarak granülositlerin adezyonu iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk adım da selektin ailesi reseptörlerce, granülositler endotelium üzerinde "rolling" olarak adlandırılan yuvarlanma yapmaktadırlar. İkinci adım ise; granülositler üzerinde şekillenen integrin ailesi reseptörler ile endotelium üzerindeki immunglobulin (Ig) benzeri reseptörlerin interaksyonuyla ayarlanan, granülositlerin "sticking" 'i olarak adlandırılan endoteliuma sıkıca tutunmalarıdır. Selektin reseptörler glikoprotein reseptör ailesine ait ve bir çok hücre tipinde şekillenmektedir. Bunlardan; granülositler üzerindeki L-selektin reseptör, endotelial hücre yüzeyindeki E-selektin reseptör ve plateletler üzerindeki P-selektin reseptörler olarak adlandırılmaktadırlar (Young ve Linch, 1993; Cassatella, 1995; Peters ve ark., 2003). Sitokinler, endotelial E-selektini ve endotelial hücrelere aktif nötrofillerin yapışmasını sağlayan endotelial lökosit adezyon moleküllerini artırmaktadırlar. Çözünebilir

E-selektin seviyesi IL-1 ile aktive edilen kültüre edilmiş endotel hücrelerin süpernatantında mevcuttur ve septik şoklu hastaların serumunda yüksek seviyede bulunmaktadır (Newman ve ark., 1993). Yapılan çalışmalarda DİK gelişmeyen enfeksiyöz hastalarla DİK gelişen enfeksiyöz hastalar karşılaştırıldığında, DİK gelişen enfeksiyöz hastalarda çözünebilir E-selektinin plazma seviyesinde çok önemli artışlar olduğu gözlenmiştir (Okajima, 1999).

Granülositlerin endotel hücre duvarlarına "sticking" yapması olarak adlandırılan sıkı tutunmasına diapedezis için gerek duyulmaktadır ve bu granülositler üzerinde şekillenen integrin reseptörleri ve endotelium üzerinde şekillenen Ig-benzeri reseptörlerce ayarlanmaktadır. Integrinler α ve β ünitesi içeren proteinlerdir. Bütün integrinler ortak β ünitesine (CD18) sahipken α ünitesi immunolojik olarak CD11a (LFA-1), CD11b (MAC-1) ve CD11c diye üç alt üniteye sahiptir. CD11a/CD18 sadece periferel kan lenfositlerinde şekillenirken, PMN lökositlerde üç tip integrin de bulunabilmektedir. CD11a/CD18 integrin reseptörü granülositler üzerinde sürekli bulunurken, CD11b/CD18 ve CD11c/CD18 integrinler granülositlerde depo edilmekte ve çeşitli ajanlarla stimüle edildikten sonra hızlıca hücre yüzeyinde şekillenmektedir (Nussler ve ark., 1999; Peters ve ark., 2003). Endotel hücreler üzerindeki IG-benzeri reseptör ailesinin ise iki üyesi bulunmaktadır, bunlar interselüler adezyon molekülleri ICAM-1 ve ICAM-2' dir. ICAM-1 bakteriyel endotoksin veya yangısal sitokinler gibi stimülant ajanlara maruz kalan endotel hücrelerde şekillenmektedir. Yangısal alanda CD11a/CD18 ve CD11c/CD18 ile ICAM-1 etkileşimi sonucu doku zararı ile sonuçlanan mediyatörlerin salınımı meydana gelmektedir. Ayrıca granülosit adezyonuna karışan bir diğer reseptör de endotelial lökosit adezyon molekülü (ELAM-1) dir (Nussler ve ark., 1999; Kobold ve ark., 2000).

Deneysel endotoksemide, akut bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda kısa bir nötropeni periyodunu müteakip nötrofilli oluşması septik hastaların yaygın özelliklerinden biridir. Endotoksin uygulamayı müteakip nötrofil sayısındaki düşüşün sebebi; lökosit adezyon molekülleri ile endotelial reseptörlerin interaksyonu sonucu endoteliuma lökositlerin adezyonunu oluşturmaktadır ve sepsis ve septik şokta artan yapışma karaciğer, akciğer, dalak gibi birçok organda nötrofillerin birikmesini sağlamaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi nötrofillerin yapışmasını NfP, endotoksin, TNF-a, IL-1, IL-8 ve PAF arttırmaktadır. Nötrofillerin bu bioaktif

maddelerle aktivasyonu plateletlerin aktivasyonuyla birlikte olmaktadır. Böylece kılcal damarlarda mikropihlar oluşarak doku hasarına yol açan trombüs oluşumu şekillenmekte ve kan akımını kesilmektedir (Bradley ve ark., 1994; Çöl ve ark., 2005). Nötropeniye daha sonraki birkaç saat içinde kan nötrofillerindeki sabit bir artış izlenmektedir. Endotoksin direkt olarak sitokinlerin (G-CSF, GM-CSF, TNF-a v.b.) salınımını sağlayarak ve komplement C3e vasıtasıyla aktif bir şekilde kemik iliği rezervlerinden nötrofillerin salınımını stimüle etmektedir (Dale ve ark., 1995; Gaviria ve ark., 1998). Bakteri, bakteri ürünleri (endotoksin) ve akut doku hasarı hızlıca G-CSF seviyesini artırmaktadır. Olgun nötrofillerin kemik iliğinden salınımının başlıca stimulantı olan G-CSF sitokininin injeksiyonu kan nötrofillerini artırmakta ve sepsiste gözlemlenen nötrofilik değişikliklerin çoğunu sergilemektedir (Dale ve ark., 1995).

Endotelial yüzeye yapışmayı müteakip aktif PMN'ler oksijen radikalleri üretmekte ve salmaktadır. Bu radikaller güçlü bir lökosit elastaz inhibitörleri olan α -1 proteinaz inhibitörü ve α 2 makroglobulini oksidize ve inaktive etmekte ve bu olayların sonucunda aktif PMN'lerden güçlü bir proteaz olan elastaz aktifleşmekte ve hemostaz için önem taşıyan endoteliuma zarar vermektedir. Nötrofil elastaz (NE) nötral pH optimum özelliği ve geniş substratlı spesifitesinden dolayı endotel hücrelere zarar veren bir serin proteazdır. Nötrofil elastaz yukarıda bahsedilen ajanlar ve özellikle TNF- α ile stimüle edilen nötrofiller tarafından salınmakta ve DİK oluşumuna önemli derecede katkı sağlamaktadır. NE antitrombini inaktive etme özelliği vardır ve bu inaktivasyon heparinin mevcudiyetinde artırılmaktadır (Okajima, 1999). Kültüre edilen insan umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda, NE'nin ayrıca trombomodulini sindirdiği de görülmektedir (Abe ve ark., 1994). NE endotel hücrelerdeki heparin benzeri glikozaminoglikanların seviyesini de düşürmektedir. Prostatiklin (PGI₂) endotel hücreler tarafından sentezlenmekte ve güçlü bir anti-platelet aktiviteye sahip bulunmaktadır. PGI₂ ve analogları monosit ve endotel hücrelerden doku faktörü oluşumunu inhibe etmekte ve IL-1'in endotel hücrelerdeki trombomodulin oluşumunu inhibe etmesini baskılamaktadır (Crutchley ve ark., 1993). Bu gözlemlerden de anlaşıldığı gibi PGI₂ endotel hücrelerin antikoagulant özelliğini artırmakla güçlü bir antikoagulant aktiviteye sahip bulunmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada da PGI₂ verilmesinin endotoksin ile oluşturulan DİK'i azalttığı görülmektedir (Yoshikawa ve ark.,

1986; Çöl ve Durgun, 2002). NE intraselüler kalsiyum seviyesindeki artışları inhibe etmeyle endotel hücreler tarafından trombinle indüklenen PGI₂ üretimini inhibe etmekte ve sepsiste görülen mikrotrombüs formasyonuna katkı sağlamaktadır. NE vasküler permeabiliteyi de artırmaktadır (Okajima, 1999).

Lökosit-Endotelium Etkileşimi

Yangısel durumlarda lökositlerden salınan proteolitik enzimler endotelial hücreleri bozabilmekte, bağ doku proteinlerini değiştirerek kanama eğilimi doğurmaktadır

Endotel hücreleri IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi çeşitli sitokinlerle stimüle edildikten sonra ve aktifleşen komplement gibi yangısel mediyatörlerle etkileşimden sonra endotelial aktivasyon adı verilen büyük bir değişiklik sergilemektedirler. Endotelium antikoagulant özelliğini yitirerek adezyon moleküllerini oluşturmayla, yangısel mediyatörler üretmeyle ve vazoaktif bileşikler üreterek prokoagulant bir yüzey haline almaktadır (Hack ve Zeerleder, 2001; Vallet ve Wiel, 2001).

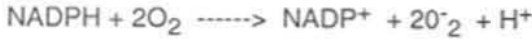
Fizyolojik şartlar altında endoteliumda çok az miktarda adezyon molekülleri oluşmakta fakat sitokinler gibi çeşitli agonistlerle uyarıldıktan sonra bu hücreler önemli derecede E-selektin, interelüler adezyon molekül-1 ve vasküler hücre adezyon molekül-1 gibi diğer adezyon moleküllerini meydana getirmektedirler. Bunun sonucu olarak lökositler bu hücrelerle etkileşime geçmektedirler. Bu olaylara, endoteliumdan üretilen PAF ve kemokinler gibi lökositlerin aktivasyonunu sağlayan mediyatörler de katkı sağlamaktadır. Sepsiste endotelial aktivasyondan sonra bu adezyon moleküllerinin sirkülasyon seviyeleri artmaktadır. Bunların düzeylerinin belirlenmesi endotelial aktivasyon hakkında bilgi vermektedir (Zimmerman ve ark., 1992; Todd ve ark., 2004).

Aktive olan endotelium ayrıca yukarıda da değinildiği gibi bir dizi yangısel mediyatörler üretmektedir (PAF, prostaglandinler, IL-6 gibi sitokinler, kemokinler, komplement faktörleri v.s.). Açıkça görülmektedir ki endotelium inaktif bir katman değildir aksine DİK gelişiminde ve sepsiste yangısal mekanizmada çok aktif bir rol üstlenmektedir (Hack ve Zeerleder, 2001).

Lökositler ile Serbest radikaller arasındaki ilişki

Nötrofillerin aktivasyonu, serbest radikallerin oluşumundan sorumlu bir enzim olan NADPH oksidazın aktivasyonuna sebep olmaktadır. Söz konusu enzim fagositozisi düzenleyen kimyasal

sinyaller veya reseptörlerce nötrofiller stimüle edilene kadar inaktif olarak bulunmaktadır (Nussler ve ark., 1999; Salvemini ve Cuzzocrea, 2002). Aktifleşen enzim şu reaksiyonu katalize etmektedir :



Süperoksit anyonu (O_2^-) hızlıca mikroorganizmalara ve çevre dokuya zarar veren hidrojen perokside (H_2O_2) ve diğer toksik türlere dönüşmektedir (Weiss, 1989) ayrıca doku hasarından sorumlu olan diğer bir sitotoksik oksidant da miyeloperoksidazın (MPO) mevcudiyetinde oluşan H_2O_2 'nin hipoklorous asidi (HOCl) oluşturmasıdır. O_2 ayrıca H_2O_2 ile demir ve laktoferrinin mevcudiyetinde reaksiyona girmekte ve hidroksil radikallerini ($-\text{OH}$) şekillendirmektedir. Bu oksidant α 1-antitripsini inaktive etmeyle elastazın serbest kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca bu serbest radikaller direkt olarak PMN'lerden salınan iki proteaz olan kolajenaz ve jelatinazı aktive etmekte ve bu proteazlar da elastazın oluşturduğu endotelial hasara yardımcı olmaktadır (Weiss, 1989). Hidrojen peroksit kültüre endotel hücrelerde trombomodülini inaktive etmektedir (Glaser ve ark., 1992). Trombomodülinin NE tarafından oluşturulan inaktivasyonu, hidrojen peroksit ile ön uygulama yapılan kültüre edilmiş endotel hücrelerde önemli derecede artırılabilmektedir. Böylece NE ve hidrojen peroksit sinerjik olarak trombomodülini inaktive etmektedirler. Hidrojen peroksit vasküler permeabiliteyi de arttırmakta ve DİK'de oluşan mikrosirkülasyon bozukluğuna ve organ yetersizliğine katkı sağlamaktadır. Başka bir serbest radikal olan NO septik şok ve MODS de patolojik vazodilatasyon şekillenmesinde ve doku zararı oluşumunda önemli yeri bulunmaktadır. Sepsisli ve multiple organ yetersizliği gelişen hastaların plazmasında ve idrarında nitrit ve nitrat miktarının artması yapılan çalışmalarda bunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Gomez-Jimenez ve ark., 1995). Septik şoklu insanlarda yapılan çalışmalarda NO üretimi, endotoksemi, hemodinamik disfonksiyon ve MODS arasında önemli klinik ilişki bulunmaktadır. Bahsedilen serbest radikallerin kültüre edilen endotel hücrelerde trombomodülini inaktive etmektedir. Ayrıca nötrofil elastaz tarafından oluşturulan trombomodülinin inaktivasyonuna da hidrojen peroksidin sinerjik olarak önemli ölçüde katkı sağladığı anlaşılmaktadır. Serbest radikallerden hidrojen peroksit vasküler permeabiliteyi de arttırmaktadır (Abe ve ark., 1994; Shasby, 1988).

Lökositlerin Prokoagulant ve Antikoagulant sis-

tem üzerine etkisi

Septisemide ve deneysel endotoksemide koagülasyon sisteminin intrinsik yolu da aktive edilmektedir. İntrinsik yolun aktivasyonu ile şekillenen Faktör XIIa ve plazma kallikrein septisemide mikrotrombüs oluşumuna katkı sağlamamalarına rağmen onlar nötrofillerin degranülasyonu ve agregasyonunu sağlayarak nötrofilleri aktive edebilmektedirler (Okajima, 1999). Aktif nötrofillerden salınan NE ve serbest radikaller endotel hücrelere zarar vermekte ve böylece mikrosirkülasyonun bozulmasını sağlayarak organ yetersizliklerine sebep olabilmektedirler. Pixley ve ark. (1993) FXII'ye karşı oluşturdukları monoklonal antiserumları infüze etmelerinin, babunlarda E.coli infüzyonuyla oluşturulan DİK'i engellemediğini fakat meydana gelen hemodinamik değişiklikleri engellediğini göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada deneysel olarak endotoksin uygulanan ratlarda plazma kallikreininin inhibe etmenin koagülasyon anormalliklerini etkilemediği fakat aktif nötrofiller tarafından oluşturulan endotelial hasarı azalttığı gözlemlenmektedir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi koagülasyonun intrinsik yolu (FXIIa ve kallikrein) nötrofilleri aktive ederek sepsisli hastalarda DİK'in patogenezi ve organ yetersizliklerinin gelişiminde rol alabilmektedir (Okajima, 1999).

Trombomodülin (TM), trombin ile yüksek afiniteli bir kompleks oluşturan, endotel hücre membran glikoproteinidir ve koagülasyonun inhibisyonunda önemli rolü bulunmaktadır. Trombinin endotel hücre yüzeyinde bulunan ve bir reseptör görevi yapan trombomodüline bağlanmasıyla oluşan kompleks, protein C'yi (yapımı K vitaminine bağlı bir plazma proteini) etkinleştirmektedir. Trombomodüline bağlanan trombin önemli bir prokoagulan etkinlik göstermemektedir. Oluşan Protein C (aktif protein C) ise protein S'in (bir diğer K vit. bağlı protein) kofaktörlüğünde FVa ve FVIIIa'yı etkisiz duruma getirerek pıhtılaşmayı engellemektedir. TNF prokoagulant aktiviteleri artırırken aynı zamanda antikoagulant mekanizmayı inhibe etmektedir, TNF'nin trombomodülinin degradasyonu (yıkılması) ile endotel hücre yüzeyindeki trombomodülin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Okajima, 1999; Vallet ve Wiel, 2001). Sonuçta trombomodüline bağlı olan protein C aktivasyonu şiddetli bir şekilde bozulmaktadır. Protein C'nin yokluğunda aktif pıhtılaşma faktörlerinden Va ve VIIIa nötralize edilememekte ve de fibrinolitik mekanizma ters olarak etkilenmektedir. Ayrıca endotel hücreler pıhtılaşma inhibitörleri olan Doku

Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI) ve ATIII' ü kaybetmektedir, ve FVII ile TF'ünün etkileşimi sonucu koagülasyon sisteminin ekstrinsik yolu aktifleşmektedir. Ekstrinsik sistemin aktifleşmesiyle şekillenen FVIIa, Xa ve trombin daha sonra proteolizis ve proteaz ile aktifleşen reseptörler diye adlandırılan aktivasyon aracılığıyla endotel hücreleri aktifleştirerek sitokin ve şemokinler gibi yangısel mediyatörleri ve değişik adezyon moleküllerinin üretilmesini sağlamakta ve böylece proteazla aktifleşen reseptörler koagülasyon sürecinde inflamasyonu daha da şiddetlendirmektedirler (Hack ve Zeerleder., 2001; Weitz ve Bates, 2005). Protein C yokluğunun bir sonucu olarak, PAI nötralize edilememekle birlikte TNF de direkt olarak PAI oluşumunu artırmakta ve aynı zamanda da t-PA oluşumunu azaltmaktadır (Bevilacqua ve ark., 1986; Nawroth ve Stern, 1986; Okajima, 1999).

Son zamanlarda koagülasyon mekanizmasında önemli bir serin proteaz inhibitörü olan antitrombinin (AT) hücre yüzeyindeki heparin benzeri glikozaminoglikanlarla etkileşime girerek PGI2'nin endotelial salınımını sağlayarak lökosit aktivasyonunu inhibe etmede önemli katkılar sağladığı rapor edilmektedir. İntravenöz bir şekilde AT injekte edildiğinde bahsedilen mekanizmayla (lökosit aktivasyonunu inhibe etmeyle) endotoksin ile oluşturulan pulmoner vasküler hasarın inhibe edildiği belirtilmektedir (Uchiba ve ark., 1992; Eisele ve Lamy, 1998). AT ile indüklenen PGI2'nin endotelial üretimi tedavi amaçlı önemli bir role sahip bulunmaktadır. AT hem koagülasyon sisteminin regülasyonunu sağlamaya hem de lökosit aktivasyonunu inhibe edilmesiyle oluşan yangısel cevabı azaltmayla sepsiste DİK'in patogenezinde önemli fonksiyonlar üstlenmektedir (Esmon, 2003).

Klinik ve ekonomik açıdan önemli bir bozukluk olan Septik DİK'in gelişiminde lökositler ve sitokinlerin merkezi bir rolü bulunmaktadır. Bu nedenle söz konusu sendromun düzeltilmesi yada baskılanması üzerine yapılan araştırmalar özellikle bu ilişkileri ele almaktadır.

Kaynaklar

Abe, H., Okajima, K., Okabe, H., Takatsuki, K., Binder, B.R. (1994). Granulocyte proteases and hydrogen peroxide synergistically inactivate thrombomodulin of endothelial cells in vitro. *J Lab Clin Med*, 123, 874-881.

Baglin, T. (1996). Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and treatment. *BMJ*, 312, 683-

687

Bevilacqua, M., Pober, J.S., Majeau, G.R., Fiers, W., Cotran, R.S., Gimbrone, M.A. (1986). Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 4533-4537.

Biamond, B.J., Levi, M., ten Cate, H. (1995). Endotoxin-induced activation and inhibition of the fibrinolytic system: Effects of various interventions in the cytokine and coagulation cascade in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Clin Sci*, 88, 587-594.

Bokoch, G.M. (1995). Chemoattractant signaling and leukocyte activation. *Blood*, 1649-1660.

Bradley, J.R., Wilks, D., Rubensrein, D. (1994). The vascular endothelium in septic shock. *J Infect*, 28, 1-10.

Camussi, G., Bussolino, F., Salvido, G., Baglioni, C. (1987). Tumor necrosis factor/cachectin stimulates peritoneal macrophages, polymorphonuclear neutrophils and vascular endothelial cells to synthesize and release platelet-activating factor. *J Exp Med*, 166, 1390-1404.

Cassatella, M.A. (1995). The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*, 16, 21-26

Conway, E.M., Rosenberg, R.D. (1988). Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol*, 8, 5588-92.

Crutchley, D.J., Conanan, L.B., Toledo, A.W., Solomon, D.E., Que, B.G. (1993). Effects of prostacyclin analogues on human endothelial cell tissue factor expression. *Arterioscl Throm Vas*, 13, 1082-1089.

Çöl, R., Durgun, Z. (2002) Hemostazın düzenlenmesi için sağlayan başlıca mekanizmalar, *Vet.Bil.Derg.*, 18, 1-2, 5 - 14.

Çöl, R., Durgun, Z. (2004) Tavşanlarda endotoksin ile oluşturulan dissemine intravasküler koagülasyon üzerine vitamin E ve prednisolon'un etkileri, *Vet Bil Derg*, 20, 1, 29 - 38.

Çöl, R., Keskin, E., Atalay, B. (2005) Effect of Pentoxifylline on Endotoxin-Induced Hemostatic Disturbances in Rabbits, *Acta Vet Hung*, 53, 3, 325-335.

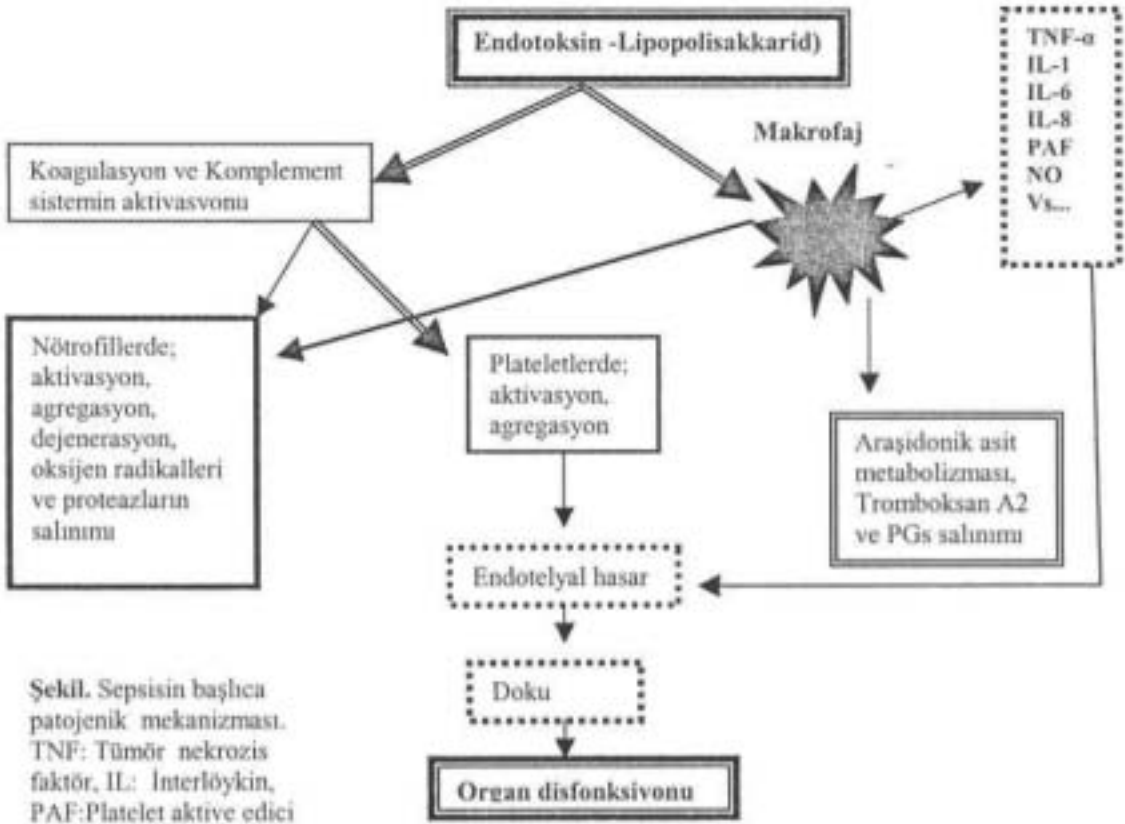
Dale, D.C., Liles, C., Summer, R. (1995). Review: Granulocyte colony-stimulating factor- role and relationships in infectious diseases. *J Infect Dis*, 172, 1061-1075.

Dempfle, C.E., Pflitzner, S.A., Dollman, M., Huck, K., Stehle, G., Heene, D.L. (1995). Comparison of immunological and functional assays for measurement of soluble fibrin. *Thromb Haemostas*, 74, 673-679.

Doebber, T.W., Wu, M.S., Robbins, J.C., Choy, B.M., Chang, M.N., Shen, T.Y. (1985). Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kad-

- sureone. *Biochem Biophys Res Commun*, 127, 799-808.
- Eisele, B., Lamy, M. (1998) Clinical experience with Antithrombin III concentrates in critically patients with sepsis and multiple organ failure. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 24,1, 71-80.
- Esmon, C. T. (2003) Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 1: 1343-1348
- Esmon, C.T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*, 131, 417-430
- Garrido, A.G., Poli de Figueiredo, L.F., Silva, R.M.(2004) Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cir Bras - Vol 19 (2)*,82-88.
- Gaviria, J.M., Dale, D.C., Root, R.K. (1998). Neutrophils: Function and role in sepsis syndrome. *Sepsis*, 2, 107-117.
- Glaser, C.B., Morser, J., Clarke, J.H., Blasko, E., McLean, K., Chang, R.J., Lin, J.H., Vilander, L., Andrews, W.H., Light, D.R. (1992). Oxidation of a specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity. *J Clin Invest*, 90, 2565-2573.
- Gomez-Jimenez, J., Salgado, A., Mourelle, M., Martin, M.C., Segura, R.M., Peracaula, R., Moncada, S. (1995). Nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med*, 23, 253-257.
- Gregory, S.A., Morrissey, J.H., Edgington, T.S. (1989). Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol*, 9, 2752-5.
- Hack, C.E. (1993). Inhibitor substitution in sepsis. *Intensive Care Med*, 19, 1-2
- Hack, C.E., Zeerleder, S. (2001). The endothelium in sepsis : Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med*, 29 (7). 21-27.
- Han, S.J., Choi, J.H., Ko, H.M., Yang, H.W., Choi, I.W., Lee, H.K., Lee, O.H., Im, S.Y. (1999). Glucocorticoids prevent NF- κ B activation by inhibiting the early release of platelet-activating factor in response to lipopolysaccharide. *Eur J Immunol*, 29, 1334-2341.
- Hanna, N.F. (2003). Sepsis and Septic Shock. *Top Emerg Med*, 25 (2), 158-165.
- Hopper, K., Bateman, S. (2005) An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J Vet Emerg Crit Care* 15(2), pp 83-91
- Irmak, K., Şen, İ., Çöl, R., Birdane, F.M., Güzelbektes, H., Civelek, T., Yılmaz, A., Turgut, K. (2006) The Evaluation of Coagulation Profiles in Calves with Suspected Septic Shock. *Vet Res Commun*, 30(5), 497-503.
- Jansen, P.M., Boormeester, M.A., Fischer, E. (1995). Contribution of interleukin-1 to activation of coagulation and fibrinolysis, to neutrophil degranulation and the release of sPLA2 in sepsis. *Lood*, 86, 1027-34.
- Keskin, E., Öztekin (Menevse), E., Çöl, R., Sivrikaya, A., Üney, K., Yazar, E. (2005) Effect of Pentoxifylline on Antioxidant Status of Healthy and Endotoxemic New Zealand White Rabbits. *Acta Vet. Brno*, 74: 17-21.
- Kobold, A.C.M., Tulleken, J.E., Zijlstra, J.G., Sluiter, W., Hermans, J., Kallenberg, C.G.M., Cohen Tervaert, J.W. (2000). leukocyte activation in sepsis; correlation with disease state and mortality. *J Intensive Care Med*, 26,883-892.
- Levi, M., Van der Poll, T., ten Cate, H., van Deventer, S.J.H. (1997). The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanism in sepsis and endotoxaemia. *European Journal of clinical investigation*, 27, 3-9.
- Levi, M., ten Cate, H. (1999). Disseminated intravascular coagulation: current concept. *N Engl J Med*, 341, 586-592.
- Michie, H.R., Manogue, K.R., Spriggs, D.R. (1988). Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*, 318, 1481-1486.
- Nawroth, P.P., Stern, D.M. (1986). Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med*, 163, 740-5.
- Newman, W., Beal, L.D., Carson, C.W., Hunder, G.G., Graben, N., Randhawa, Z.I., Gopal T.V., Wiener-Kronish, J., Matthay, M.A. (1993). Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol*, 150, 644-654.
- Nussler, A.K., Wittel, U.A., Nussler, N.C., Beger, H.G. (1999). Leukocytes, the janus cells in inflammatory disease. *Langenbeck's Arch Surg*, 384, 222-232.
- Okajima, K., Wang, Y.P., Okabe, H., Inoue, M., Takatsuki, K. (1991). Role of leukocytes in the activation of intravascular coagulation in patients with septicemia. *Am J Hematol*, 36, 265-271.
- Okajima, K. (1999). The role of leukocytes in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. *Sepsis*, 3, 135-142.
- Peters, K., Unger, R.E., Brunner, J., Kirkpatrick, C.J. (2003)Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 60, 49-57.
- Pixley, R.A., de la Cadena, R., Page, J.D., Kaufman, N., Wyshock, E.G., Chang, A., Taylor, F.B., Colman, R.W. (1993). The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia: in vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons. *J Clin Invest*, 92, 61-68.
- Pober, J.S., Cotran, R.S. (1990). Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev*, 70, 427-451.

- Salvemini, D., Cuzzocrea, S. (2002). Oxidative Stress in Septic Shock And Disseminated Intravascular Coagulation. *Free Radic Biol Med*, 33, 9, 1173-1185.
- Schade, F.U., Buemeister, I., Engel, R. (1987). Increased 13-hydroxyoctadecadienoic acid content in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Biochem Biophys Res Comm*, 147, 696-700.
- Sernrad, S.D. (1993) Comparison of flunixin, prednisolone, dimethyl sulfoxide, and a lazaroid (U74389F) for treating endotoxemic neonatal calves. *Am J Vet Res*, 54, 9, 1517-1522.
- Shasby, D.M., Yorec, M., Shasby, S.S. (1988). Exogenous oxidants initiates hydrolysis of endothelial cell inositol phospholipids. *Blood*, 72, 491-499.
- Sissons, S.D., Dinarello, C.A. (1988). Production of IL-1_α and IL-1_β and tumor necrosis factor by human mononuclear cells stimulated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*, 72, 1368-1374.
- Spitznagel, J.K. (1990). Antibiotic proteins of human neutrophils. *J Clin Invest*, 86, 1381-1386.
- Taniguchi, T., Kanakura, H., Takemoto, Y., Kindani, Y., Yamamoto, K. (2003). Effect of ketamine and propofol on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 during endotoxemia rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, 200, 85-92.
- Todd, C. Duffy, T.C., Kirby, R., Rudloff, E. (2004). Critical role of the vascular endothelial cell in health and disease: a review article. *J Vet Emerg Crit Care*, 14(2): 84-99)
- Uchiba, M., Okajima, K., Murakami, K., Okabe, H., Takatsuki, K. (1992). Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol*, 270, 921-930.
- Vallot, B., Wiel, E. (2001). Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med*, 29, 7, 36-41.
- van der Poll, T., Levi, M., Hack, C.E. (1994). Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med*, 179, 1253-9.
- van der Poll, T., Levi, M., Buller, H.R., van Deventer, S.J.H., de Boer, J.P., Hack, C.E. (1991). Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subject. *J Exp Med*, 174, 729-33.
- Vassalli, P. (1992). The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Annu Rev Immunol*, 10, 411-42.
- von Der Mohlen, M.A.M., Kimmings, A.N., Wedel, N.I. (1995). Inhibition of endotoxin-induced cytokine and neutrophil activation in humans using recombinant bactericidal/permeability increasing protein (rBPI23). *J Infect Dis*, 172, 144-151.
- Weiss, S.J. (1989). Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*, 320, 356-376.
- Weitz, J.I., Bates, S. M. (2005) New anticoagulants. *J Thromb Haemost*, 3: 1843-53
- Voves, C., Wuillemin, W.A., Zeerleder, S. (2006) International society on thrombosis and haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, Vol 17 No 6
- Yazar, E., Çöl, R., Konyalıoğlu, S., Birdane, Y.O., Elmas, M., Baş, A.L. (2004) Effects of Vitamin E and Prednisolone on Biochemical And Haematological Parameters In Endotoxaemic New Zealand White Rabbits. *Bulletin of The Veterinary Institute In Pulawy*, , 48, 105 - 108.
- Yoshikawa, T., Murakami, M.I., Furukawa, Y., Kondo, M. (1986). Effects of prostaglandin I₂ and thromboxan A₂ synthase inhibitor on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *J Clin Biochem Nutr*, 1, 31-37.
- Young, K.L., Linch, D.C. (1993). Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor differentially regulates neutrophil migration across IL-1-activated and non-activated endothelium. *J Immunol*, 150, 2449-2456.
- Zeerleder, S., Hack, C.E., Wullemin, W.A. (2005). Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. *CHEST*; 128:2864-2875.
- Zimmerman, G.A., Prescott, S.M., McIntyre, T.M. (1992). Endothelial cell interactions with granulocytes: Tethering and signaling molecules. *Immunol Today*, 13, 93-100.



Şekil. Sepsisin başlıca patojenik mekanizması. TNF: Tümör nekrozis faktör, IL: Interlöykin, PAF:Platelet aktive edici faktör, NO :Nitrik oksit (Eisele ve Lamy 1998)