



Sepsiste Statinlerin Rolü

The Role of Statins in Sepsis

Cansu GÖNCÜOĞLU¹(iD), Hafsa Nur ÇETİNADAM¹(iD), Kutay DEMİRKAN¹(iD), Serhat ÜNAL²(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Göncüoğlu C, Çetinadam HN, Demirkan K, Ünal S. Sepsiste statinlerin rolü. FLORA 2021;26(3):369-77.

ÖZ

Sepsis, bakteri, virüs, parazit veya fungal mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu olarak tanımlanmakta, morbidite veya mortaliteye neden olabilmektedir. Statinlerin ateroskleroz ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklardaki yararı, yüksek kolesterol düzeylerini düşürerek endotelde yaptığı olumlu etkiyle açıklanmaktadır. Statinlerin lipit düşürücü etkilerine ek olarak antiinflamatuvar, antitrombotik, antioksidan etki gibi pleiotropik etkileri de bulunmaktadır. Statinlerle yapılan ön tedavinin sepsiste sağkalımı etkileyebileceği gösterilmiştir. Sepsis ve septik şokta inflamatuvar mediyatörlere maruz kalan endotel hücrelerinden sitokin salınımı, prokoagulan moleküller, trombosit üretimi teşvik edilmektedir. Ayrıca sepsiste inflamasyon gelişmesiyle nötrofil, fagosit artışı nedeniyle enfekte olan dokuda damar permeabilitesi artmakta ve doku hasarı meydana gelmektedir. Sonuçta vasküler tonusu düzenleyen homeostaz bozulmakta ve endotel hasarı meydana gelmektedir. Statinler endotelde vasküler gevşemeyi sağlayarak, adezyon molekülleri ve sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak sepsise etki etmektedir. Güncel bilgiler ışığında, sepsis tedavisinde, pleiotropik etkilerinden yararlanmak için statin kullanımının önerilebilmesi için daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis; Septik şok; Statin; Antiinflamatuvar etki; Pleiotropik etki

ABSTRACT

The Role of Statins in Sepsis

Cansu GÖNCÜOĞLU¹, Hafsa Nur ÇETİNADAM¹, Kutay DEMİRKAN¹, Serhat ÜNAL²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Sepsis is defined as organ dysfunction due to an irregular host response to infection caused by bacteria, viruses, parasites or fungal microorganisms and may cause morbidity or mortality. The benefit of statins in atherosclerosis and various cardiovascular diseases is explained by their positive effect on the endothelium by lowering high cholesterol levels. Statins have pleiotropic effects such as anti-inflammatory, antithrombotic and antioxidant effects in addition to their lipid lowering effects. It has been shown that pretreatment with statins may affect survival in sepsis. In sepsis and septic shock, cytokine release from endothelial cells, procoagulant molecules and thrombocyte production are encouraged. In addition, with the development of inflammation in sepsis, vascular permeability increases in the infected tissue due to the increase of neutrophils and phagocytes and tissue damage occurs. Thus, homeostasis regulating vascular

Geliş Tarihi/Received: 04/03/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 30/08/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2021

tone is disturbed and endothelial damage is formed. Statins act on sepsis by providing vascular relaxation in the endothelium and reducing the expression of adhesion molecules and cytokines. In the light of current knowledge, more comprehensive studies are needed to recommend the use of statins to benefit from its pleiotropic effects in the treatment of sepsis.

Key Words: Sepsis; Septic shock; Statin; Antiinflammatory effect; Pleiotropic effect

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır^[1]. Temelinde, bakteri, virüs, parazit veya fungal mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon sonrası, çoklu organ yetmezliğine yol açabilen, morbidite ve mortaliteye neden olabilen inflamatuvar yanıt yatmaktadır. Sepsisin görülme sıklığı yaş, cinsiyet ve ırka göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle yenidoğan ve 65 yaş üstü popülasyonda yaygın görülmektedir^[2,3]. Septik şok ise yüksek mortalite riski ile ilişkili dolaşımsal ve hücresel/metabolik disfonksiyon gözlenen sepsis alt kümesidir. Septik şok, sepsis hastasında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncın ≤ 65 mmHg ve laktat düzeyinin ≥ 2 mmol/L olması durumudur^[4]. Sepsisin global epidemiyolojik yükünü kestirmek oldukça zor olsa da, her yıl dünya çapında 30 milyon insanı etkilediği ve 6 milyon insanın ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir^[5].

Sepsis tedavisinin, tanıdan sonraki ilk 1 saat içerisinde başlaması önerilmektedir. Bu 1 saatlik süreçte kan kültürlerinin alınması ve laktat seviyesinin ölçülmesi, sıvı replasmanının yapılması, antibiyotik başlanması, yaşamı tehdit eden hipotansiyon varlığında vazopressör ilaç başlanması önerilmektedir^[6]. Hemodinamik stabilitenin sağlanmadığı durumlarda kortikosteroid tedavisi, kan glukozu kontrolü ve gerektiğinde insülin tedavisi önerilmektedir. Venöz tromboemboli profilaksisi için kontrendikasyon olmadığı sürece heparin kullanımı, non-steroidal antiinflamatuvar ve antikoagülan ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon, koagülopati, ileri yaş gibi gastrointestinal kanama risk faktörü bulunan hastalarda stres ülseri profilaksisi önerilmektedir^[7].

Bu derlemede statinlerin sahip olduğu pleiotropik etkiler aracılığı ile sepsis patogenezi etkisi incelenmiştir.

Sepsis Patofizyolojisi

Sepsis hastalarında enfeksiyonun en sık nedeni gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerdir. En yaygın görülen patojen türleri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır^[8]. Sepsiste inflamatuvar yanıt, gram-negatif bakterilerin hücre duvarı komponenti olan endotoksin lipopolisakkaritlere (LPS), gram-pozitif bakterilerin ekzotoksinleri ve hücre duvarı yapılarına (peptidoglikan ve teikoik asit), fungal veya viral antijenlere karşı gelişmektedir^[9]. Mikroorganizma dolaşıma karıştığında mikrobiyal komponentler (endotoksin, ekzotoksin, antijen vb.) makrofaj yüzeyindeki Toll-benzeri reseptörler (TLR) ve lektin reseptörleri tarafından tanınmakta ve inflamatuvar kaskadın başlamasına neden olmaktadır. Oldukça karmaşık enflamasyon kaskadına rağmen, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve IL-6 sepsiste enflamasyonu tetikleyen temel sitokinlerdir^[10].

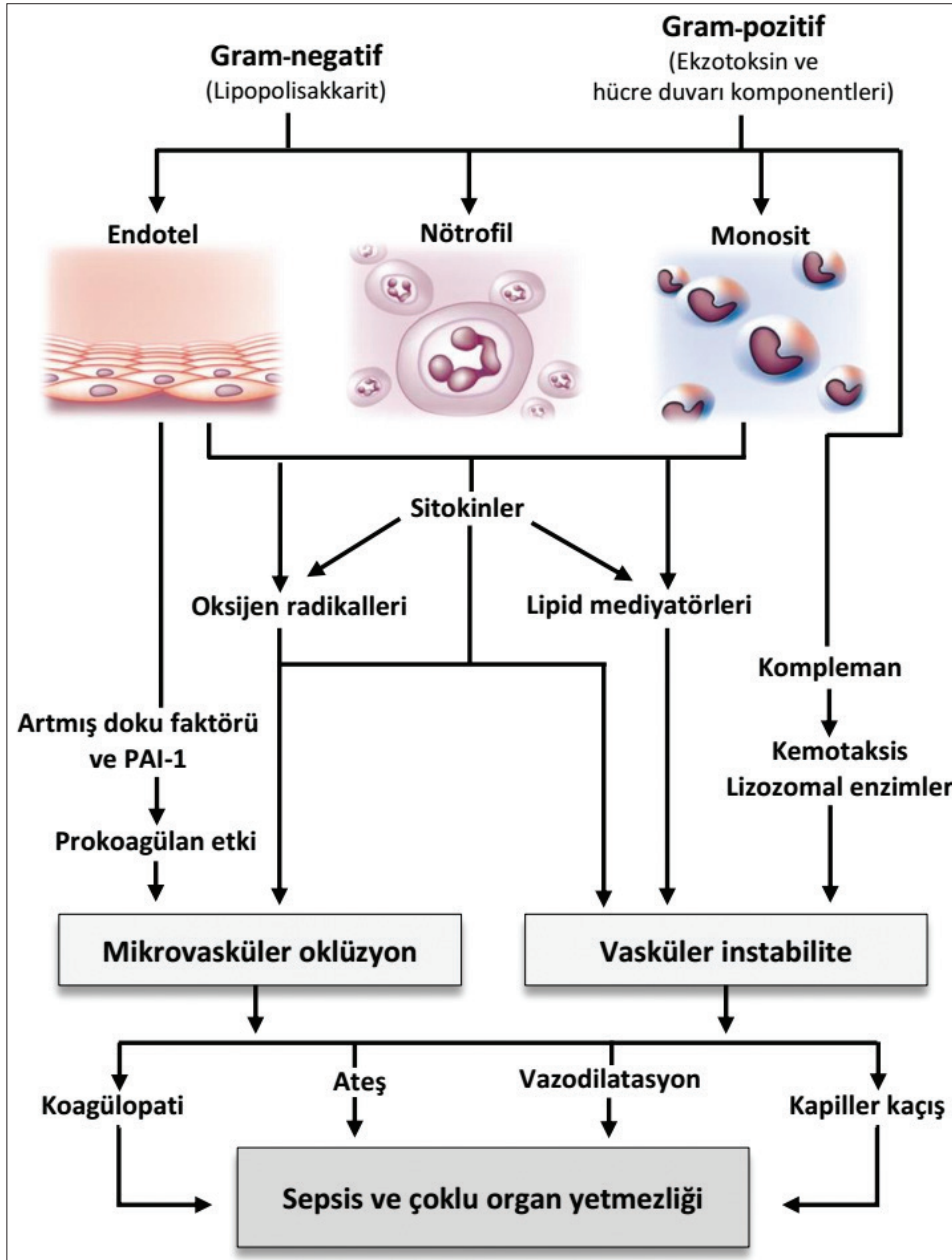
Gram-negatif bakterilerde bulunan LPS'nin lipit A kısmı immün sistem tarafından tanınmaktadır. LPS, TLR-4 tarafından tanınmakta ve lipit bağlayan protein ile birleşerek TLR-4'ü aktive etmektedir. TLR-4, proinflamatuvar sitokinleri ve transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-kB)'yi aktive eder ve sinyal yolağını başlatır. NF-kB aktivasyonu IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , platelet aktive edici faktör ve interferon gama gibi birçok inflamatuvar sitokinin transkripsiyonu gerçekleştirmektedir. Bu sitokinler sepsis patogenezi meydana getirmekte ve inflamatuvar yanıtı geliştirmektedir^[11,12]. Gram-pozitif bakteriler LPS yapıda hücre duvarı komponenti içermediğinden, bu mikroorganizmalara karşı sitokin yanıtı farklı yollardan oluşmaktadır. Gram-pozitif bakterilerin hücre yapısı peptidoglikan ve teikoik asit yapıdadır. Bu ekzotoksin yapılar kompleman zinciri aktive ederek lenfosit proliferasyonu monosit ve makrofajlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α üretimini artırmakta ve inflamatuvar yanıtı geliştirmektedir^[13].

Sepsis ve Endotel

Endotel yapısı vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adezyonunun regülasyonunda önemli bir role sahiptir^[14]. Endotel hücreleri, inflamatuvar mediyatörlere maruz kalınca adezyon molekülleri ve beyaz kan hücreleri artmaktadır. Aynı zamanda enflamasyonlu bölgede nötrofil, fagosit artışı ile infekte dokuda kan damarlarının geçirgenliği artmaktadır. Damar geçirgenliğinin art-

ması vasküler tonda değişikliklerle mikrovasküler tromboza neden olmakta ve bunun sonucunda endotel hasarı meydana gelmektedir. Endotel hasarıyla, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünü azaltmakta ve bu durum organ perfüzyon bozukluğu ve organ yetersizliğiyle sonuçlanmaktadır (Şekil 1)^[15].

Endotelin-1 (ET-1), endotelden salınan, vazokonstriksiyondan sorumlu peptittir. ET-1 fizyolojik



Şekil 1. Sepsiste patojenik yollar^[60].

koşullarda düşük miktarda olup, sepsis gibi fizyopatolojik koşullarda endotelden ET-1'in sentezi artmaktadır^[16]. ET-1, endotel hücrelerinde vazokonstriktör etkisinin yanı sıra sitokin salınmasını, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini ve salınmasını uyarmaktadır. ET-1 süperoksit üretimini artırarak oksidatif strese neden olmakta ve artan oksidatif stres endotel hasarını artırmaktadır^[9,17].

Sepsis ve Nitrik Oksit

Endotel hücrelerinden sentezlenen endotelial nitrik oksit (NO), vasküler gevsemeyi düzenlemekte, trombosit agregasyonunu önlemekte ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmektedir. NO, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aracılığıyla endotelden sentezlenmektedir. eNOS aracılığıyla üretilen NO, vasküler tonusu koruyarak pıhtılaşma ve inflamatuvar kaskadları baskılamak; iNOS aracılığıyla üretilen NO, lökosit adezyonuyla inflamatuvar yanıtı artırmaktadır. Sepsiste TNF- α 'nın uyarılmasının ardından TNF- α , iNOS aracılığıyla NO üretmektedir. iNOS ekspresyonunda artış sonucu endotel disfonksiyonu, apoptoz ve çoklu organ yetmezliği görülmektedir. Sepsisin başlangıcında iNOS ve eNOS aracılı NO üretimi artmaktadır; ancak sepsis ilerledikçe PI3-K/Akt yolağında eNOS fosforilasyonunu önleyen anormallikler olduğu düşünülmektedir. Sepsis, eNOS fonksiyonunda bir azalma ve iNOS ekspresyonunda artış ile sonuçlanmaktadır^[17,18].

Sepsis ve Koagülasyon

Sepsiste koagülasyon kaskadı; sitokinler, endotel hücrelerindeki doku faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilmektedir. Ayrıca IL-1, IL-6 gibi prokoagülanların etkisinin güçlenmesi; antitrombin, protein C gibi antikoagülanların etkisinin azalması da koagülasyon artışına katkıda bulunmaktadır. Doku faktörünün aktive edilmesi ile koagülasyon kaskadında, protrombin trombine dönüşmekte ve fibrinojenden fibrin oluşmaktadır. Fibrin oluşumuyla birlikte plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in ekspresyonu da artmaktadır. Bu durum plazminojenden plazmin oluşmasını önleyerek fibrinolizde bozulmaya neden olmaktadır. Fibrin artışı, küçük kan damarlarında fibrin tıkaç oluşturarak doku perfüzyonunu bozmakta ve organ yetersizliği gelişmektedir^[19,20].

Doğal antikoagülanlardan protein C, koagülasyon kaskadında önemli bir yere sahiptir. Trombin ve trombodulinin birleşmesi ile oluşan trombin ve trombodulin kompleksi protein C'yi, aktif protein C (APC)'ye dönüştürmektedir. APC, koagülasyon kaskadında faktör Va ve faktör VIIa'yı etkisiz hale getirerek koagülasyon kaskadını bloke etmektedir. Sepsis hastalarında APC ve endotel kaynaklı trombodulin düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu durum sepsiste APC takviyesi ile koagülasyonu azaltıp, fibrinolizi artırmanın tedavide etkili olabileceğini düşündürmüştür. Böylece antitrombotik ve profibrinolitik etkinliğe sahip rekombinant aktive edilmiş protein C (drotrecogin alfa, rhAPC) geliştirilmiş ve sepsis tedavileri arasında yerini almıştır^[19,21].

Statinlerin Farmakolojisi

Statinler, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A redüktazın kompetitif inhibitörüdür ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A'nın mevalonata dönüşümünü inhibe etmektedir. Böylece total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), apolipoprotein-B ve trigliserit seviyelerini düşürmektedir. Statinlerin ateroskleroz ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklardaki yararı, yüksek kolesterol düzeylerini düşürerek endotelde yaptığı olumlu etkiyle açıklanmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda statinlerin koroner arterlerde plak boyutunu ve LDL düzeylerini azaltarak, koroner kalp hastalıkları ve inmede sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir^[22].

Statinler elde edilmişlerine göre doğal (pravastatin) ve sentetik (atorvastatin, rosuvastatin) olarak sınıflandırılırken, metabolizmalarına göre ise hidrofilik (pravastatin, rosuvastatin) ve lipofilik (simvastatin, atorvastatin) olarak sınıflandırılmaktadır^[23].

Statinlerin lipit düşürücü etkilerine ek olarak pleiotropik etkileri de bulunmaktadır^[24].

- Endotel fonksiyonuna etki
- Anjiyogenez
- Plak stabilitesi
- Trombosit agregasyonu
- Antitrombotik etki
- Antioksidan etki
- Antiinflamatuvar etki
- İmmünmodülasyon

Sepsiste Statinlerin Rolü

Statinler kardiyovasküler hastalıklarda lipit düşürücü role sahiptir. Ancak zamanla statinlerin lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, sepsis veya infeksiyon durumlarında antiinflamatuvar, immünmodülatör gibi pleiotropik etkiler gösterdiği bulunmuştur. Yapılan deneysel çalışmalar statinlerle yapılan ön tedavinin sepsiste sağkalımı iyileştirebileceğini göstermiştir. Sepsis ve septik şokta inflamatuvar mediyatörlere maruz kalan endotel hücrelerinden sitokin salınımı, prokoagülan moleküller, trombosit, platelet aktive edici faktör ve NO üretimi teşvik edilmektedir. Ayrıca enflamasyonlu bölgede nötrofil, fagosit artışıyla birlikte adezyon molekülleri ve beyaz kan hücrelerinin sayısı artmaktadır. Bunun sonucunda vasküler tonusu düzenleyen homeostaz bozulmakta ve endotel hasarı meydana gelmektedir. Endotel fonksiyonunun bozulmasıyla NO üretiminde azalma vasküler gevsemeyi engellemektedir. Sepsiste, statinler mevalonat yolağını inhibe ederek veya PI3K/Akt yolunu uyararak NO biyoyararalanımını artırır ve endotelde vasküler gevsemeyi sağlar^[25,26]. Yapılan bir çalışmada atorvastatinin, NO ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün aracılık ettiği endotel bağımlı gevseme nedeniyle oluşan vasküler endotelial disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir^[27].

Statinler, adezyon molekülleri ve sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki oluşturmaktadır. Yapılan hayvan çalışmaları, sepsiste statinlerin faydalarını desteklemiştir. Ando ve arkadaşları tarafından septik farelerde, serivastatin ön tedavisinin sağkalıma etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, serivastatinin TNF- α ve IL-1 serum düzeylerini 2 saatte; NO, nitrit ve nitrat düzeylerini 8 saatte azalttığı ve 7 günlük mortalite oranına olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir. Sepsis oluşmadan statin kullanımının, LPS kaynaklı sitokin üretimini engellediği bildirilmiştir^[28]. Bir başka çalışmada, simvastatinin, sepsis kaynaklı mortalite ve akut böbrek hasarını sistemik dolaşım ve tübüler hipoksiye olumlu etki ederek iyileştirdiği gösterilmiştir^[29]. Simvastatinin farklı dozlarının serum fizyolojik ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, nitrit konsantrasyonu simvastatin kullanan grupta daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, serum fizyolojik grubunda farelerin vazopressöre verdiği yanıt, simvastatin grubuna göre anlamlı derecede düşük

bulunmuştur^[30,31]. Bir başka in vitro çalışmada ise statinlerin NF-kB'nin aktivasyonunu ve böylece sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir^[32]. Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro çalışmada, statin ön tedavisinin kardiyak fonksiyonun korunması, inflamatuvar sitokinlerin zayıflatılması, akciğerde nötrofil infiltrasyonunun zayıflatılması ve T hücresi işlev bozukluğunu inhibe edilmesi ile sepsiste sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır^[33]. Bu hayvan çalışmaları statinlerin sepsiste sağkalımı artırabileceğini, hemodinamik parametrelere olumlu etkisinin olabileceğini ve sepsis sendromuna neden olan sinyal kaskadını inhibe edebileceğini göstermektedir.

Sepsis gelişen insanlarda yapılan bir çalışmada NF-kB'nin aktivasyonunu ile proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur^[34]. Çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada akut bakteriyel infeksiyonu olan hastalarda statin tedavisinin, sepsis insidansını ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltıp azaltmadığı incelendiğinde, 72 saat simvastatin tedavisinden sonra, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür^[35]. Yapılan retrospektif çalışmada statin kullanımının, sepsis insidansını ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir^[36,37]. Diyabetik hastalarda yapılan retrospektif çalışmada statin tedavisine başladıktan sonra pnömoni geliştirme oranları incelenmiş ve statin kullanımı pnömoni gelişme riskini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır. Diyabetik hastalarda statinlerin infeksiyona karşı koruyucu etkisinin olabileceği bildirilmektedir^[38].

Prospektif gözlemsel bir çalışmada, statin kullanımının, infeksiyon ilişkili mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir^[39]. Prospektif bir kohort çalışmasında hastaneye yatışından önce statin kullanan ve kullanan hastalar karşılaştırıldığında, statin kullanan grupta şiddetli sepsis gelişme oranı %19 iken, statin kullanan grupta bu oran %2.4 olarak saptanmıştır. Statinlerin şiddetli sepsis gelişme relatif riskini azalttığı bildirilmiştir. Statin almayan grupta yoğun bakım ünitesine yatış oranları statin alan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur^[40]. Ayrıca enflamasyonda TLR-4 tarafından uyarılan proinflamatuvar sitokin salınmasının, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada simvastatin ve LPS uygulamasıyla, LPS'ye yanıt olarak TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmaların sonucunda statin kullanımıyla sepsis şiddeti ve mortalite riskinde azalma olabileceği düşünülmüştür^[41]. Belirtilen antibakteriyel etkilerin statinlerin lipit düşürücü etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir^[42]. Simvastatinin, rosuvastatine göre daha iyi antibakteriyel etki göstermesine, simvastatin ve atorvastatinin 30 günlük mortalite bakımından rosuvastatine üstün olmasına rağmen, rosuvastatinin lipit düşürme kapasitesinin daha iyi olduğunu gösteren çalışma bu durumu kanıtlar niteliktedir^[43]. Bu nedenle statinlerin koruyucu etkisinin ilaca veya sınıfa göre değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Sepsiste enflamasyon gelişmesiyle nötrofil, fagosit artışı olmakta, lökositlerin vasküler endotelyum üzerine yapışması ve göçü artmaktadır. İnfekte olan dokuda damar permeabilitesi artmakta ve doku hasarı meydana gelmektedir^[44]. Statinler, lökosit endotel etkileşimini engelleyerek nötrofil ve lökositlerin iltihaplı bölgeye sızmasını önleyerek doku hasarı azaltılmaktadır^[45]. Sepsis patogeneğinde endotelden salınan vazokonstriktör etkili ET-1 düzeyleri artması ile ROT ve süperoksit radikal üretimi uyarılarak oksidatif stres meydana gelmektedir^[9]. Bunun sonucunda anormal damar gerimi ve endotel işlev bozukluğu oluşmaktadır. Statinler, ET-1'in salınımını inhibe ederek endotel fonksiyonunda vazodilatasyona yol açmaktadır. Ayrıca statinler, süperoksit radikalleri ve ROT oluşumunu inhibe ederek de endotelde vazodilatasyona neden olmaktadır^[46]. Sepsiste sitokinlerin koagülasyon kaskadını aktive etmesiyle doku faktörü ve PAI-1'in ekspresyonu artar. Bu durum fibrin artışı ve fibrin tıkaç oluşumuyla perfüzyonu bozmaktadır^[19,20]. Statinler, trombosit agregasyonunu uyarıcı TXA2 sentezini inhibe ederek antitrombotik etki göstermektedir^[47].

Statinlerin sepsiste yararlı olabileceğini gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Sepsiste statin kullanımının organ disfonksiyonu ve mortalite üzerine koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan klinik bir çalışmada bakteriyel infeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan, Çin kökenli yaşlı (≥ 65 yaş) hastalarda statinlerin sepsis ve infeksiyona bağlı gelişen organ fonksiyon bozukluğu ve mortalite üzerine koruyucu etkisi incelenmiştir. Retrospektif kohort çalışmasında, hastaneye yatıktan önce en az 1 aydır statin kullanan ve

statin kullanmayan veya 1 aydan kısa süredir statin kullanan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaneye yatıktan 1 ay öncesinde statin tedavisi alan hastalarda sepsis ve infeksiyona bağlı organ disfonksiyonunda önemli azalma görülmüştür^[48]. Thomsen ve arkadaşları tarafından yapılan klinik araştırmanın sonuçlarına göre sepsis ile ilişkili mortalitenin azaltılması için uzun süreli statin kullanımı gerekmektedir. Bu çalışmada, sepsiste 180 güne kadar statin tedavisi kullanılması sonucu mortalitede anlamlı azalmalar gösterilmiştir^[49]. Novack ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, statinlerin organ disfonksiyonunu önleyerek sepsis şiddetini azalttığı gösterilmiştir^[35]. Atorvastatin ile yapılan çalışmada ise önceden statin kullanan sepsis hastalarının IL-6 seviyeleri, statin kullanmayan hastalara göre düşük bulunmuş ve statin kullanımı sağkalımı olumlu etkilemiştir^[50]. Koroner arter hastalığı, sitomegalovirüs pozitifliği ve yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri olan hastalarda statin kullanımıyla mortalitenin azaldığı gösterilmiştir^[51]. Randomize kontrollü bir çalışmada, atorvastatin ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastaların, plasebo grubuna kıyasla CRP'de hızlı bir düşüş yaşadığı gösterilmiştir^[52].

Literatürde statinlerin sepsiste yararlı etkisinin olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, statin kullanımı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir^[53]. Ayrıca statin kullanan hastaların daha fazla komorbiditeye sahip olduklarını ve statin kullanımının sepsiste klinik çıktıları etkilemediği bildirilmiştir^[54]. Sistematik bir derlemede statinlerin sepsis insidansını veya sepsis ilişkili mortalite oranını azaltmadığı bildirilmiştir^[55]. Bir başka çalışmada ise statinlerin sepsis gelişimini ve infeksiyon ilişkili organ disfonksiyonunu azalttığı ancak 30 günlük mortalite, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve hastanede yatışı etkilemediği bildirilmiştir^[48]. Ağır yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada ise, statin tedavisi alan sepsisli hastalarda mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmaya alınan hastaların durumlarının ağır olmasının sonuçlara etkisinin olabileceği bildirilmiştir^[56]. Randomize kontrollü çalışmaların derlendiği iki meta analize göre, kritik yoğun bakım hastalarında sadece gerekli görülmesi halinde statin kullanılması önerilmekte, sepsis yönetimine katkı sağlaması açısından kullanımı

önerilmemektedir.^[57,58] Statinlerin pleiotropik etkileri göz önünde bulundurulduğunda sepsis tedavisinde yardımcı tedavi olabileceği düşünülmüştür. Ancak statin tedavisinin, sepsiste yardımcı tedavi olarak kullanımıyla sepsis tedavisi ve önlenmesinde rolünü kesin olarak belirlemek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^[59]

Sonuç ve Öneriler

Statinler endotel fonksiyonlarını iyileştirip, fibrinolitik aktiviteyi artırırken; inflamatuvar sitokin salınımı ve oksidatif stresi azaltmaktadır. Kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkileri ile endotelial NO üretimini artırarak vasküler gevsemeyi sağlamakta ve ET-1 düzeylerini azaltarak vazokonstriksiyon ve oksidatif stresi önlemektedir. Sepsiste statinlerin endotelde meydana getirdiği olumlu etkiler klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Ayrıca sepsis ile ilişkili mortalitenin azaltılabilmesi için statin kullanımının uzun süreli olması gerektiği bildirilmiştir. Sepsis tedavisinde, pleiotropik etkilerinden yararlanmak için statin kullanımının önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Barrier KM. Summary of the 2016 international surviving sepsis campaign: A clinician's guide. *Critical care nursing clinics of North America* 2018;30(3):311-21.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England J Med* 2003;348(16):1546-54.
3. TATD Kritik Bakım Çalışma Grubu. Sepsis tanı ve tedavi kılavuzu 2018 [Available from: https://www.tatd.org.tr/uploads/tbl_calisma_grubu_belgeleri/5bdc0b59545b8_tbl_calisma_grubu_belgeleri2018113121.pdf].
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315(8):801-10.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259-72.
6. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 2018;46(6):997-1000.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2017;45(3):486-552.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
9. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115(6):457-69.
10. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012;78(1):1-8.
11. Megyeri K, Au WC, Rosztochy I, Raj NB, Miller RL, Tomai MA, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol Cell Biol* 1995;15(4):2207-18.
12. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:635-700.
13. Baddeley AD SJ. Sepsis syndrome. In: Wilson WR, Sande, M.A., editor. *Current Diagnosis and Treatment In Infectious Diseases*. McGraw-Hill, New York 2001.
14. Belloni PN, Nicolson GL. Differential expression of cell surface glycoproteins on various organ-derived microvascular endothelia and endothelial cell cultures. *J Cell Physiol* 1988;136(3):398-410.
15. Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 1987;135(2):482-92.
16. Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R, Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, et al. Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tonus. Potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells. *Circulation* 1990;81(6):1874-80.
17. Gopalakrishna D, Pennington S, Karaa A, Clemens MG. ET-1 Stimulates Superoxide Production by eNOS Following Exposure of Vascular Endothelial Cells to Endotoxin. *Shock* (Augusta, Ga) 2016;46(1):60-6.
18. Matsuda N, Hayashi Y, Takahashi Y, Hattori Y. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase is diminished in mesenteric arteries from septic rabbits depending on the altered phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: reversal effect of fluvastatin therapy. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2006;319(3):1348-54.
19. Liaw PC, Esmo CT, Kahnamoui K, Schmidt S, Kahnamoui S, Ferrell G, et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. *Blood* 2004;104(13):3958-64.
20. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):535-44.
21. Fulcher CA, Gardiner JE, Griffin JH, Zimmerman TS. Proteolytic inactivation of human factor VIII procoagulant protein by activated human protein C and its analogy with factor V. *Blood* 1984;63(2):486-9.

22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. The New England journal of medicine.* 1995;333(20):1301-7.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite LM, Hipertansiyon Çalışma Grubu,. Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019. Available from:https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190506163838-2019tbl_kilavuz6185bdd04.pdf.
24. Shahbaz SK, Sadeghi M, Penson PE, Sahebkar AJPR. Regulatory T cells: possible mediators for the anti-inflammatory action of statins. 2019:104469.
25. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Res* 2003;60(1):49-57.
26. Parker JL, Adams HR. Selective inhibition of endothelium-dependent vasodilator capacity by *Escherichia coli* endotoxemia. *Circ Res.* 1993;72(3):539-51.
27. Subramani J, Kathirvel K, Leo MD, Kuntamallappanavar G, Uttam Singh T, Mishra SK. Atorvastatin restores the impaired vascular endothelium-dependent relaxations mediated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors but not hypotension in sepsis. *J Cardiovascular Pharmacol* 2009;54(6):S26-34.
28. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *Journal Pharmacol Exp Therapeutics* 2000;294(3):1043-6.
29. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, Star RA. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 2006;69(9):1535-42.
30. Giusti-Paiva A, Martinez MR, Felix JV, da Rocha MJ, Carnio EC, Elias LL, et al. Simvastatin decreases nitric oxide overproduction and reverts the impaired vascular responsiveness induced by endotoxic shock in rats. *Shock (Augusta, Ga)* 2004;21(3):271-5.
31. Janda S, Young A, FitzGerald JM, Etmnan M, Swiston JJJoc. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. 2010;25(4):656. e7-. e22.
32. Fraunberger P, Grone E, Grone HJ, Walli AK. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol. *Shock (Augusta, Ga)* 2009;32(2):159-63.
33. Zhang S, Luo L, Wang Y, Rahman M, Lepsenyi M, Syk I, et al. Simvastatin protects against T cell immune dysfunction in abdominal sepsis. *Shock (Augusta, Ga).* 2012;38(5):524-31.
34. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jllmer T, Mannel D, et al. Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100(5):972-85.
35. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intens Care Med* 2009;35(7):1255-60.
36. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Muller-Werdan U, Werdan K, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intens Care Med* 2006;32(8):1248-51.
37. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intens Care Med* 2006;32(1):75-9.
38. van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006;61(11):957-61.
39. Almog Y, Novack V, Eisinger M, Porath A, Novack L, Gilutz H. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007;35(2):372-8.
40. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110(7):880-5.
41. Niessner A, Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Maurer G, et al. Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo. *Atherosclerosis* 2006;189(2):408-13.
42. Lee CC, Lee MG, Hsu TC, Porta L, Chang SS, Yo CH, et al. A population-based cohort study on the drug-specific effect of statins on sepsis outcome. *Chest* 2018;153(4):805-15.
43. Kamat SA, Gandhi SK, Davidson M. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus other statin therapies in patients at increased risk of failure to achieve low-density lipoprotein goals. *Curr Med Res Opinion* 2007;23(5):1121-30.
44. Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1601-5.
45. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(8):1521-6.
46. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97(12):1129-35.
47. Vaughan CJ, Gotto AM Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):1-10.
48. Gui Q, Yang Y, Zhang J. Effects of statins on the development of sepsis and organ dysfunction in hospitalized older patients in China. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Soc Infect Dis* 2017;21(3):255-62.

49. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP, Pedersen L, Sorensen HT, Schonheyder HC, et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006;34(4):1080-6.
50. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, Hawkey P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care* 2012;16(6):R231.
51. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary disease. *Circulation* 2003;107(2):258-63.
52. Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149(3):451-7.
53. Leung S, Pokharel R, Gong MN. Statins and outcomes in patients with bloodstream infection: a propensity-matched analysis. *Critic Care Med* 2012;40(4):1064-71.
54. Goodin J, Manrique C, Dulohery M, Sampson J, Saetle M, Dabbagh O. Effect of statins on the clinical outcomes of patients with sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(6):1051-5.
55. Deshpande A, Pasupuleti V, Rothberg MB. Statin therapy and mortality from sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2015;128(4):410-7.e1.
56. Fernandez R, De Pedro VJ, Artigas A. Statin therapy prior to ICU admission: protection against infection or a severity marker? *Inten Care Med* 2006;32(1):160-4.
57. Thomas G, Hraiech S, Loundou A, Truwit J, Kruger P, McAuley DF, et al. Statin therapy in critically-ill patients with severe sepsis: a review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anestesiol* 2015;81(8):921-30.
58. Pertzov B, Eliakim-Raz N, Atamna H, Trestioreanu AZ, Yahav D, Leibovici L. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults - A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(3):280-9.
59. Dobesh PP, Klepser DG, McGuire TR, Morgan CW, Olsen KM. Reduction in mortality associated with statin therapy in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):621-30.
60. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-91.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Cansu GÖNCÜOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye
E-posta: cansugoncuoglu@gmail.com