



Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller

Esra Nur ÜVENÇ^{1,a}, Feride KOÇ^{1,b}

¹ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE
ORCID: ^a0000-0002-5682-2789; ^b0000-0002-3963-5199

Corresponding author: Esra Nur ÜVENÇ; E-posta: esranuruvenç@gmail.com

How to cite: Sepsis patogenezi, tanı ve tedavisi sepsiste oksidatif stres ve sepsis inflamasyon ilişkisi, sepsiste deneysel modeller. Erciyes Univ Vet Fak Derg 2022; 19(2): 145-151

Öz: Sepsis hem beşerî hekimlik hem de veteriner hekimlikte yüksek ölüm oranları ile seyreden önemli bir sistemik cevaptır. Bu derleme makalede; sepsisin patogenezi, etiyolojisi, epidemiyolojisi, teşhis ve tedavi yöntemlerinden bahsedilmektedir. Bunun yanında, sistemik inflamatuvar cevap ile sepsis ilişkisi, oksidatif stresin sebepleri, oluşumu ve sepsisle olan bağlantısı ve farmakolojide deneysel olarak uygulanan sepsis modelleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, oksidatif stres, sepsis

Sepsis Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Oxidative Stress in Sepsis and Sepsis Inflammation Relation. Experimental Models in Sepsis

Abstract: Sepsis is an important systemic response with high mortality rates in both human medicine and veterinary medicine. In this seminar, Pathogenesis, etiology, epidemiology, diagnosis, and treatment of sepsis are mentioned. In addition, it was aimed to give information about the relationship between systemic inflammatory response and sepsis, the causes of oxidative stress, its formation and connection with sepsis, and experimental sepsis models in pharmacology.

Keywords: Inflammation, oxidative stress, sepsis

Giriş

Sepsis, mikroorganizmaların ve toksik özellik gösteren metabolitlerinin akut bir seyirde kan dolaşımında yayılması sonucu, dokularda perfüzyonun bozulmasıyla seyreden, sistemik inflamatuvar cevap sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlamaktadır. Hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olmakla beraber hem insan hekimliği hem de veteriner hekimlik için mortalitenin en önemli sebeplerindedir (Özcan ve ark., 1996; Aygün, 2002).

Sepsis, sepsis sendromu ve septik şok aynı hastalığın gelişim aşamaları olarak da kabul edilebilir. Bakteriyemiden başlayarak septik şoka kadar ilerleyen bu hastalık zincirinde hangi klinik aşamada hangi ismin kullanılacağı hakkında kesin bir ayırım bulunmamaktadır ancak inflamatuvar cevabın farklı dönemlerini ortaya koymak için bazı tanımlamalar yapılmıştır (Özcan ve ark., 1996; Bone ve ark., 1997).

Bakteriyemi: Kültür pozitifliği ile kanda canlı bakteri bulunması durumudur.

Enfeksiyon: Bir dokunun mikroorganizmalar ile invazyonuna konak vücudunun gösterdiği inflamatuvar cevaptır.

Sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS):

Yanık, pankreatit, travma gibi herhangi bir klinik uyarı karşısında konakta gelişen vücudun oluşturduğu anormal inflamatuvar reaksiyondur. SIRS tanısı için sayılacak belirtilerden iki veya daha fazlasının hastada bulunması gerekir: 38°C'den yüksek ya da 36°C'den düşük vücut ısısı, dakikada 90 üzerinde kalp atışı, 32 mmHg'den düşük PaCO₂ oranı ve 12000/mm³'ten fazla ya da 4000/mm³'ten az lökosit sayısı.

Şiddetli sepsis: Organ fonksiyonlarında kayıplar, düşük perfüzyon ve düşük tansiyonla beraber seyreden sepsis ya da sepsise ek olarak en az bir organ yetmezliğinin gelişmesi durumu olarak tanımlanır (Aygün, 2002; Levy ve ark., 2003; Dellinger ve ark., 2013; Singer ve ark., 2016).

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisi uygulanmasına rağmen perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler vb.) devam etmesidir. Şok, hayatı tehdit eden akut dolaşım yetmezliği ve hücrelerin yetersiz oksijen kullanımı ile tanımlanmaktadır. Şiddetli sepsisin bir alt grubu olarak kabul edilebilmektedir. Bu durumda kan dolaşımı hücrelerin oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve hücre fonksiyon kaybına yol açar (Gürkan ve Çobanlı, 1999; Cecconi ve ark., 2014)

Multi organ yetmezliği sendromu: 24-48 saatte akut şekilde gelişen ve en az iki organda görülen ciddi organ fonksiyon kaybı olarak tanımlanabilir (Bone ve Grodzin, 1997). Çoklu organ yetmezliği sendromunun gelişmesi için birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar; hücre veya doku hipoksisi, doku apoptozisinin uyarılması, gastrointestinal sistemde mikroorganizmaların veya bileşiklerinin translokasyonu, bağışıklık sisteminin düzensizliği ve mitokondriyal disfonksiyondur (Osterbur ve ark., 2014).

1. Sepsisin Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Septisemiyle her grupta bulunan mikroorganizmaların şiddetli seyreden sistemik enfeksiyonları sonucunda karşılaşılabilmektedir. Sepsisli hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli nedenlerden birisi kardiyovasküler yetersizlik ve bunun sonucunda gelişen yaygın doku hipoksisidir (Özcan ve ark., 1996; Worthley, 2000). Sepsiste genellikle en sık rastlanan etkenler; *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*'dur (Aygün, 2002).

Veteriner hekimlikte kedilerde sepsis görülme oranının %1-5 olduğu ve tedaviye alınan kedilerde hayatta kalma oranının %10-25, köpeklerde sepsis görülme oranının %6-10 ve hayatta kalma oranının %25-50 olduğu belirtilmiştir. Taylarda ise %45-55 oranında ölüm olduğu kayıtlara geçmiştir (Otto, 2007).

2. Sepsiste Patogenez

Sepsisin fizyopatolojisi karmaşıktır ve birçok faktöre bağlıdır. Enfeksiyon hem proinflatuvar hem de antiinflatuvar süreci tetikler. Bu etkiler sonucunda vücut dış etkenlerden arındırılırken aynı zamanda doku hasarı ve organ yetmezliği gelişebilir (Russell, 2006; Angus ve Van Der Poll, 2013). Enfeksiyon kaynağından, sistemik dolaşıma giren mikroorganizmalar ya da bu mikroorganizmaların ürünleri bakteriyemiye sebep olurlar. Fakat dolaşıma geçen bu maddeler sepsis oluşumu için tek başlarına yeterli olmazlar. Bu aşamada asıl önemli nokta konakçının vereceği immun yanıtıdır (Ural, 2007).

Bağışıklık sistemi tarafından algılanıp immun yanıtı neden olan zararlı mikroorganizma ürünlerine, patojen ilişkili moleküler kalıp adı verilir (Janeway Jr ve Medzhitov, 1998). Endotoksin, proteazlar, ekzotoksinler gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan ve sepsis oluşumunda etkin rol oynayan patojen ilişkili moleküler kalıplardır. Bu yapılar içerisinde en güçlü etkileri gözlemlenen gram negatif bakteri ürünü lipopolisakariddir (LPS). O-antijeni, lipid-A ve kor polisakaridinden oluşan LPS, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarının en dış kısmında bulunur. Lipid-A kısmını doymuş yağ asitleri oluşturur ve bu kısım şok, yüksek ateş, sürgün benzeri belirtilere sebep olan, asıl endotoksin özelliği gösteren bölümdür (Ural, 2007; Akyıldız ve ark., 2019). LPS, nötrofil ve

makrofajlardan sitokin salınımını tetikler (Yorgancı, 2005; Özkanlar ve ark., 2015; Koç ve ark., 2020).

Gram-pozitif bakterilerde ise endotoksin bulunmaz ancak hemolizinler, lipoteikoik asit, ekzotoksin, enterotoksinler ve peptidoglikanlar bu bakterilerin hücre duvarında yer alan yapılarıdır. Bu endotoksin, ekzotoksin ve antijenik yapıların septik süreci başlatmaları için konak hücrelerde LPS bağlayıcı protein (LPB) ve plazma membranının dış kısmında bulunan bir protein olan CD14 reseptörleri bulunması gerekir (Wright ve ark., 1990). CD14'ün hücre membranında bulunan mCD14 versiyonu olduğu gibi bir de dolaşımda bulunan sCD14 versiyonu vardır. Dentrik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar gibi CD14 reseptörünü hücre yüzeyinde bulundurmayan yapılar, sCD14 ile etkileşime girerek LPS tarafından uyarılırlar (Landmann ve ark., 1995). CD14 reseptörlerinin bulunması ile immun sistemin LPS'ye karşı cevabı daha net anlaşılmıştır fakat mCD14 reseptörlerinin hücre içine herhangi bir etkisine rastlanamamıştır. Sonuç olarak LPS-LBP kompleksinin hangi yolları kullanarak aktivasyon oluşturduğu toll-like reseptörler (TLR) keşfedilene kadar anlaşılamamıştır. Toll-like reseptörleri ile ilgili kısa zamanda pek çok araştırma yapılmış ve oldukça fazla TLR bulunarak bu reseptörlerin etkileri tanımlanmıştır. Örneğin; TLR-4, LPS'ye ait; TLR-2 ise gram pozitif hücre duvarı yapılarını tanıyan reseptördür (Karaali ve Tabak, 2009).

Bakteriyeminin akabinde endotoksin, ekzotoksin ve antijenik yapılar, CD14 reseptörüne bağlanarak mononükleer fagosit sistem hücrelerini uyarırlar. Fagosit sistemin hücrelerinden olan monositlerden birtakım sitokinler salınır bunlar; trombosit aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8)'dir. Bu sitokinlerden interlökin 6 ve interlökin 1, lenfositlerin bir alt kümesi olan T hücrelerinin aktivasyonuna sebep olarak, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), γ -interferon, interlökin 2 ve interlökin 4 salınmasını tetikler. Bakteri ve ürünlerine karşı olarak salınan bu sitokinlerin görevleri normal şartlar altında enfeksiyon odağına karşı savunma yapmaktır fakat sepsis durumunda hücresel reaksiyonlar aşırı şekilde aktive edilir ve denge bozulur.

Sonuçta, fazla miktarlarda salgılanan sitokinler endotel hücrelerinde yaygın hasara neden olur. Lökositler yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri TNF tarafından aktive edilir ve neticesinde nötrofiller, endotel hücrelerine yapışır böylece aktif hale geçmiş nötrofillerin sitoplazmasında bulunan granüllerin hücre dışına bırakılması sonucu endotel hasarı daha kolay hale gelir. Endotelin zedelenmesi sonucu hemodinamik değişiklikler ve organ yetmezliği gözlemlenir. Ayrıca sitokinlerden ileri gelen uyarım ya da endotoksinin doğrudan etkisi ile prostaglandin, tromboksan gibi araziidonik asitten sentezlenen maddelerin dolaşıma katılmaları kapiller permabilitede artışa yol açar. Ka-

piller permabilitedeki artış, endotel hücrelerinde şekillenilen hasar ve mikrosirkülasyonda kanın göllenmesi; organ etmezliği hatta şok ile sonuçlanır. Nitrik oksit (NO) de endotel hücrelerinden salınır ve sepsiste gözlemlenen yaygın vazodilatasyona sebep olur. Endotoksinin varlığı kompleman sistemi de aktif hale getirir. Kompleman sistem savunma sisteminde ve antikorun aracılık ettiği doku hasarında rol oynayan ve hücre zarında yer alan bir grup proteinden oluşur, C3a ve C5a kompleman reseptörleridir ve nörofil, makrofaj, mast hücrelerinde bulunurlar uyarılmaları hipotansiyon oluşturabilecek histamin benzeri vazokaktif maddelerin salınımına sebep olur (Karaali ve Tabak, 2009).

Sonuç olarak proinflatuvar süreç enfeksiyöz etken tarafından tetiklenir ve patojenin etkisiz hale getirilmesine eşlik eder, ancak antiinflatuvar süreç dokuların iyileşmesi için konak tarafından aktif hale gelir. Bu mekanizmaların arasında dengesizlik olması, vücutta aşırı miktarda doku hasarına veya immüno-supresyona ve ikincil enfeksiyonlara eğilimli hale gelmeye neden olabilmektedir. Bu duruma organların tepkisi konakçının ve patojenin özelliklerine bağlıdır (Angus ve Van Der Poll, 2013).

3. Sepsiste Klinik Tablo

Sepsiste klinik tablo, enfeksiyöz etkenin giriş noktasına, mikroorganizma türüne, akut olarak gelişen organ fonksiyon kaybı durumuna, hastanın bağışıklık sisteminin etkinliğine ve tedavinin başlama zamanına göre değişiklik göstermektedir (Levy ve ark., 2003). Bakteriyeminin en önemli bulgusu 39°C'nin üzerinde seyreden ateştir. Taşikardi, taşipne, idrar çıkışında azalma, hastanın mental sağlığı ve düşük tansiyon gibi verilere bakarak SIRS gelişimi hakkında bilgi sahibi olunabilir (Nguyen ve ark., 2006). Sepsiste şiddetli enfeksiyondan şüphelenildiği durumlarda lökogram, kan gaz analizi, laktat ve koagülasyon testlerinin yapılması teşhis açısından kolaylık sunmaktadır (Bone ve ark., 1992). Lökositoz ve nörofil bakteriyel enfeksiyonlar için ayırt edicidir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için yalnızca lökogram yapmak yeterli değildir. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ölçülmesi de sepsisin teşhis edilemesinde faydalı olabilir (Levrant ve ark., 1997; İrmak ve ark., 2006).

Akut gelişen organ fonksiyon kayıpları, solunum yetmezliği, akut respiratör distres sendromu şeklinde kendini gösterir. Kardiyovasküler sistemdeki sıkıntılar ise düşük tansiyon veya serum laktat düzeyindeki artış şeklinde ortaya çıkar (Dellinger ve ark., 2013). Bu bozukluklara ek olarak böbrekler ve beyinde de birtakım değişiklikler ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sisteminde gelişen fonksiyon kaybı, depresyon ve bilincin yitilmesi şeklinde ortaya çıkarken, akut böbrek hasarı ise idrar çıkışında azalma ve serum kreatinin düzeyindeki artış şeklinde kendini gösterir. Yine septik şoklu hastalarda paralitik ileus, aminotransferaz düzeyinde artış, trombositopeni ve yaygın damar

içi pıhtılaşma gözlenebilmektedir (Levy ve ark., 2003).

4. Sepsisin Tedavisi

Sepsiste etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak mortaliteyi azaltmak için antibiyotik kullanımını, sıvı sağaltımını, oksijen desteğini, pozitif inotrop ve vazopresor uygulamalarını içeren bir tedavi protokolü belirlenmiştir (Lee ve Levy, 2013).

4.1. Antibiyotik Uygulamaları

Uygulama mutlaka parenteral ve uygun dozda yapılmalıdır Antibiyogram sonuçlarına göre olmakla birlikte tercihen bakterisid ve geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir (Aygün, 2002; Lee ve Levy, 2013).

4.2. Oksijen Desteği

Sepsis durumunda solunum gücünün ve akciğer yetmezliği nedeniyle oksijen ihtiyacında bir artış gözlenir. Düşük düzeydeki oksijen doygunluğu yanında yüksek laktat seviyesinin bulunuyor ise sistemik oksijen dağılımı ve doku oksijen tüketiminin uyumlu olmadığı anlaşılır. Hastalara en hızlı şekilde oksijen desteği sağlamak gerekir. Aynı zamanda kan transfüzyonu ve inotropik ajanlar da uygulanabilir (Aygün, 2002; Vieillard-Baron, 2011).

4.3. Sıvı Tedavisi

Septik şok durumunda, sıvı tedavisi öncelikle kan basıncının düzenlenmesi ve kardiyak output için önemlidir (Rivers ve ark., 2001). Sıvı kristalloidler ya da kolloidler vasıtası ile yerine konmaya çalışılabilir. Kolloid kullanımı sonucunda akciğer ödemi riskinin daha az olduğuna rastlanmıştır. Anemisi olan hastalarda şayet verilebiliyor ise taze kan ya da eritrosit süspansiyonu da bir seçenektir (Aygün, 2002). Sıvı tedavisi oldukça önemlidir ancak şiddetli sepsis olgularında aşırı miktarda sıvı verilmesi durumunda da akut akciğer hasarı ve serebral ödeme neden olabileceği bilinmektedir (Akyüz ve ark., 2017).

4.4. Vazoaktif Ajanlar

İnsanlarda bir kristalloid solusyonun 20-40 mL/kg dozda uygulanmasına rağmen hipotansiyon devam ediyor ise veya ortalama arter kan basıncı 65 mmHg'den düşükse, vazopresörler uygulanır (Rudis ve ark., 1996). Septik şoklu hastalarda norepinefrin ve dopamin ilk tercih edilen vazoaktif ajanlardır. Fakat dopamin doza bağlı olarak farklı etkiler gösterebilir. Norepinefrin ise sıvı sağaltımı ve dopamin uygulanmasına rağmen hipotansiyon varlığı devam ettiğinde kullanılabilir (Martin ve ark., 1993; Gürkan ve Çobanlı, 1999). Ayrıca kullanılacak diğer bir ajan fenilefrindir. Fenilefrin: Saf alfa adrenerjiktir. Kan basıncını arttırmaktadır (Gürkan ve Çobanlı, 1999).

4.6. İnotropik Ajanlar

Yeterli volüm sağlandıktan ve ortalama arter basıncına ulaşıldıktan sonra oksijen doygunluğu devamlı şekilde %70'in altında seyrediyorsa, dobutaminin 2.5-20 µg/kg/dk dozda, oksijen doygunluğu %70'in üzerine çıkana kadar verilmesi tavsiye edilir. Bu vakalarda dobutaminle miyokard depresyonu tedavi edebilir (Qiu ve ark., 2001).

5. Oksidatif Stres

Oksijen moleküllerinin metabolizma edilmeleri aşamasında serbest radikal kaynağı olarak adlandırılan ve yüksek derecede reaktivite özelliğine sahip olan ara ürünler ortaya çıkar. Bu radikaller, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) olarak sınıflandırılır. Hidrojen peroksit, hipoklorik asit, ozon, süperoksit anyon radikali, hidroksil radikalleri reaktif oksijen türleri olarak isimlendirilip metabolik reaksiyonlar gerçekleşirken az miktarda üretilirler (Freeman ve Crapo, 1982; Gutteridge, 1995; Halliwell 1991). Serbest radikallerin sınıflandırılması oluşum şekline göre endojen ve eksojen kaynaklı olarak yapılır. Endotelial ve fagositik hücrelerde gerçekleşen oksidatif reaksiyonlar, yaşlılık, egzersiz, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar ve biyokimyasal redoks reaksiyonları endojen kaynaklı serbest radikal oluşum sebepleridir. Ultraviyole ışınları, çeşitli ilaçlar, radyasyon, stres, diyet, endüstriyel kirlenmeler gibi pek çok etken de eksojen kaynaklar olarak kabul edilirler. Reaktif oksijen metabolitleri oksidatif strese sebep olarak DNA, protein ve lipit hasarı sonucu hücrelerin ölümüne yol açmaktadır (Çaylak, 2011; Narin, 2012).

Oksijenli solunum yapan organizmalarda serbest radikallerin oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak için antioksidan savunma sistemi vardır. Organizmanın antioksidan mekanizmalarının oksidatif stres karşısında yetersiz kalması durumunda oksidatif hasar gelişir ve hücre fonksiyonları önemli ölçüde sekteye uğrar. Bu mekanizmanın sonucu oluşan serbest radikaller, kalp damar sistemi hastalıkları, kanser, sepsis, nörodegeneratif hastalıklar, infertilite, akut renal yetmezlik, akciğer ve karaciğer hastalıkları, diyabet gibi pek çok patolojik durumun oluşumunda katkı sağlar (Aruoma, 1998; Gutteridge, 1995; Çaylak, 2011; Ercan ve Fidancı, 2012; Narin, 2012).

6. Sepsiste Oksidatif Stres

Antioksidan-oksidan dengesinin bozulması şeklinde tanımlanan oksidatif stresin hücresel ve moleküler düzeyde doku hasarı oluşturduğu bilinmektedir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013). Sepsisli hastaların kan parametrelerinde oksidatif hasarın belirteci olarak ksantin oksidaz aktivasyonu, artmış redoks reaktif demir, düşük konsantrasyonda endojen antioksidan ve eksojen antioksidanların anormal kullanımına rastlanmıştır (Macdonald ve ark., 2003; Koç ve ark.,

2020). Yapılan klinik çalışmalarda, kritik durumdaki hastalarda tiobarbitürik asit reaktif madde miktarının plazmada arttığı α-tokoferol düzeyinin ise azaldığı gözlenmiştir (Takeda ve ark., 1984; Macdonald ve ark., 2003). Sepsisli hastaların plazma antioksidan konsantrasyonları sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında; beta karoten, likopen A ve E vitamini miktarında düşme görüldüğü bildirilmiştir (Borrelli ve ark., 1996; Macdonald ve ark., 2003). Sağlıklı bireyler ve sepsisli hastaların kan parametrelerinin kıyaslandığı başka bir çalışmada, sepsisli hastaların kanlarında yüksek serbest radikal konsantrasyonu ve ksantin oksidaz aktivasyonuna rastlanmıştır (Macdonald ve ark., 2003).

7. Antioksidanlar

Antioksidanlar, dışarıdan alınabilen ya da vücut tarafından sentezlenebilen, serbest radikaller ile çok hızlı reaksiyona girerek bu maddelerin organizmada oluşturduğu zararlı etkileri önleyen maddelerdir (Dündar ve Aslan, 1999). Endojen ve eksojen olarak sınıflandırılan antioksidanların endojen olanlarını enzimatik ve nonenzimatik şeklinde iki bölüme ayırmak mümkündür. Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) endojen antioksidanlardır. GSH-Px, sitoplazmada bulunan bir enzim olup hidrojen peroksidin sebep olduğu oksidatif hasara karşı koruma sağlar (Narin, 2012). CAT, en yoğun şekilde eritrositler ve karaciğerde bulunur ve hidrojen peroksidi su ve oksijene indirgeyerek etkinliğini gösterir (Çaylak, 2011). SOD ise hem sitozolde hem de mitokondrilerde bulunup süperoksit radikallerini moleküler oksijen ve hidrojen peroksit dönüşmesini sağlar (Narin, 2012). A, C ve E gibi vitaminler ise enzimatik olmayan antioksidanlardır. Bu vitaminler antioksidan özellik gösterip bağışıklık sistemini uyarırlar (Çaylak, 2011; Narin, 2012).

8. İnflamasyon Sepsis İlişkisi

Sepsis oluşumuna sebebiyet veren eksojen ajanlara karşı, vücudun immun sistemi birtakım mediatörler oluşturur. Bu mediatörler hastalığın seyrinin belirlenmesinde ana faktörler olup bazı toksik etkilerinden ötürü endojen toksinler olarak bilinirler. Toksin özelliği gösteren endojen mediatörlerin hemodinamiyi bozucu etkileri sonucunda vasküler permeabilite artışı, yaygın organ yetmezliği ve sonucunda ölüm şekillenmektedir. Mikroorganizmaların yapısal bileşenleri, endotoksin ve ekzotoksinlerin etkisi ile vücutta hücresel ve humoral immun yanıt şekillenir. Bu bakteriyel hücresel yapı ve toksinler arasında en iyi bilineni gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir (Özcan, 1996).

Endotoksin, sepsis oluşumu için en önemli yapılardan biridir ancak mantar ve gram pozitif bakteri hücre duvarı yapıları gibi yapılar da sepsis kaskadını başlatmakta etkili olabilirler. Sepsis, bakterilerin parçalan-

masıyla LPS ya da diğer toksik hücre duvarı bileşenlerinin dolaşıma salınması ile tetiklenir, bu durum septik şokun başlamasına neden olan ilk olaydır. Gram negatif bakterilerin lizisi sonucu dolaşıma geçen LPS'nin aktivitesi bir glikoprotein olan lipopolisakarid bağlayıcı protein (LPB) vesilesiyle gerçekleşir ki LPB karaciğerde sentez edilen bir akut faz proteindir. Daha sonra LPS, LPB aracılığıyla makrofaj ve monositlerin yüzeyinde bulunan CD14 reseptörüne aktarılır. Plazma membranında bulunan mCD14 gibi dolaşımda bulunan sCD14 de LPB'ye bağlanmak suretiyle LPS'nin oluşturduğu etkilere aracılık eder. Reseptörlerin bağlanmasından sonra pek çok genin aktivasyonu gerçekleşir bu da ikincil mesajcı yollarının (protein kinaz, nükleer faktör kappa beta ve protein kinaz) harekete geçmesi ile olur (Ural, 2007). Lipopolisakaridin etkileri sonucunda konak vücudunda üç farklı mekanizma oluşur. Bunlardan ilki, sitokinlerin makrofaj, monosit gibi hücrelerden salınması ve bu maddelerin lökotrien ve prostaglandin salınımını tetiklemesidir. İkincisi, koagülasyon kaskadının harekete geçmesi ve sonucusu da kompleman sisteminin aktivasyonudur. Normalde bu sistemlerin tamamı organizmayı korumak görevinde iken, sepsis durumunda organizmaya zarar verir hale gelirler (Özcan 1996).

9. Deneysel Sepsis Modelleri

9.1. Lipopolisakarid verilmesiyle gerçekleştirilen septik şok modeli

Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından elde edilen glikolipid yapıdaki lipopolisakaridin deney hayvanlarına verilmeleri ile oluşturulan septik şok modelidir (Koç ve ark., 2015). İlgili kaynaklarda endotoksin ve lipopolisakarid aynı anlamda kullanılırlar ancak aralarında birtakım farklar bulunmaktadır. Lipopolisakaridin yapısı saflaştırılmış glikolipiddir. Endotoksinde ise lipopolisakaridin yanında düşük oranda hücre duvarı proteinleri, lipidler, lipoproteinler ve polisakaridler bulunmaktadır. Lipopolisakarid *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, gibi pek çok gram negatif bakteriden elde edilebiliyor olmasına rağmen deneysel çalışmalar için *Escherichia coli*'den elde edilen lipopolisakaridler önem kazanmıştır. Bu grupta, O55:B5, O26:B6, O111:B4 benzeri değişik serotiplere sahip farklı suşlardan elde edilmiş lipopolisakarid türleri bulunmaktadır (İskit, 2001).

9.2. Çekal ligasyon ve delme modeli (CLP)

Önceleri ratlarda tarif edilmiştir fakat koyun ve farelerde de uygulanmıştır. Genel anestezi altındaki hayvanda çekum barsak geçişini bozmadan ligatüre edilir ve daha sonra ligatüre edilmiş kısım bir enjektör iğnesi yardımıyla bir ya da iki kez delinir. Çekumdan feçes çıkışı ile birçok mikroorganizmanın katıldığı bir septik şok modeli oluşturulmuş olur. Operasyondan

sonra karın boşluğu kapatılır ve hayvanların cilt altına ağırlıkları ile orantılı şekilde sıvı verilir (İskit, 2001).

9.3. İntravenöz veya intraperitoneal canlı bakteri uygulanması

Bu model özellikle *Escherichia coli* uygulanmak suretiyle oluşturulur. Uygulanacak bakteriler bir defada infüzyon ile verilebilir. Doğal oluşan septik şokta konağın kısa süre içinde benzer yüksek oranda patojene maruz kalmaması bu model için en büyük olumsuzluğu oluşturur. *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* ile intraperitoneal uygulama yapılabilir bu uygulama sıçanlarda ilk 24 saatte %100 ölümlü sonuçlanmaktadır. Hızlı ölümlerin önüne geçmek için periton içine yavaş salınım yaparak bakteri açığa çıkaran, ozmotik mini pompa benzeri sistemler konulmuş ve bu sistemler ile ölümler 18-20 güne kadar uzatılmıştır (İskit, 2001).

Sonuç

Sepsis, bakteriyemiden başlayarak; septik şok ve organ yetmezliği hatta ölüme sebep olabilen bir inflamatuvar yanıt sendromudur (Aygün, 2002). Daha çok gram negatif bakterilerle enfeksiyon sonucunda oluşmaktadır çünkü gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakarid yüksek toksik özellik gösteren bir maddedir (Ural, 2007). Lipopolisakaridin konak vücuduna salınması makrofajlardan sitokin salınımını ve kompleman sistemi uyarır (Koç ve ark., 2020). Bu sistemlerin normalde görevi organizmayı stabil tutmaktır fakat sepsis olduğu hallerde miktarlarında aşırı artış olmasıyla zararlı hale gelirler (Özcan, 1996). Sepsisin hipotansiyon, ateş, solunum sayısında artış gibi belirtileri vardır ve antibiyotik uygulamaları, oksijen desteği, sıvı desteği gibi uygulamalar ile bu klinik tablo yenilmeye çalışılır (Lee ve Levy, 2013). Oksijen moleküllerinin metabolizasyonu sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen reaktif ara ürünler oluşur bu ürünler organizmada hasar yaparak hücrelerin ölümüne sebep olurlar. Bu ürünlerin organizmadaki zararlı etkilerini önlemek için endojen ve eksojen antioksidanlar kullanılır (Narin, 2012). Uygulanan tedavi protokollerine rağmen sepsisin hala yüksek bir ölüm oranı ile seyretmesi septik şok ile yürütülen klinik çalışmaları çok önemli kılmaktadır. Bu sebeple deneysel sepsis modelleri ile sepsisin tedavisi ile ilgili yol kat edilmeye çalışılmaktadır.

Kaynaklar

- Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J 2019; 44(1): 521-8.
- Akyüz E, Naseri A, Erkilic EE, Makav M, Uzlu E, Kırmızıgül AH, Gökçe G. Neonatal buzağı ishalleri ve sepsis. KAUFBED 2017; 10(2): 181-91.

- Angus DC, Van Der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51.
- Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998; 75(2): 199-212.
- Aygün G. Sepsis ve septik şok. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinlerde toplumdaki edinilmiş enfeksiyonlar. Sempozyum Dizisi No:312002; 131-40.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *chest* 1997; 112: 235-43.
- Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* 1996; 24: 392-7.
- Cecconi M, DeBacker D, Antonelli M, Beale R, Bakker B, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1795-815.
- Çaylak E. Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2011; 9(1): 73-83.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
- Dündar Y, Aslan R. Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi* 1999; 1(2): 32-9.
- Ercan N, Fidancı UR. Piyodermalı köpeklerde idrarda 8-hidroksi-2' deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri. *Ankara Üniv Vet Fak Dergisi* 2012; 59: 163-8.
- Freeman BA., Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-6.
- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
- Gürkan Ö, Çobanlı B. Sepsis ve septik şok. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1999; 1: 41-4.
- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(3): 14-22.
- Irmak K, Sen I, Col R, Birdane FM, Guzelbektes H, Civelek T, Yılmaz A, Turgut K. The evaluation of coagulation profiles in calves with suspected septic shock. *Vet Res Comm* 2006; 30: 497-503.
- İskit AB, Guc MO. The timing of endothelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 28187.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Introduction: The role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol* 1998; 10: 349-50.
- Karaali R., Tabak F. Sepsis patogenezi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009; 3: 71-7.
- Koç F, Atila A, Karakuş E, Üney K. Influences of flunixin and tenoxicam on the pharmacokinetics of florfenicol in lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Turk J Vet Anim Sci* 2015; 39: 168-73.
- Koç F, Tekeli MY, Kanbur M, Karayigit MÖ, Liman BC. The effects of chrysin on lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. *J Food Biachem* 2020; 44 (9): 13359.
- Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, Calandra T. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 639-44.
- Lee J, Levy MM. Treatment of patients with severe sepsis and septic shock: Current evidence-based practices. *R I Med J* 2013; 102(10):18-21.
- Levrant J, Bounatirou T, Ichai C. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 417-22.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8.
- Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth* 2003; 90(2): 221-232.

- Martin C, Papazian L, Perrin G. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826-31.
- Narin B. Oksidatif stres ve antioksidanlar. Oksidatif Stres Analiz Parametreleri ve Oksantest 2012; Oksante Ar-Ge Laboratuvarı. https://www.academia.edu/24930021/OKS%C4%B0DAT%C4%B0F_STRES_VE_ANT%C4%B0OKS%C4%B0DANLAR; Erişim Tarihi: 02.10.2021.
- Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, Cho T, Daugharty J, Klein W, Wittlake WA. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein c for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 109-13.
- Osterbur K, Mann FA, Kuroki K, DeClue A. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1141-51.
- Otto CM. Sepsis in veterinary patients: What do we know and where can we go? *J Vet Emerg Crit Care* 2007; 17: 329-32.
- Özcan C, Hasanoğlu A, Gülcüler M. Sepsis ve inflamasyon mediatörleri. *Turgut Özal Tıp Merk Derg* 1996; 3(4): 374-81.
- Özkanlar S, Koç F, Karakuş E, Güvenalp Z, Oruç E, Özbek H. The protective effects of peganum harmala extract on lung and kidney in sepsis induced by cecal ligation and perforation in rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2015; 21(3): 367-75.
- Qiu HB, Yang, Y, Zhou SX. Prognostic value of dobutamine stress test in patients with septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22: 71-5.
- Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(3): 204-11.
- Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996; 24: 525-537.
- Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-713.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Belleme R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Can Der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA* 2016; 315: 801-10.
- Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Dergisi* 2013; 3(1): 69-75.
- Takeda K, Shimada Y, Amano M, Sakai T, Okada T, Yoshiya I. Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 957-9.
- Ural O. Sepsis fizyopatolojisi ve alternatif tedaviler. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7(1): 173-7.
- Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 6.
- Worthley LIG. Shock: A review of pathophysiology and management Part II. *CC&R2000*; 2: 66-84.
- Wright SD, Detmers PA, Aida Y, Adamowski R, Anderson DC, Chad Z, Kabbash LG, Pabst MJ. CD 18-deficient cells respond to lipopolysaccharide in vitro. *J Immunol* 1990; 144(7): 2566-71.
- Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5(2): 80-4.

