

Sepsiste Yeni Tedavi Yaklaşımları

Mine DURUSU TANRIÖVER*, Serhat ÜNAL**

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ ve TANIMLAMALAR

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde sağlanan bakımdaki ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis giderek büyüyen bir sorun olarak devam etmektedir. Martin ve arkadaşlarının 1979-2000 yılları arasında sepsis tanısı almış 10 milyondan fazla hastayı incelediği bir çalışmada, son 20 yılda sepsis insidansında yaklaşık üç kat artış olduğu görülmüştür^[1]. Hastaların majör travma ve hipovolemik şok gibi akut olayları atlatabilmesi, kronik hastalıkların sağkalımının uzaması insidanstaki bu artışta rol oynamaktadır. Bunun yanında daha fazla invaziv girişim, daha sık kateter kullanımı ve immün baskılanmış toplumun artması da şüphesiz katkıda bulunmuştur. Önceden sadece kanserli hastaların oluşturduğu immün baskılanmış topluluğa HIV/AIDS hastaları ve romatoid artrit gibi hastalıklar için sitotoksik tedavi alan kronik hastalar da katılmıştır. Sepsisin epidemiyolojisindeki bu değişimleri yakalamak ve patogenezi daha iyi anlamak için tanımlamalarda da yenilemelere gidilmiştir. Yakın dönemde geliştirilen PIRO kavramı bunlardan biridir. “**P**redisposition”, “**I**nsult Infection”, “**R**esponse” ve “**O**rgan Dysfunction” terimlerinin baş harflerinden oluşturulan PIRO

kavramı, klinik verileri moleküler verilerle tamamlamayı ve sepsisi algılayışımızı değiştirmeyi amaçlamaktadır^[2]. Her ne kadar PIRO kavramı tanı ve tedaviyi kişiselleştirme çabası içerisindeyse de halen kesin tanı koyduracak kriterler veya belirteçler sunabilmiş değildir. Sepsisin moleküler temellerinin giderek daha iyi anlaşılması sadece sepsisin tanınması ve tanımlanmasına yol gösterici olmamakta, aynı zamanda etkili ve patogenezdaki basamakları hedefleyen tedaviler geliştirilmesi için de yol gösterici olmaktadır.

PATOGENEZ

Lewis Thomas'ın 1972 yılında yaptığı tanımlama yıllarca sepsisin patogenezinin temelini oluşturdu^[3]. Esas olanın mikroorganizmaların invazyonundan öte onlara karşı kullandığımız savunma mekanizmalarının aşırı çalışması olduğunu savunan bu görüş kontrolsüz inflamasyonun sepsisin temel mekanizması olduğunu düşündürdü. Buradan yola çıkarak inflamasyonu ve inflamatuvar araçları baskılamak için kortikosteroidler, antiendotoksin antikörleri, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonistleri, interlökin (IL)-1 reseptör antagonistleri gibi çeşitli yaklaşımlar denendi (Tablo 1)^[4]. Ancak bu yaklaşımların hiçbirinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilemeyince ve immün sistemi baskılamaya yönelik tedavilerin bir kısmının enfeksiyonların insidans ve ciddiyetini artırarak sağkalımı olumsuz etkilediğinin görülmesi üzerine, sepsis patogenezinde kontrolsüz inflamasyondan öte mekanizmalar da olduğu düşünölmeye başlandı. Bunun yanında çalışmalar genellikle hayvan

New Therapeutic Approaches in Sepsis

Key Words: Sepsis, Therapy, Activated protein C, Heme oxygenase, Ethyl pyruvate, Carbonmonoxide

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Tedavi, Aktive protein C, Hem oksijenaz, Etil pirüvat, Karbonmonoksit

Tablo 1. Sepsis tedavisinde hedeflenen molekül ve yollar*

• İmmün sistem modülasyonu	Glikokortikoidler İntravenöz immünglobulin
• Endotoksin (LPS)	Antiendotoksin antikorlar Bakterisidal/geçirgenlik arttırıcı protein Hemofiltrasyon ile LPS temizlenmesi
• TNF- α	TNF- α antikorları Çözünebilir TNF reseptörleri
• IL-1	IL-1 reseptör antagonistleri
• TAF	Fosfolipaz A ₂ antagonistleri TAF antagonisti TAF-asetilhidrolaz ile inaktivasyon
• Bradikinin	Bradikinin antagonisti
• Araşidonik asit metabolitleri	Prostaglandin E1 ve lipozomal formları Tromboksan inhibitörleri Ketokonazol ile tromboksan sentetaz inhibisyonu İbuprofen
• Serbest oksijen radikalleri	N-asetil sistein Selenyum
• Nitrik oksit	N-nitro-L-arjinin metil ester N-monometil-L-arjinin Metilen mavisi Piridokillenmiş hemoglobin polietilen konjugatı
• Fosfodiesteraz	Pentoksifilin
• Nötrofil aktivitesi	IFN- γ Koloni uyarıcı faktörler Poli-(1-6)- β -glikotriozil-(1-3)- β -glikopiranoz-glukan
• Kompleman sistemi	C1 inhibitörü
• Koagülasyon	AT III DFYI APC

* 4 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

LPS: Lipopolisakarid, TNF: Tümör nekroz faktörü, IL: İnterlökin, TAF: Trombosit aktive edici faktör, IFN: İnterferon, ATIII: Antitrombin III, DFYI: Doku faktörü yolağı inhibitörü, APC: Aktive protein C.

modellerinde yapıldığı için elde edilen sonuçların insana uyarlanamayacağı anlaşıldı. Hayvanlara verilen yüksek doz sitokinlerin aslında bir "sitokin fırtınası" yarattığının ve onların aktivitesini engelleyen ilaçlarla bu abartılı durumun baskılanması sebebiyle olumlu sonuçlar alındığının anlaşılması, aslında birçok yolağın birarada işlev gördüğü fizyolojik bir model olan insanın bu hayvan modellerinden çok farklı olduğunu gösterdi^[5]. Sepsisin başlangıcında ortaya çıkan

abartılı inflamasyon durumunun giderek bir immün baskılanma durumuna dönüşmesi görüşüne bazı araştırmacılar daha ilk başta immün baskılanma olduğu görüşü ile karşı çıktı^[6-9]. İnterferon-gama (IFN- γ) ile yapılan çalışmalarda sağkalımın artması bu görüşü destekledi^[10]. Sepsisin sadece inflamasyonu değil koagülasyon ve antikoagülasyon sistemlerini de içeren karmaşık bir olay olduğunun anlaşılması trombus oluşumunu engelleyecek tedavilerin de gündeme

gelmesini sağladı. Protein C, antitrombin (AT) III ve doku faktörü yolağı inhibitörü (DFYI) ile yapılan çalışmalardan aktive protein C (APC) ile yapılan Faz III çalışmasının olumlu sonuçları koagülasyon sisteminin önemini arttırdı. İnflamasyon, lineer olmayan bir şekilde artarak ilerler ve birçok yolak işlev görür. Tek bir inflamatuvar aracıyı veya alt sistemi hedefleyen ilaçların başarısızlığının sebebinin, o noktaları bir şekilde atlayan diğer pleotropik yolakların ve moleküllerin varlığının olması, araştırmacıları sepsis patogenezinde daha yaygın etkileri olan tedavi seçenekleri aramaya sevk etti (Tablo 1)^[11].

SEPSİS TEDAVİSİ

Sepsis tedavisinin temelinde septik hastanın erken dönemde tanınması ve monitörizasyonu, uygun antimikrobiyal ajanların erken dönemde başlanması, uygun sıvı, vazopressör ve inotropik ajan desteği sağlanarak hastalara mekanik ventilasyona kadar uzanan yoğun bakım desteği verilmesi bulunmaktadır^[12]. Bunun yanında sepsis tedavisinde yeni, kar-

maşık moleküler yolakları hedefleyen ve pahalı tedaviler de gündeme gelmeye başladı^[13]. Bu yazıda sıvı, steroid ve insülin tedavisi gibi daha klasik ancak halen tartışılan tedavilerin yanında yeni geliştirilmeye çalışılan tedavilerden bahsedilecektir (Tablo 2).

Steroid Tedavisi

Ciddi hastalıklarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın sitokinler, hipotansiyon, doku zedelenmesi gibi etkenler yoluyla uyarılmasıyla kortikotropin ve dolayısıyla kortizol salınışı artmaktadır. Stres durumlarında normal adrenal cevabın kortizol seviyesini 18-20 µg/dL'nin üzerine çıkartması beklenmektedir^[14]. Ancak sepsis gibi sitokin aktivasyonunun arttığı durumlarda kortikotropin sentezleyen hücrelerin duyarlılığı ve adrenal kortizol sentezi azalmaktadır^[15]. Bunun yanında kortizol seviyesinin yüksek olmasına rağmen inflamatuvar cevabı kontrol edemediği durumlarda da, büyük olasılıkla doku düzeyindeki direncin de etkisiyle göreceli bir adrenal yetmezlik gelişmektedir^[16]. Herhangi bir zamanda bakılan serum

Tablo 2. Sepsisteki tedavi yaklaşımları ve klinik çalışmalar

Tedavi yaklaşımı	Çalışma (kaynak no)	Araştırmacı	Dergi ve yayın yılı
Etkinliği klinik çalışmalarla kanıtlanmış			
• Steroid	(16)	Cooper M	N Engl J Med 2003
	(17)	Annan D	JAMA 2002
	(18)	Minneci P	Ann Intern Med 2004
• Erken hedefe yönelik tedavi	(19)	Rivers E	N Engl J Med 2001
• Yoğun insülin tedavisi	(21)	Van der Berghe G	N Engl J Med 2001
• Aktive protein C	PROWESS (22)	Bernard GR	N Engl J Med 2001
	ENHANCE US (29)	Bernard GR	Chest 2004
Klinik çalışmalarda etkinliği gösterilememiş			
• Antitrombin III	KyberSept (30)	Warren BL	JAMA 2001
• Doku faktörü yolağı inhibitörü	OPTIMIST (31)	Abraham E	JAMA 2003
Henüz kontrollü klinik çalışması olmayanlar			
• Karbonmonoksit	(35)	Morse D	J Biol Chem 2003
	(38)	Otterbein LE	Antioxid Redox Signa 2002
• Statin	(39)	Almog Y	Circulation 2004
• Etil pirüvat	(44)	Fink MP	Minerva Anesthesiol 2004
	(45)	Ulloa L	Proc Natl Acad Sci USA 2002
	(46)	Yang R	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002
• Desferoksamin	(48)	Messaris E	Int Immunopharmacol 2004
• Hemoperfüzyon	(49)	Reinhart K	Crit Care 2004
	(50)	Kellum JA	Crit Care Med 2004
	(51)	Ono S	Am J Surg 2004

kortizol seviyesi 15 µg/dL'nin altında olan hastalarda ve serum kortizolü 15-34 µg/dL arasında olup da kortikotropin stimülasyon testine 9 µg/dL'nin altında yanıtı olan hastalarda adrenal yetmezliğin büyük olasılıkla var olduğu düşünülmektedir^[16]. Kanıtlanmış veya şüphelenilen adrenal yetmezlikli septik şoktaki hastalarda 50 mg hidrokortizonun her altı saatte bir intravenöz yoldan yedi gün süreyle verilmesi önerilmektedir^[16,17]. Özellikle göreceli adrenal yetmezlikli ve vazopressör gereksinimi olan septik şoklu hastalarda hidrokortizonun yanında fludrokortizon verilmesinin sağkalımı olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır^[17].

Glikokortikoidlerin sepsis hastalarındaki etkilerini araştıran, 1988-2003 yılları arasında yayınlanmış sekiz randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde kısa süreli yüksek doz steroidlerin sağkalımı azalttığı, ancak beş-yedi günlük fizyolojik dozda (200-300 mg hidrokortizon eşdeğeri) sağkalımı artırdığı görülmüştür. Glikokortikoid kullanılan sepsis hastalarının mortalitesi 1989 yılı öncesinde yapılan çalışmalarda genellikle kontrol gruplarından daha yüksektir, bu hastalarda genellikle yüksek doz steroid kullanıldığı görülmüştür. Bunun yanında 1998 yılında Bolbert ve arkadaşları, 1999 yılında Briegel ve arkadaşları, 1999 yılında Khanla ve arkadaşları, 2002 yılında Yıldız ve arkadaşları ve de 2002 yılında Annane ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmalarda ise steroid tedavisi ile mortalitenin azaldığı, şokun geri çevrildiği, ancak tedavi komplikasyonlarının arttığı görülmektedir^[18].

Erken Hedefe Yönelik Tedavi

Erken dönemde ve erken olduğu kadar da uygun antimikrobiyal tedavi başlanmasının mortalite üzerine etkisi bilinmektedir. Bunun yanında sıvı ve vazopressör/inotropik ajan desteğinin de erken ve uygun şekilde verilmesi gerekmektedir. Dokulara sağlanan sistemik oksijen ile dokuların oksijen ihtiyacı arasında oluşan dengesizlik doku hipoksemisi ve şokla sonuçlanmaktadır. Bu gerçekten yola çıkılarak kalbin ön yükü, ard yükü ve kontraktilesini amaca yönelik bir şekilde düzenleyen resüsitasyon yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Bu bilgiler doğrultusunda bir üçüncü basamak üniversite hastanesinin acil servisine sepsis, ciddi sepsis ve septik şok tanılarıyla gelen 263 hasta erken amaca yönelik tedavinin etkinliğini incelemek amacıyla prospektif ve randomize bir çalışmada izlenmiştir^[19]. Hemodinamik hedefler olarak karışık venöz oksijen satürasyonu, arteryel laktat konsantrasyonu, baz eksiği ve pH'nın normalleşmesinin alındığı bu çalışmada, amaca yönelik tedavi grubun-

daki hastaların, en az altı saat acil serviste izlenerek santral venöz kateter aracılığıyla hemodinamik parametreleri monitörize edilmiştir. Bu hastalarda santral venöz basıncın 8-12 mmHg arası, ortalama arter basıncının 65-90 mmHg arası, santral venöz oksijen satürasyonunun %70'in üzerinde tutulması hedeflenmiştir. Hematokrit %30 ve üzerinde olmasına rağmen venöz oksijen satürasyonu %70'in altında olan hastalara dobutamin infüzyonu başlanmıştır. İlk altı saatlik izlemde santral venöz basınç, ortalama arter basıncı ve idrar çıkışının hedeflerine amaca yönelik tedavi grubunda %99.2 oranında ulaşıırken, standart tedavi ile bu kombine hedeflere ulaşma oranı %86.1 olarak bulunmuştur (p< 0.001). Daha sonraki 7 ila 72 saat arası dönemde amaca yönelik tedavi alan hastaların daha düşük "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE II)" skorlarına ve hastalık ciddiyetine sahip oldukları görülmüş, erken amaca yönelik tedavi grubundaki hastalarda hastane içi mortalite %30.5 iken, standart tedavi alan grupta %46.5 olarak bulunmuştur (p= 0.009).

Erken ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılırken, bu tedavilerde kullanılacak ideal özelliklere sahip sıvılar da bulunmaya çalışılmaktadır. Sepsis ve septik şokta ortaya çıkan göreceli sıvı eksikliği endotel bariyerinin zedelenmesine ve vazodilatasyona bağlı olarak gelişir. Şimdiye kadar kullanılan kristalloid ve kolloid sıvıların istenen özelliklere sahip olmaması sebebiyle damar içi kolloidal basıncı sağlayacak, fizyolojiye en yakın sıvılar bulunmaya çalışılmaktadır. Marx ve arkadaşları tarafından ringer laktat solüsyonuyla hidroksietil nişastanın karşılaştırıldığı böyle bir çalışmada hidroksietil nişastanın plazma hacmini, kolloid ozmotik basıncı ve sistemik oksijenizasyonu koruyabildiği, ringer laktat solüsyonu ile ise bu hedeflere ulaşılamadığı saptanmıştır^[20].

Yoğun İnsülin Tedavisi

Ciddi hastalığı olan hastalarda diyabet olmasa dahi insülin direncine bağlı olarak hiperglisemi sık görülmektedir. Hipergliseminin bakterilerin fagositozu üzerinde olumsuz etkileri olduğu gibi immün sistem üzerine etkilerinin olduğu da bilinmektedir. İnsülin de antiapoptotik bir faktör olarak immün hücrelerin sağkalımını arttırmaktadır. Bu görüşlerden yola çıkarak Van den Berghe ve arkadaşları, cerrahi YBÜ'de yatan ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastaları konvansiyonel ve yoğun insülin tedavisine randomize etti. Konvansiyonel tedavi grubundaki hastalara kan glikozunu 180-200 mg/dL arasında tutacak şekilde insülin infüzyonu başlanırken, yoğun insülin

tedavisi grubunda hastalar kan glikozu 110 mg/dL'yi aştığı zaman kan şekerlerini 80-110 mg/dL arasında tutacak şekilde sürekli insülin infüzyonu aldı. Konvansiyonel grupta ortalama 153 ± 33 mg/dL, yoğun tedavi grubunda ortalama 103 ± 19 mg/dL kan glikozu konsantrasyonları sağlandı. Yoğun bakım izlemi boyunca oluşan mortalite konvansiyonel tedavi grubunda %8.0 iken, yoğun tedavi ile bu oran %4.6'ya indirilerek %42'lik bir risk azalımı sağlandı. Hastane içindeki mortaliteye bakıldığında ise ölüm oranlarındaki en büyük azalmanın sepsis ve ona bağlı gelişen organ disfonksiyonlarında olduğu görüldü. Yoğun insülin tedavisi ile septisemi epizodlarında %46 oranında bir azalma izlendi. Konvansiyonel tedavi grubunda bakteremiye bağlı ölüm %29.5 iken, bu oran yoğun tedavi grubunda %12.5'e geriledi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi^[21].

Aktive Protein C

PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) çalışmasının sonuçları 2001 yılının Mart ayında "New England Journal of Medicine"da yayınlandığı zaman, şu ana kadar sepsis tedavisinde yapılan diğer çalışmaların olumsuz sonuçları sebebiyle, heyecanla karşılandı ve rekombinant APC, aktive drotrekogin alfa olarak "Food and Drug Administration (FDA)" onaylı tek sepsis ilacı olarak piyasaya girdi^[22]. PROWESS çalışması sepsiste antiinflamatuvar tedavi alanında yapılan Faz III çalışmaları içinde ilk başarılı çalışma olması sebebiyle önem kazandı. Çalışmada rekombinant formu kullanılan APC vücutta inflamasyon ve koagülasyon sistemlerini birbiriyle ilintilendiren kilit noktalardan birinde bulunmaktadır. Trombin oluşumunu kontrol eden ana sistem ve inflamatuvar yanıtı sınırlandıran sistem APC üzerinde kesişir^[23]. İnfeksiyon ve inflamasyon araçları olan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 monositlerden ve endotelden doku faktörü (DF) serbestleştirilmesini uyararak koagülasyon ve inflamasyon yollarını aktive eder^[22]. Sitokinlerin ve oluşan trombinin etkileriyle plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) salınışı da uyarılarak fibrinolizis engellenir. Bunun yanında trombin oluşuktan sonra endotel hücresi üzerindeki trombomodulin ile bağlanır. Bu olay sonucunda trombin hızla inaktifleşirken, trombinin fibrinojen ve faktör V'e olan afinitesi protein C'ye döner. Trombinin trombomodulin ile yaptığı kompleks tarafından protein C'nin aktifleştirilmesi sonucu da faktör V ve VI-II'in inaktifleşmesi, DF ekspresyonunun ve PAI-1'in inhibisyonu gerçekleşir. Sepsis patogeneğinde mikrotrombüs oluşumunun birçok organ ve sistem dis-

fonksiyonundaki tetikleyici rolü düşünülürken APC'nin önemi anlaşılmaktadır. Oluşan trombüs birçok diğer inflamatuvar yolağı harekete geçirerek olayı dönüşümsüz bir yola sokar. Sonuç olarak da yaygın endotel hasarı çoklu organ yetmezliği ve ölüme ilerler. Trombinin koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerinin yanında proinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. APC'nin trombin üzerine yaptığı etkilerin yanında monositlerden kemokin salınışını azaltmak, nötrofil migrasyonunu azaltmak gibi doğrudan inflamasyon baskılayıcı etkileri de bulunmaktadır^[22,24]. APC yolağı aynı zamanda sitokinler tarafından indüklenen endotel apoptozisini de baskılar^[23]. Anlaşılacağı üzere APC'nin sepsiste indüklenen koagülasyon ve inflamasyon yolları üzerinde çok önemli baskılayıcı etkileri bulunmaktadır. Trombin oluşmasının ilk başta APC düzeyini artırarak koruyucu etki yaptığı da söylenmekteyse de sepsis sırasında APC'ye dönüşümün azaldığı, bunun da inflamatuvar sitokinlerin trombomodulini azaltmaları sonucu olduğu gösterilmiştir^[25,26].

Bu bilgiler ışığında ve sepsiste düşük APC seviyelerinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğunun gösterilmesinden sonra APC ile ilk Faz II çalışma planlandı^[27]. APC'nin D-dimer ve IL-6 seviyelerinde, koagülopati ve inflamasyon belirteçlerinde doza bağımlı düşüşler sağladığı görüldü^[28].

PROWESS çalışması ise bu bilgiler ışığında çok merkezli (11 ülke, 164 merkez), randomize, çift-kör bir çalışma olarak planlandı^[22]. Gösterilmiş veya şüpheli infeksiyondan sonraki 24 saat içinde gelişen ciddi sepsis kriterlerine sahip ve organ disfonksiyonları gelişmesinin üzerinden 24 saatten fazla geçmemiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Plasebo olarak insan albumini içeren veya içermeyen %0.9'luk sodyum klorür çözeltisinin kullanıldığı çalışmada hastalar, 96 saat boyunca 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan aktive drotrekogin alfa veya plasebo almak üzere randomize edildi. Sonlanım noktası herhangi bir sebepten olan ölüm kabul edildi ve infüzyonun başlamasından 28 gün sonra değerlendirildi. Çalışmaya 1520 hasta alındıktan sonraki ara değerlendirmede her iki grup arasında mortalitede anlamlı farklar saptandığı için çalışma erken sonlandırıldı. Plasebo ve aktive drotrekogin alfa grubunun bazal koagülopati ve inflamasyon belirteçleri benzer seviyedeydi. Protein C seviyesinde düşüklük hastaların %87.6'sında, D-dimer ve IL-6'daki yükselme sırasıyla hastaların %99.7 ve %98.5'inde izlendi. Aktive drotrekogin alfa alan grupta 28 günlük mortalite %24.7, plasebo grubunda ise %30.8 olarak bulundu ($p=0.005$). Aktive drotrekogin alfa ile tedavi edilen her 16 hasta için ek bir hayat kurta-

rdığı hesaplandı. Ölüm riskindeki mutlak azalma %6.1, göreceli azalma ise %19.4'tü. Sağkalımdaki farklılık infüzyondan birkaç gün sonra başlayıp çalışma döneminin sonuna kadar devam ediyordu. Bazal protein C düzeyleri düşük veya normal olan alt gruplara ayrı ayrı bakıldığında her iki grupta da aktive drotrekogin alfanın sağkalım üzerindeki etkisinin olduğu görüldü. D-dimer ve IL-6 seviyelerinde de düşüşler izlendi. En önemli yan etki ise ciddi kanamayı, ancak sadece infüzyon süresince izlendi. Aktive drotrekogin alfa alan hastaların %3.5'inde, plasebo grubunun ise %2'sinde bu yan etki ortaya çıktı (p= 0.06).

Bernard ve arkadaşlarının PROWESS çalışmasının ardından 2004 yılında Faz IIIB çalışması olarak yayınladıkları ENHANCE US (Extended Evaluation Of Recombinant Human Activated Protein C United States Trial) 28 günlük mortalitede PROWESS'e yakın sonuçlar gösterdi (sırasıyla %26.4 ve %24.7). Kanama komplikasyonları açısından da fark izlenmedi^[29].

Antitrombin (AT) III

AT III antikoagülan etkilerinin yanında endotel membranındaki glikozaminoglikanlara bağlanıp endotel hücrelerinde prostasiklin sentezini arttırmaktadır. Bu da endotel hücreleri ile nötrofiller arasındaki iletişimi engelleyerek, trombosit agregasyonunu ve sitokin üretimini azaltmaktadır. Sepsisin erken döneminde AT III seviyesi hızla düşer. AT III replasmanının sepsisin mortalitesi üzerinde etkisi olup olmayacağını araştıran çalışma KyberSept adıyla Warren ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yayınlandı^[30]. Ciddi sepsis ve septik şok tanısı almış 2304 hastanın randomize edilmesiyle yapılan prospektif çalışmada AT III alan hastalarda mortalite %38.9, plasebo alan hastalarda ise %38.7 olarak bulundu (p= 0.94). Heparin alan ve almayan alt grup analizlerinde heparin almayan grupta 90 günlük mortalitede AT III grubu lehine sonuçlar alınırken, heparin alan grupta kanama olayları daha sık izlendi. Genel olarak AT III ve plasebo gruplarına bakıldığında kanama sıklığı AT III aleyhine fazlaydı (p< 0.001). Sonuç olarak sepsis ve septik şokta ilk altı saatte verilen yüksek doz AT III'ün 28 günlük mortalite üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü (DFYİ)

DF (tromboplastin) koagülasyonun majör aktivatörüdür. Faktör VII için bir hücre membranı reseptörüdür, aynı zamanda sitokin reseptör ailesiyle benzerlik gösterir. DFYİ ise faktör Xa üzerinden faktör VII ve DF'yi inhibe eder. DFYİ'nin ciddi sepsisi olan hastalarda endoteli koagülasyondan korumakta etkili olduğu düşünülmüş, bu hipotezden yola çıkarak,

dissemine sepsis öncesi düzeyinin düştüğü de göz önüne alınarak, DFYİ tedavisinin sepsiste sağkalımı arttıracığı düşünülmüştür. Rekombinant DFYİ'nin (tifakogin) etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği Faz III çalışması OPTIMIST'te, ciddi sepsisi ve en az iki organ disfonksiyonu olan, INR değeri 1.2 ve üzerinde 175 hasta ve INR değeri 1.2'nin altında 201 hasta 0.025 mg/kg/saat dozundan tifakogin veya plasebo almak üzere randomize edildi^[31]. Yirmisekiz günlük mortalite INR değerleri 1.2 ve üzerinde olan tifakogin grubunda %34.2, plasebo grubunda ise %33.9 idi (p= 0.75). INR değeri 1.2'nin altında olanlarda ise tifakogin ile %12 olarak bulunan 28 günlük mortalite plasebo grubunda %22.9'du (p= 0.051). Kanama komplikasyonlarının ciddiyeti (santral sinir sistemi kanaması) INR değerinden bağımsızdı. Bu çalışma ciddi sepsisi ve yüksek INR değerleri olan hastalarda tifakoginin sağkalım üzerine olumlu bir etkisi olmadığını gösterdi.

Hem Oksijenaz ve Karbonmonoksit

İlk defa 1964 yılında hemin biliverdine dönüştüğü izlendi. Sonrasında Tentunen ve arkadaşları tarafından bu dönüşümden sorumlu olan enzimin hem oksijenaz (HO) olduğu bulundu^[32,33]. 1980'li yılların sonunda ise HO'nun indüklenebilir bir formunun "heat shock protein 32" ile aynı olduğu bulundu ve HO-1 olarak adlandırıldı. Bu bulgudan yola çıkarak HO'nun bir stres proteini olduğu düşünüldü. HO-1'in ateroskleroz, preeklampsi gibi hastalıklarda olumlu etkileri tanımlandı. Sitokinlerden ultraviyole ışığa kadar birçok faktör tarafından indüklenen HO'nun sepsis patogenezinde rolü olabileceği düşünüldü^[34].

HO oksidatif stres tarafından indüklenen bir mikrozomal enzimdir. Hem, HO tarafından karbonmonoksit, bilirubin ve serbest demire katabolize edilir. Salınan serbest demir sayesinde hücre içi demir konsantrasyonu azaltılarak apoptozis ve oksidasyon engellenir. Karbonmonoksit ve bilirubin de apoptozisi baskılayıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu katabolizma ürünleri arasında HO-1'in antiinflamatuar ve hücre koruyucu etkilerinden asıl sorumlu olarak düşünülen karbonmonoksitin önemi giderek artmaktadır. Karbonmonoksit lipopolisakkarid (LPS) tarafından indüklenen TNF- α salınımını azaltırken, IL-10 yapımını arttırmaktadır, bu etkiler in vitro ortamda da kanıtlanmıştır^[35]. Endotoksik şokta karbonmonoksit seviyelerinin belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Ciddi sepsisi olan hastalarda da karbonmonoksit üretiminin özellikle ilk üç günde daha fazla olduğu ve sepsisten kurtulan hastaların ilk gündeki karbonmonoksit üretimlerinin kurtulamayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür^[36]. Karbon-

monoksitin LPS tarafından indüklenen sitokinlerin ekspresyonunu engellediği, bunu da mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinazlar aracılığıyla başardığı saptanmıştır^[37]. Düşük dozlarda dışarıdan verilen karbonmonoksitin bazı hastalık modellerinde antiinflamatuar etkileri görülmüştür. Sitokin üretimi, hücre çoğalması ve apoptozisi düzenleyici ve organları iskemik/toksik etkilerden koruyucu özellikleri gösterilmiştir^[38]. LPS tarafından indüklenen fare sepsis modellerinde karbonmonoksit inhalasyonunun sağkalımı artırdığı görülmüştür^[35]. Bu bilgiler ışığında karbonmonoksitin inflamasyonda koruyucu etkileri olabileceği ve sepsis tedavisinde yeri olabileceği düşünülmektedir.

Statinler

Ateroskleroz gibi hastalıkların temelinde aslında bir inflamatuvar süreç yattığının bulunmasıyla statinlerin lipid düşürücü etkilerinden öte antiinflamatuar etkileri sebebiyle kullanılmaları giderek yaygınlaşmaktadır. Buradan yola çıkarak sepsiste de statinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Almog ve arkadaşları tarafından akut bakteriyel infeksiyonu olan hastalar izleme alınmış ve bir aydan uzun süreli statin kullananlarla statin kullanmayanlar arasında ciddi sepsis gelişimi açısından fark olup olmadığına bakılmıştır^[39]. Statin kullanmayan grupta %19 oranında ciddi sepsis izlenirken, statin kullanan grupta bu oran %2.4 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Statin kullanan grubun esasında eşlik eden daha çok hastalığı olan hastalardan oluştuğu da göz önüne alındığında, statinlerin bu alanda da mucize ilaçlar olup olmayacağı sorusu akla gelmektedir.

“High Mobility Group Box 1 Protein”, Alfa-7 Agonistleri ve Etil Pirüvat

“High Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1)” proinflamatuar ve koagülasyon sistemleri ile ilintili, LPS tarafından indüklenen endotoksisitenin geç araçlarından biridir. HMGB1’e, elektroforezde hızlı aktivite göstermesinden dolayı bu isim verilmiştir. LPS ile uyarım sonucu makrofaj kültürlerinde sekiz saatte, fare modellerinde 8-32 saatte HMGB1 salınışı gösterilmiştir^[40]. Daha önce TNF- α ’yı inhibe eden tedavi modaliteleri gündeme gelmiş, ancak TNF- α ’nın erken dönemde ve geçici salınışı sebebiyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Septik şokta anti-TNF- α ’nın septik tablo oturmada verilmesi gerekir, ancak özellikle ciddi sepsis haftalar içinde gelişen bir süreç olduğu için bu kritik dönem yakalanamaz. HMGB1’in keşfi bu sebeple, yani sepsisin daha geç dönemlerinde müdahale edilebilecek bir molekül olmasından dolayı heyecan uyandırmıştır. HMGB1 asıl olarak hücre çekirdeğinde bulunmasına karşı sitoplazmaya geçebilir. Aynı zamanda hücre dışına salınarak sitokin

benzeri etkiler oluşturabilir. Sitokin stimülasyonu sonrası çekirdekte çift sarmalın yapısını bozarak transkripsiyonel faktörlerin DNA’larına bağlanmasını kolaylaştırır. HMGB1’in DNA’da bağlandığı iki domain vardır: A-box, B-box. B-box’ın sitokin indükleyen kısmı trombosit sitoplazmasında bulunur ve aktivasyonla yüzeye taşınarak trombin jenerasyonunu indükler. HMGB1, endotoksin uyarımıyla makrofajlar tarafından geç dönemde salınır. Hipovolemik şok gibi durumlarda başka hücrelerden de salındığı düşünülmektedir. HMGB1 çeşitli durumlarda inflamasyon ve hastalık halini tetikler, mitozu ve diferansiyasyonu indükler. HMGB1 seviyesi yüksek olan septik hastaların mortalitelerinin daha yüksek olduğu görülmüş, bu da HMGB1’i sepsiste potansiyel bir tedavi hedefi olarak gündeme getirmiştir^[41].

HMGB1’i inhibe etmek için kullanılan ajanlar; poliklonal antikorlar, monoklonal antikorlar, HMGB1-A-box ve etil pirüvat olabilir^[41]. Antikorlar geç dönemde bile etkili olabilir. A-box ve monoklonal antikorlar HMGB1’in bağlanma yerine oturarak sitokin indüksiyonu ile aktivasyonunu engeller. Ancak monoklonal antikorlar küçük olmaları sebebiyle instabilidir^[42]. Çin tıbbında kullanılan bir takım bitkisel kökenli ajanların da HMGB1 salınışını engellediği gösterilmiştir^[41]. Vagus aracılıklı sinirsel sinyallerin makrofajdan TNF salınışını engellediği, sistemik inflamatuvar cevabı baskıladığı bir “kolinerjik antiinflamatuar yolak”tan bahsedilmektedir. Bu yolak aracılığıyla HMGB1 salınışı da engellenebilir. Wang ve arkadaşları tarafından makrofajların bu kolinerjik uyarılara cevap vermesine aracılık eden reseptör nikotinik asetilkolin reseptörünün alfa-7 alt ünitesi olarak tanımlanmıştır^[43]. Alfa-7 reseptör agonistlerinin sepsis tedavisindeki yerleri henüz araştırılmaya açık bir konudur.

HMGB1 yolağında en çok üzerinde durulan molekül pirüvattır. Pirüvat bir serbest oksijen radikali temizleyicisidir, ancak solüsyon içinde dayanıksız bir molekül olduğundan kullanımı mümkün olmamaktadır. İlk defa Fink ve arkadaşları tarafından pirüvik asidin kalsiyumlu dengeli bir tuz çözeltisi içinde çözülmüş formu ringer etil pirüvat olarak tanımlanmış ve bu solüsyon hayvan modellerinde olumlu sonuçlar göstermiştir^[44]. Etil pirüvat, p38 mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz [Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)] ve NF- κ B sinyal yollarının inhibisyonu sayesinde hem TNF- α gibi erken hem de HMGB1 gibi geç inflamasyon araçlarının yapımını azaltır^[45]. Etil pirüvat tedavisi ile endotoksemili veya sepsisli hayvan modellerinde dolaşımdaki HMGB1 seviyesi anlamlı şekilde düşmektedir. Çekal delik yapılmış fare modellerinde etil pirüvat uygulanan grupta

sağkalımın %30'dan %88'e çıktığı rapor edilmiştir ($p < 0.005$). Hayvan hemorajik şok ve akut solunum sıkıntısı sendromu modellerinde de ringer etil pirüvat solüsyonu ile resüsitasyonun faydalı etkileri gözlenmiştir^[46]. Ringer etil pirüvat solüsyonu kullanılan hayvan modellerinde ileal mukozal hasarın, bakteriyel translokasyonun ve mukozal geçirgenlik artışının azaldığı gösterilmiştir^[44].

Apopitozis İnhibitörleri

TNF- α gibi birçok inflamatuvar öncülü aracı apopitozisi indükler, bunun sonucunda ortaya çıkan immün baskılanma da sepsisin gidişini ağırlaştırabilir. Lenfosit apopitozisini önlemek sepsis sonucunu iyileştirebilir^[8]. Bunun yanında *bcl-2* geninin ekspresyonundaki artış ile intestinal epiteldeki apopitozisin de önlenilebileceği ve bunun da sepsis sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir^[47]. Desferoksamin de apopitozisi engelleyici etkileri olan bir moleküldür. Septik şoktaki sıçanlara verildiğinde proapoptotik bax proteinini ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Bu, desferoksaminin serbest radikalleri önleyici etkisine bağlı olabilir^[48].

Hemoperfüzyon ve Vücut Dışında Endotoksin Adsorpsiyon Teknikleri

İnflamasyon araçlarının sadece bir tanesini hedefleyen tedavilerin çoğunlukla başarısız olmasından yola çıkarak birçok aracının özgül olmadan dolaşımdan ayrılabilmesi ayırma metodları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla vücut dışında endotoksin adsorpsiyonu uygulayan teknikler başarısız bulunmuştur^[49]. Bu yöntemlerdeki bir soru işareti olarak; hemofiltrasyon ile sadece dolaşımdaki araçlar ayrılabilen, doku düzeyindekilere müdahale edilememektedir. Ancak bazı çalışmalar sadece dolaşımdaki değil dokudaki inflamatuvar aktivitenin de hemofiltrasyon yolu ile azaltılabileceğini savunmaktadır^[50]. Polimiksin B moleküllerinin kovalen olarak bağlandığı fiberlerin kullanıldığı bir hemoperfüzyon yöntemiyle endotoksinin dolaşımdan uzaklaştırılması ile monositlerdeki HLA DR ve nötrofillerdeki CD16 moleküllerinin ekspresyonunun arttırılarak immün hücrelerin paraliziden çıkarılabildikleri gösterilmiştir^[51].

SONUÇ

Sepsisin epidemiyoloji, patogenez ve doğal hikayesinin daha iyi anlaşılması sepsisi algılayışımızı değiştirecek, böylece daha gelişmiş kontrollü çalışmalar tasarlamamızı ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmemizi sağlayacaktır. Bakteremiden yola çıkarak ciddi immün baskılanmadan, abartılı immün cevaba kadar olan bir yelpazede ilerleyen sepsis tanımı, moleküler tanımlarını bulma yolundadır. Sepsisin gelişi-

minde tek bir genetik, immünolojik veya patogenezik değişiklik tanımlanamamasına rağmen, geleceğin yeni yaklaşımlar getireceği kesindir. Belki de hastaların "sitokin panellerine" ve genetik polimorfizmlerine göre tanımlanacağı ve her bir sepsis hastasının tedavisinin o hastaya özgül olacağı günler gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
3. Thomas L. Germs. *N Engl J Med* 1972;287:553-5.
4. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003;112:460-7.
5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
6. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, et al. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994;120:771-83.
7. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999;11: 153-9.
8. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: Understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16:83-96.
9. Weighardt H, Heidecke CD, Emmanuilidis K, et al. Sepsis after major visceral surgery is associated with sustained and interferon-gamma-resistant defects of monocyte cytokine production. *Surgery* 2000;127:309-15.
10. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
11. Honore PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level-the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:896-7.
12. Polderman KH, Girbes ARJ. Drug intervention trials in sepsis: Divergent results. *Lancet* 2004;363:1721-3.
13. Martin GS. Sepsis: The Bermuda triangle of the pharmaceutical industry (Conference Coverage). <http://www.medscape.com>
14. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002;122:1784-96.
15. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93
16. Cooper M, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
17. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
18. Minneci P, Deans KJ, Banks S, et al. The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Int Med* 2004;141:47-56.
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-78.

20. Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: Hydroxyethyl starch, but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock* 2002;21:336-41.
21. Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
22. Bernard GR, Vincent JL, Lattre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
23. Haley M, Cui X, Minneci P, et al. Activated protein C in sepsis: Emerging insights regarding its mechanism of action and clinical effectiveness. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:206-11.
24. Brueckmann M, Hofmann U, De Rossi L, et al. Activated protein C inhibits the release of macrophage inflammatory protein-1-alpha from THP-1 cells and from human monocytes. *Cytokine* 2004;26:106-113.
25. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):293-7.
26. Boehme MW, Deng Y, Raeth U, et al. Release of thrombomodulin from endothelial cells by concerted action of TNF-alpha and neutrophils: In vivo and in vitro studies. *Immunology* 1996;87:134-40.
27. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993;103:1536-42.
28. Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD, et al. Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24(Suppl 1):77 (abstract).
29. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US). *Chest* 2004;125: 2206-16.
30. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
31. Abraham E, Reinhart K, Opal S. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47.
32. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R, et al. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme-oxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;61:748-55.
33. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem* 196;244:6388-94.
34. Morse D, Choi AM. Heme-oxygenase-1: The "emerging molecule" has arrived. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:8-16.
35. Morse D, Pischke SE, Zhou Z, et al. Suppression of inflammatory cytokine production by carbonmonoxide involves the JNK pathway and AP-1. *J Biol Chem* 2003; 278:36993-8.
36. Zegdi R, Perrin D, Burdin M, et al. Increased endogenous carbonmonoxide production in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:793-6.
37. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbonmonoxide has antiinflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 2000;6:422-8.
38. Otterbein LE. Carbonmonoxide: Innovative antiinflammatory properties of an age-old gas molecule. *Antioxid Redox Signa* 2002;4:309-19.
39. Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110:880-5.
40. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285: 248-51.
41. Sama AE, D'Amore J, Ward MF, et al. Bench to bedside: HMGB1-A novel proinflammatory cytokine and potential therapeutic target for septic patients in the emergency department. *Acad Emer Med* 2004;11:867-73.
42. Harris HE, Andersson U. The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. *Eur J Immunol* 2004; 34:1503-12.
43. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha-7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384-8.
44. Fink MP. Ethyl pyruvate: A novel treatment for sepsis and shock. *Minerva Anesthesiol* 2004;70:365-71.
45. Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:12351-6.
46. Yang R, Gallo DJ, Baust JJ, et al. Ethyl pyruvate modulates inflammatory gene expression in mice subjected to hemorrhagic shock. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G212-21.
47. Coopersmith CM, Chang KC, Swanson PE, et al. Overexpression of Bcl-2 in the intestinal epithelium improves survival in septic mice. *Crit Care Med* 2002;30:195-201.
48. Messaris E, Antonakis P, Memos N, et al. Deferoxamine administration in septic animals: Improved survival and altered apoptotic gene expression. *Int Immunopharmacol* 2004;4:455-9.
49. Reinhart K, Meier-Hellmann A, Beale R, et al. Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected gram-negative sepsis. *Crit Care* 2004;32:1662-8.
50. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004;32:801-5.
51. Ono S, Tsujimoto H, Matsumoto A, et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 2004;188:150-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
 İç Hastalıkları Anabilim Dalı
 ANKARA
 e-mail: mdurusu@hacettepe.edu.tr