

SEPSİS VE SEPTİK ŞOKUN PATOGENEZİ The pathogenesis of sepsis and septic shock

M Adnan Öztürk¹

Özet: Sepsis ve sepsisle ilgili klinik tablolar günümüzde artan sıklıkta görülmektedir. Mortalite hala yüksek düzeydedir. Sepsisin patogenezi henüz tam olarak aydulanamamıştır. Patogeneizde rol aldığı belirlenen pekçok mediatör tanımlanmıştır. Tümör nekrozis faktörü (TNF-alfa), interlekinler, trombosit aktive eden faktör, lökotrienler, tromboksan A2 ve kompleman sistemini aktive eden faktör bunların başlıcalarıdır. Nötrofil ve trombosit aktivasyonu da patogeneizde rol alır. Sepsis patogenezinde; adezyon molekülleri, kininler, trombin, miyokardi deprese eden maddeler, beta-endorfin ve endoteliden salgılanan endotelin-1 gibi maddeler de rol almaktadır. Patogeneizde esas mediatör tam olarak belirlenememekle beraber bu rolü TNF-alfa'nın oynadığı ileri sürülmektedir. Sepsiste en önemli inflamatuvar cevap endotelde oluşmaktadır. Mediatörlerin oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon endotelde hasara yol açmaktadır. Endotel hasarı sonucu organ yetmezliği ve bir çok metabolik bozukluk oluşmaktadır ve hasta kaybedilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mediators, Pathogenesis, Sepsis, Septic shock

Günümüzde tıbbi teknolojide ve uygulamadaki gelişmeler, kanser kemoterapisi, yenidoğan ve prematüre bakım ünitelerinin gelişmesi, organ transplantasyonları, kortikosteroid kullanılması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Tıbbi teknolojideki gelişmeler, metabolik hastalığı olanlar, kanserli hastalar, prematüreler ve yenidoğanlar ile immün yetmezliği olanların yaşam sürelerini arttırmaktadır. Bu durum enfeksiyon riskinin artışı da birlikte getirmektedir. Hangi yaş grubunda ve hangi hastalarda görülürse görülsün oluşan enfeksiyonların en ağır şekli sepsis, septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşma ve organ yetmezlikleridir(1-3).

Klinik uygulamalarda enfeksiyonlar ve onların oluşturduğu klinik tabloların tanımlanmasında son zamanlara kadar tam bir fikir birliği yoktu. Sepsis,

Summary: Sepsis and its sequelae are increasingly common and mortality rate are still high in today. Many mediators of the pathogenesis of sepsis have recently been described. These include tumor necrosis factor-alpha, interleukins, platelet activating factor, leukotriens, thromboxane-A2, and activators of the complement cascade. Neutrophil and platelet activation may also play a role. Other agents that may participate in the sepsis cascade include adhesion molecules, kinins, thrombin, myocardial depressant substance, beta-endorphin, and endotelin-1 which is released from the endothelium. A central mediator of sepsis does not seem to exist, although TNF-alpha has been commonly proposed for this role. The most important inflammatory response is seen in the endothelium. Endothelial damage in sepsis probably results from persistent and repetitive inflammatory insults. Endothelial damage leads to organ failure, metabolic anarchy, multisystem organ failure, and death.

Key Words: Mediators, Pathogenesis, Sepsis, Septic shock

sepsisemi, bakteriyemi, sepsis sendromu ve septik şok gibi terimlerin zaman zaman aynı amaç için kullanıldığı görülmektedir. Sepsis ve septik şokun patogenezi üzerinde yapılan çok yönlü çalışmalar bu terimleri daha iyi anlamamıza fırsat sağlamıştır. Sepsisin patogenezi üzerindeki bu çalışmalar; konuyla yakından ilgilenenleri sepsis tanımını yeniden gözden geçirmeleri zorunluluğu ile karşı karşıya bırakmıştır. " American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine" 1991 yılında yaptıkları ortak toplantıda sepsis ile ilgili tanımları yeniden gözden geçirmiştir. Bu toplantıda getirilen sepsis spektrumu içerisinde bazılarının daha önceden de bilindiği yeni tanımlar şunlardır (1,3-6).

İnfeksiyon: Normalde steril konak dokularında mikroorganizmaların bulunması veya mikroorganizmaların bu dokulara invazyonuna verilen inflamatuvar cevap ile belirlenen bir mikrobiyal fenomendir.

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunması durumudur. Kan kültürü pozitifdir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Doç.Dr.¹.

Geliş tarihi: 15 Kasım 1996

Bakteriyemilerin %25-35' inde sepsis gelişir. Yenidoğan bebeklerde ilk birkaç günde geçici bir bakteriyemi bulunabilir. Virus, mantar, parazit ve diğer patojenlerin kanda bulunması benzer şekilde ifade edilmelidir (viremi, fungemi, parazitemi vs).

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu: Çeşitli klinik durumlara karşı oluşan inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır. İnfeksiyon ve/veya infeksiyöz olmayan (pankreatit, yanık, multiple travma gibi) nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Erişkinlerde aşağıda belirtilen özelliklerden(4) iki veya daha fazlasının bulunması halinde bu tanım kullanılır;

- Vücut ısısının 38.3°C üstünde (hipertermi) veya 35.6°C nin altında (hipotermi) olması,
- Nabızın dakikada 90'nın üzerinde olması (taşikardi),
- Solunum hızının dakikada 20'nin üzerinde olması (takipne),
- Lökosit sayısının 12000/mm³ üstünde veya 4000/mm³'ün altında olması, periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulması.

Sepsis: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu bir infeksiyon ajanı ile oluşmuş ise sepsis olarak tanımlanmaktadır. Sepsis, infeksiyonun belirgin klinik bulgularına, sistemik cevap belirtilerinin (takipne, taşikardi, hipotermi, hipertermi, lökositoz, lökopeni) eklenmesi olarak da tanımlanabilir.

Ağır (ciddi) sepsis: Daha önce sepsis sendromu olarak belirtilen bu durum, sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulunmasıdır. Sonradan hipotansif olan hastalarda septik şokun başlangıcı olarak da düşünülebilir. Yetersiz organ perfüzyonu ya da fonksiyon bozukluğu durumunda, laktik asidoz, oligüri (0.5 ml/kg saat'ın altında idrar çıkarma) ve mental durumda akut değişiklik bulunabilir. Pozitif kan kültürü gerekli değildir. Çünkü gram pozitif veya negatif bakteriler, patojen viruslar, mantarlar ve riketsiyalarla oluşabildiği gibi ciddi travma ve pankreatitis gibi noninfeksiyöz durumlarda da oluşabilir.

Septik şok: Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut

mental değişiklikler) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman, inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir. Bazıları septik şoku, erken ve refrakter septik şok adı altında da ayırt etmektedir.

Erken septik şok: Ağır sepsis bulgularına hipotansiyonun ilavesiyle oluşur. Burada hipotansiyon sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nın altında veya daha önceki seviyenin 40 mmHg altına inmesi, bir saatten daha az sürmesi ve konvansiyonel tedaviye (intravenöz sıvı, farmakolojik ajanlar) cevap vermesi olarak kabul edilir.

Refrakter septik şok: Burada da ağır sepsise hipotansiyon eklenmiştir. Yalnız erken septik şoktan farklı olarak; sıvı replasmanına rağmen bir saatten fazla sürer, vazopressör ajanlar veya yüksek doz dopamin (6 mikrogram/kg/saat'ten fazla) gerektirir.

Multipl organ disfonksiyonu sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde olan bir hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunması MODS olarak tanımlanmaktadır. Bu klinik tabloda tedavisiz homeostaz sağlanamaz. Bu tanımların ne kadar uygulanabilir olduğunu önümüzdeki yıllarda yapılacak çalışmalar ortaya koyacaktır.

PATOGENEZ

Sepsis ve septik şokun patogenezi oldukça karmaşık bir olay yada olaylar zinciriyle açıklanmaktadır. Bakterinin konağa yerleşmesi ve defans sistemi ile etkileşmesiyle hastalık ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışında ya da sepsiste ve septik şokta rol oynayan konağa ait faktörler, mikrobiyal faktörler ve fizyopatolojik olaylar sırasıyla gözden geçirilecektir.

Konağa ait faktörler ve infeksiyonun giriş kapısı:

Sepsise neden olan bakteri genellikle damar dışı bir infeksiyon odağından yayılır.Sepsis kaynağı bazen de damar içi kateter, septik tromboflebit, infektif endokardit, endokardit, anevrizmalar ve damar greftleri de olabilir (7,8).

Sepsislerde en sık primer infeksiyon odağını üriner sistem infeksiyonları, jinekolojik infeksiyonlar ve damar içi kateter infeksiyonları oluşturmaktadır. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem oluştururken nozokomial sepsislerde en sık damar içi kateter ve üriner kateter infeksiyonları oluşturmaktadır (8,9).

İnfeksiyonlara karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının değişik nedenlerle bozulması da lokal veya sistemik infeksiyonlara zemin hazırlar. Tablo I'de konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan etkenler özetlenmiştir.

Sepsisle ve septik şokla ilgili olarak yapılan çalışmalarda; hastalığın bu denli artış göstermesinin nedeninin risk faktörlerinin artışına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu risk faktörleri Tablo II'de özetlenmiştir(10-11).

Sepsisli hastalarda, bakteriyemi aşağıdaki klinik durumlardan biri şeklinde başlar (7,8).

a. İmmun sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde lokal infeksiyonun (peritonit, abse, hidronefroz, kolanjit, omfalit gibi) yayılması,

b. Yenidoğanlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, küçük bir infeksiyon odağından (sellülit, omfalit, follikülit gibi) kaynaklanabilir. Bazen infeksiyon odağı belirlenemez.

c. Bakteri damar içi kateter, intravenöz mayi ile lokal bariyeri aşarak direkt dolaşıma geçer.

Bazı bakteriler (*S.pneumoniae*, *H.influenza*, *N. meningitis* ve *S. aureus*) genellikle belirlenebilen herhangi bir fokal infeksiyon odağı olmadan bakteriyemi yapabilir. Gram negatif basiller ise Tablo II'de verilen risk faktörleri olmadan da bakteriyemiye neden olurlar (8,12).

Mikrobiyal faktörler

Sepsis ve septik şoktan sorumlu etkenler arasında *E.coli*, *klebsiella*, enterobakter, *seratia*, *psödomonas*, *stafilokoklar*, *streptokoklar*, pnömokoklar, *klostridium*, riketsiya, *malarya*, viruslar sayılabilir.

Sepsis ve septik şokun oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların

ve toksinlerin de önemli rolleri vardır. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive ederek sepsis ve septik şoktaki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediatörlerin açığa çıkmasını sağlar (12-15).

En iyi bilinen bakteriyel yapı gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinlerdir (11,15). Endotoksin mitokondriyal solunumu inhibe ederek oksijen volumünü(VO_2) azaltır ve anaerobik glikolizi devreye sokar. Anaerobik glikoliz sonucu laktik asit ve asidoz gelişir. VO_2 'nin düşmesi ilerleyici karakterde olursa prognozun kötü olduğuna işaret eder. Anaerobik glikolizde, aerobik glikolizin %5'i kadar adenozin trifosfat (ATP) oluşur. Bu nedenle zaman içinde enerji kaynağı tükenerek metabolik yetmezlik gelişir. Glukoz metabolizmasının yanısıra protein ve yağ metabolizması da bozulur.

Endotoksinde başka, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapıları, viral ve mantar antijenleri sepsis ve septik şok siklusunu başlatabilir (1,2).

Fizyopatoloji

Sepsis ve septik şoktaki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır ve bazı noktalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bazı bakterilerin ürettiği ekzotoksinler septik şoku başlatabilir (Örnek: *Pseudomonas aeroginozanın* ekzotoksin A'sı ve *Staf. aureus* tarafından üretilen toksinler) (2). Özellikle gram negatif bakteri hücre duvarının en dış kısmında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabiatındaki endotoksinler septik şoku başlatabilirler. Viral veya fungal antijenler, noninfeksiyöz süreçler de septik şoku başlatabilirler(11). Bu antijenik yapılar ve toksinler; dolaşımdaki mononükleer fagositler (makrofajlar) ve endotelial hücrelerden bir çok güçlü mediatörün salınımını başlatırlar. Mediatörler arasında tümör nekrozis faktör (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6(IL-6), İnterlökin-8(IL-8), platelet aktive eden faktör (PAF) 'ün önemli roller oynadıkları bilinmektedir (1,2,14,16).

TNF-alfa, IL-1 ve PAF serbestleştikten sonra araşidonik asit ; lökotrienlere, tromboksan A₂'ye ve prostaglandinlere(PG) (özellikle PGE₂ ve PGI₂-prostasiklin) metabolize olur(15).

IL-1 ve IL-6; T hücrelerini aktive eder ve interferon gama, IL-2,IL-4 ve granulosit-monosit koloni stimüle eden faktör oluşur(1,2,15). Bu esnada koagülasyon ve kompleman sistemi de aktive olur (2,3,17). Bu noktalarda endotoksinin rolü tam açık değildir. Alternatif ve klasik kompleman aktivasyonu yollarının aktivasyon mekanizmaları tam açık olmamakla beraber, endotoksinler, hücre duvar kompenetleri, TNF-alfa ve diğer mediatörlerin etkili olduğu söylenebilir. Sonuçta; anafilotoksinler (C3a ve C5a) oluşur. C3a ve C5a septik şokun fizyopatolojisinde rol alan birçok inflamatuvar cevaptan sorumludur. Bunlar; vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artma, trombosit agregasyonu, nötrofil aktivasyonu, kemotaksisi ve agregasyonudur.

Gram pozitif mikroorganizmaların duvarında bulunan teikoik asit peptidoglikan kalıntıları, gram negatif basillerin LPS ve lipid-A'ları; koagülasyon faktörlerinden faktör XII (Hageman faktör)'i aktive ederler(2,6,17). Bu faktörün aktive olması ile intrinsek yol aktive olur, endotelial hücreler ve makrofajlar da ekstrinsek yolu aktive eder. TNF-alfa ekstrinsek yolun etkili bir aktivatörüdür. Bu yolların aktivasyonu koagülasyon faktörlerinin tükenmesine ve dissemine intravasküler koagülopatiyeye (DİK) yol açar (3).

TNF-alfa, IL-1, PAF, İnterferon-gama, lökotrien B₄ ve anafilotoksinlerden C5a gibi mediatörler nötrofilleri aktive ederler. Nötrofillerden degranülasyon süresince serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler oluşur, agregasyon ile mikrotrombüsler ve endoteliuma yapışmaları ile de vazodilatasyon oluşur. Bunlar da nötrofillerle ilgili hasarı oluştururlar. Kan akımının mikrotrombüslerle bozulması diğer mediatörlerin endoteliuma etkilerini artırır (1,15,14).

Tromboksan A₂; trombositlerde yapılır ve trombosit agregasyonunu stimüle eder, ayrıca vazokonstrüktör ve bronkokonstrüktördür. Prostasiklin (PGI₂) damar endotelinde yapılır,

vazodilatasyon yapar ve trombüslerin agregasyonunu inhibe eder. Histamine benzer etki gösteren lökotrienler lökosit agregasyonunu artırır, bronkovazokonstrüktördürler. Ayrıca kapiller permeabiliteyi artırıcı etkisi vardır(1).

Bu ajanların hepsi damar endoteline direkt etkilidir. Endotoksin, TNF-alfa, PAF, lökotrienler ve tromboksan A₂ endotelial permeabiliteyi artırır. Damar endoteli bunlara iki ilave madde serbestleştirerek katılır(1,4,6). Bu maddeler EDRF(Endothelium derived relaxing factor ve endotelindir. Bu maddeler diğerlerine zıt etkilidir. EDRF düz kasları gevşetir ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Endotelin-1 vazokonstrüktördür.

Septik şokta miyokard fonksiyonları da önemli ölçüde bozulur. Bunun nedeni; iskemik miyokardiyal disfonksiyona götüren koroner hipoperfüzyonu ve dolaşımda bulunan miyokardiyal depresan madde veya maddelerin miyokarda etkisidir (1,6,15).

TNF-alfa miyokardiyal depresyonun oluşmasında anahtar rol oynar. Ayrıca endotoksinler kalsiyumun sarkoplazmik retikulumdan geçişini engelleyerek miyokard kontraktilesini azaltırlar.

Septik şokta görülen kardiyak bozukluklar; sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında depresyon,ventriküler dilatasyon diyastolik basınç/volüm ilişkisinde bozulma şeklinde özetlenebilir. Bu anormallikler şokun başlamasından sonraki birinci ve dördüncü günlerde görülür, yedi ve ondördüncü günlerde düzelir.

Akciğerlerde adult tip respiratuar distres sendromu(ARDS) gelişmesi önemlidir(15). ARDS pekçok faktörün katkısıyla ortaya çıkar. Bunlar arasında endotoksinlerin direkt endotelial hasarı, humoral mediatörlerin etkisi, nötrofil agregasyonu,aktivasyonu ve adezyonu, mikrotrombüsler, asidozis ve serbest oksijen radikallerini sayabiliriz.

Septik şokta bradikinin, kallidin, serotonin gibi kininler artar(15). Kininler vazodilatör olup

vasküler permeabiliteyi arttırlar. Bradikinin potent hipotansif bir maddedir. Bunlardan başka nitrik oksit gibi endotele bağımlı vazodilatör maddelerin serbestleşmesi ile hipotansiyon meydana gelir. Aktive trombositlerden serbestleşen serotonin, pulmoner hipertansiyon geliştirir.

Septik şokta santral sinir sisteminde (SSS) bilinen ve bilinmeyen çeşitli mediyatörler salınır. Bu mediyatörler katabolizmayı ve oksijen ihtiyacını arttırlar. Bunlar içerisinde endorfinler iyi bilinmektedir (15). Endorfinler, endotoksinlerin

hipofizi stimülasyonu ile serbestleşirler ve endojen opioid peptitlerdir. Vazodilatasyon ve hipotansiyon oluşturur. Bu etkilerini muhtemelen katekolamin salınımını inhibe ederek yapar. Bir opioid antagonisti olan naloksanın endorfine bağlı hipotansiyonu düzelttiği bazı eksperimental çalışmalarda gösterilmiştir.

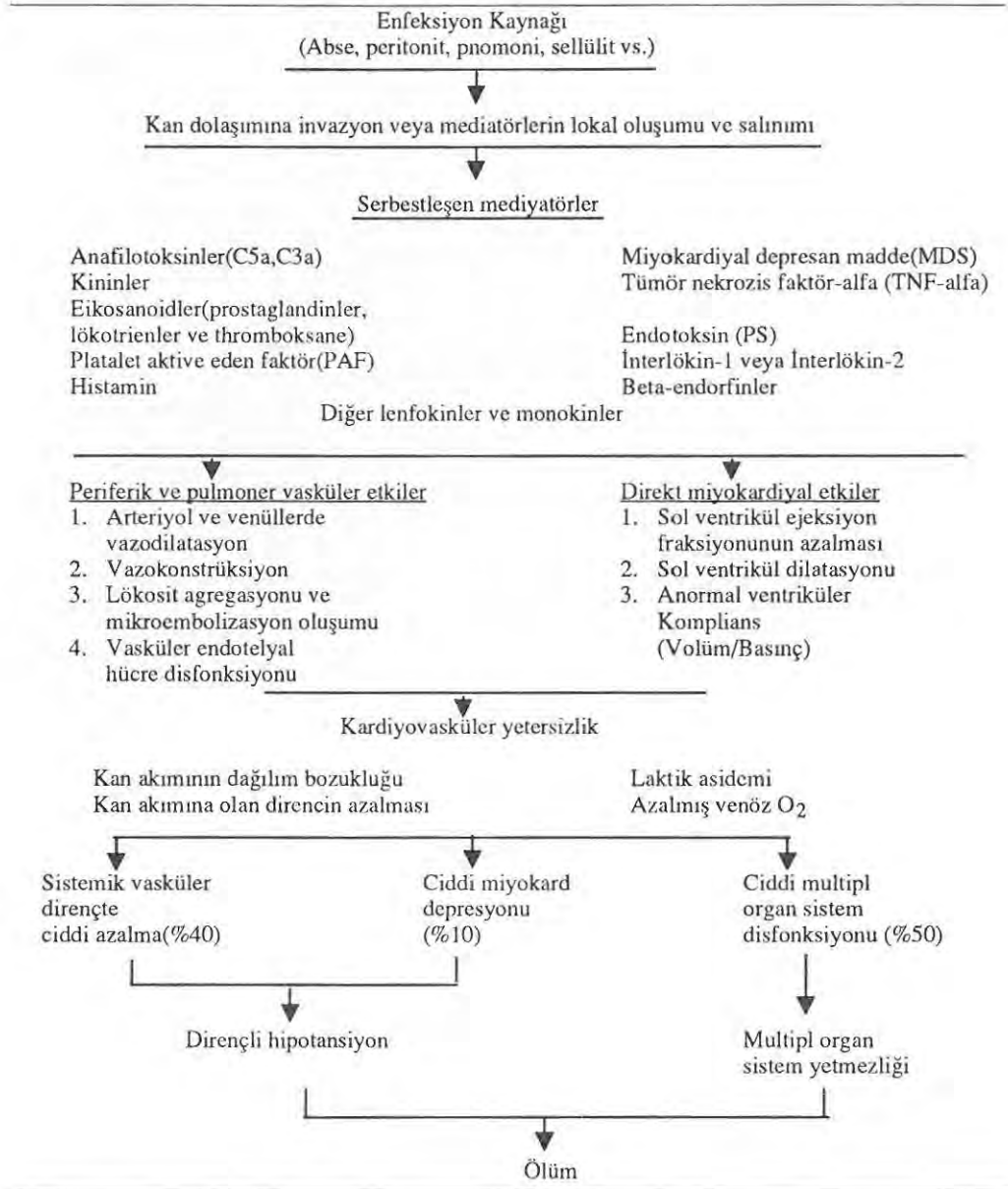
Oluşan bütün bu mediyatörlerden hangisinin şok oluşumunda esas rolü olduğu üzerinde görüş birliği yoktur. TNF'nin bu santral rolü üstlendiği üzerinde durulmaktadır.

Tablo I. Konak savunma mekanizmaları ve bozulduğu durumlar

Savunma mekanizması	Bozan durumlar
Deri ve mukozalar	Damar içi katater Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes mellitus
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünoglobulinler	B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

Tablo II. Sepsis için risk faktörleri

Hasta ile ilgili faktörler	Tedavi ile ilgili faktörler
Prematürel ve yenidoğan	Cerrahi ve yaygın müdahaleler
Yaşlılık	İnvaziv cihaz uygulamaları
Malnütrisyon	Antibiyotikler
Debilite	İmmüno-supresyon (sitotoksik ilaçlar, steroidler, radyasyon)
İmmün yetmezlikler	Hipotermi
Malign hastalıklar	Hemodiyaliz
Hamilelik	Hastane çevresi (Virulan mikroorganizmalarla buluşma)
Kortikosteroid tedavisi	Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ve kan ürünleri verilmesi
İmmüno-supresif tedavi	
Lokal enfeksiyonlar	
Geniş travma ve yanıklar	
Granülositopeni	
Kronik hastalıklar	
Hepatik disfonksiyon	
Kardiyak hastalıklar	
Böbrek hastalıkları	
Diabetes mellitus	
Alkolizm	

Tablo III. Septik şokun patogenezinin şematik açıklaması

Bütün bu mediatörlerin ve diğer mekanizmaların etkileri sonucunda hastada:

Esas olarak endotelial hasar meydana gelmektedir. İnflamatuvar reaksiyon önlenemez ise endotel permeabilitesi bozulur. Başka sistem ve bölgeleri de etkileyen ilava mediatörler de salgılanır. Damar permeabilite bozukluğuna bağlı olarak intravasküler sıvı Starling dengesine uygun biçimde damar dışına çıkar. Bu sıvı kaçışına protein kaçışı da eşlik eder. Protein azalması intravasküler onkotik basıncı daha da azaltır ve sıvı kaçışını daha da artırır ve periferik ödemli yol açar. Ayrıca splanknik alana ve visseral organlara da sıvı kaçışı olur. Bunun sonucunda rölatif bir hipovolemi oluşur. Ayrıca kan beyin bariyeri de bozulmuştur. Zararlı nörotransmitterlerin beyne taşınması kolaylaşır ve septik ensefalopati gelişir. Septik şokta DNA sentezi de bozulmuştur. Endotel hücre proliferasyonu duraklamıştır. Nötrofil aktivasyonu, trombositlerin etkisi ve mediatörlerin katkısı ile hastada değişik organ ve sistemlerde mikrotrombüsler oluşur. Miyokard hasarı, ARDS, DİK gibi patolojik değişiklikler de bu mekanizmaların biri veya birkaçının etkisi ile oluşmaktadır. Vücutun herhangi bir yerinde hasar oluşmuşsa organ yetmezliği gelişir. Çok sayıda bölgede hasar meydana gelmişse multipl organ yetmezliği oluşacaktır.

Sonuçta metabolik anarşi gelişir, kontrol sağlanamaz ise hasta ölüm riskiyle karşı karşıya gelir (Tablo III).

Septik şokta klinik belirtiler

Septik şok sinsi olabileceği gibi (kandidiyazis), çok dramatik olarak da seyredebilir (meningokoksemi). Klinik belirtiler fizyopatolojide de belirtildiği gibi endotoksinin geliştirdiği hipotansiyon ve multipl organ yetmezliği ile ilgilidir. Konağın çoğalan mikroorganizmaya veya immun metabolitlerine cevabı doku zedelenmesinin başlıca nedenidir. Septik şok hücresel harabiyet ilerleyince gelişmektedir (15).

Endotoksine cevap olarak çeşitli vazoaaktif maddeler salınarak sistemik vasküler rezistansta azalma gelişir. Kalp hızı ve atım artar. Hasta sıcak, kuru ve iyi perfüze edilmiş, nabız genellikle sıçrayıcıdır. Bu hemodinamik metabolik durum sıcak şok dönemini temsil eder (2,15). Ortalama arteriyel kan basıncı normaldir. Nabız basıncı

karakteristik olarak genişlemiştir. Miyokardial bozukluk 36-48 saatte pik yapar, 7-10 günde normale döner. Vazodilatasyon geliştikçe diastolik basınç düşer ve sistolik basınç yükselir (kardiyak akım arttığı için). Hastalar takipneik ve hızlı solur, fakat sıkıntılı değildir. Kan pH'ı normaldir. Ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğundan pO₂ düşer.

Hastalarda glukojenoliz ve glukoneogenez ile birlikte insülin rezistansı nedeniyle hiperglisemi oluşur. Burada sempatik aktivite artmasına bağlı katekolaminler, makrofajlardan salınan interlökin-1 ile glukagon stimülasyonunda önemlidir.

Erken septik şokta mental durumda değişiklik gelişir. Çocuklarda irritabilite, huzursuzluk ve beslenme güçlüğü, erişkinlerde konfüzyon, letarji, dezoryantasyon bozukluğu gelişir. Bazı hastalar öforiktir.

Kardiyak output artmasına karşılık, azalmış doku perfüzyonu ve bozulmuş hücresel metabolizmaya bağlı olarak doku zedelenmesi devam eder. Kan volümü azalınca sıcak şoktan soğuk şok dönemine geçilir (2,15). Sistemik vasküler rezistans, vasküler permeabilitedeki artışa bağlı damar dışına sıvı kaçması nedeniyle, kan volümünü normalde tutabilmek amacıyla giderek artmıştır.

Doku zedelenmesi laktik asit artmasına neden olur. Lokal asidoz kapiller yatakta kompensatuar değişikliklere neden olur. Arteriooller genişler ve venüller kontraksiyona uğrar. Arterio-venöz şantlar oluşur. Venöz dönüş kontraksiyon nedeniyle kısıtlandığı için kapiller yatakta göllenme ve kanın stazı oluşur. Kapiller göllenme ve kapiller kaçış nedeniyle intravasküler volüm daha da daralarak hipotansiyon gelişir.

Bu durum septik şokun soğuk dönemine tekabül eder. Artmış kalp hızı, düşük kan basıncı, daralmış nabız basıncı vardır. Ekstremiteler soğuk ve ıslaktır. Nabız filiform, tırnak yatakları siyanotik, solunum yüzeysel ve hızlıdır. Asidoz artınca adale yorgunluğu gelişir. Azalmış doku perfüzyonu, azalmış oksijen kullanımı, metabolik enerji kaynağı tüketimi, miyokardiyal disfonksiyon ve asidoz şeklinde metabolik olaylar devam eder. Bu siklus durdurulamazsa vasküler kollaps ve irreverzibl multipl organ yetmezliği gelişir ve ölüme kadar ilerler.

KAYNAKLAR

1. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-459.
2. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338:732-739.
3. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816-824.
4. Wenzel RP, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22:407-413.
5. Bone RC, Fein AM, Balk RA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
6. Bone RC. Sepsis syndrome: New insights into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5:793-805.
7. Doğanay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenezi ve tedavisi. Tümbay E, Anđ Ö, Karakartal G (yazarlar) 1. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. Bilgehan basımevi, İzmir 1987, pp 48-63.
8. Hamili RJ, Maki DG. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. In: Proctor RA (ed), *Handbook of Endotoxin*. Vol. 4. Elsevier, Amsterdam 1986, pp 55-126.
9. Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteriemia and fungemia in adult. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53.
10. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992; 93: 283-289.
11. Doğanay M. Sepsis: Yeni tanımlar ve patogenezi. *Flora* 1996;1:3-10.
12. Threlkeld MG, Cobbs CG. Gram-negative bacteriemia and sepsis syndrome. In: Stein JH.(ed). *Internal Medicine*. Little Brown and Company, Boston 1990 pp1324-1331.
13. Glauser MP. The inflammatory cytokines. New developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 1996;52 (Suppl 2):9-17.
14. Wage A, Brandtzaeg P, Espevic T, Halstensen A. Current understanding of the pathogenesis of gram-negative shock. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5:781-793.
15. Zimmerman JJ, Dietrich KA. Current perspectives on septic shock. *Ped Clin North Am* 1987;34:131-163.
16. Kremer JP, Jarrar D, Steckholzer U, Ertel W. Interleukin-1, -6 and tumor necrosis factor- α release is Down-regulated in whole blood from septic patients. *Acta Haematol* 1996;95:268-273.
17. Bone RC. Sepsis and coagulation. *Chest* 1992; 101: 594-596.