

İnflamasyon, Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu ve Peritonitin Fizyopatolojisi

Dr. Mehmet Ayhan KUZU*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.

İNFLAMASYON

Tanımı

İnflamasyon, organizmanın endojen veya ekzojen uyarılara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıtıdır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir (1-3).

Nasıl Aktive Olur?

İnflamasyonun tetiklenmesi gerek infeksiyöz (gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, virüs, mantar, parazit vb.) gerekse infeksiyöz olmayan (travma, yanık, yabancı cisim, iskemi, pankreatit vb.) birçok farklı mekanizma ile olsa da, bu uyarılara verilen cevap aynıdır (1,2).

Nasıl Seyreder?

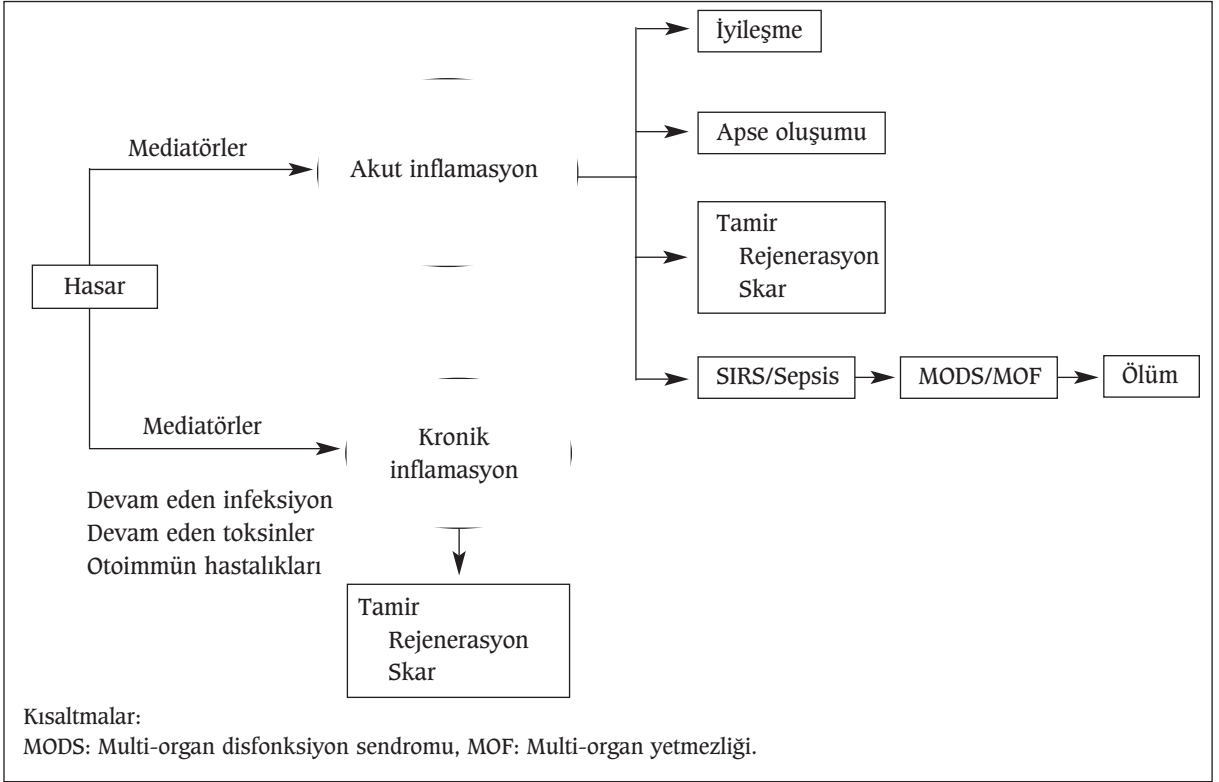
Organizmada uyarı(lar)ın tetiklenmesi sonucu aktive olan inflamasyon, çok iyi şekilde kontrol edilen bir dizi reaksiyona neden olur. Bu yolla uyarının hasara uğrattığı dokuda da lokal olarak tamir olayını başlatır. Meydana gelen lo-

kal inflamasyon sonucunda ya tam rezolüsyon ile etkenin meydana getirdiği hadise dokuda hiçbir sekel bırakmadan temizlenebilir ya uyarı sınırlandırılarak apse gelişimi olabilir veya uyarının dokuda oluşturduğu hasar fibrozis ile iyileşebilir veya kronik inflamasyon gelişebilir (Şekil 1) (1,3).

Eğer uyarı organizmada inflamasyonu tetiklerken belli bir eşik değeri aşar ise o zaman sistemik inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu ise benzer şekilde organizmanın uyarıyı tamamen nötralize etmesi (iyi); organizmanın uyarıyı sınırlandırması, apse gelişimi (kötü); ve organizmada tetiklenen sistemik inflamasyon sonucu multipl organ yetmezliği ve ölüm (çok kötü) ile sonuçlanabilir. Bir örnek vermek gerekirse: İlaçlara veya toksinlere karşı akut olarak meydana gelen hipersensitivite reaksiyonları ani olarak gelişen sistemik inflamasyon neticesinde ölüm ile sonuçlanabilir (Şekil 1) (1).

Nasıl Lokal Uyarı Sistemik Cevaba Neden Oluyor? Bireyler Arasında Fark Var mıdır?

Lokal bir uyarının sistemik inflamasyonu tetiklemesi uyarının şiddetine, doğasına, büyüklüğüne ve organizmanın verdiği inflamatuvar cevaba bağlıdır. "Genetik heterojenite" teorisine göre bireylerin aynı uyarıya verdikleri sistemik cevaplar birbirinden çok farklıdır. Örneğin akut apandisit nedeni ile ameliyat ettiğimiz hastaların bulgularını incelediğimizde; bazılarında taşikardi, ateş, toksik tablo ön planda iken bazılarında ise sessiz bir tablo mevcuttur.



Şekil 1. Akut ve Kronik İnflamasyonun Seyri ve Sonuçları (Collins T, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (1).

İnflamasyonun Gelişmesi için Hangi Hücrelere İhtiyaç Vardır?

Vaskülarize bağ dokusuna ihtiyaç vardır. Vücutumuzun her yerinde olan bu doku nedeni ile herhangi bir yerimizde olan infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan uyarın nedeniyle inflamasyonun tetiklenebileceği unutulmamalıdır. Cerrahi alan infeksiyonlarında da benzer şekilde vücutumuzun herhangi bir yerinde (parmak ucunda panaris; peritonda intraabdominal apse gelişimi) vaskülarize bağ dokusunun bir bakteri ile invazyonu sonucu inflamasyon olayı başlar (Şekil 2) (1).

İnflamasyonun Tipleri Nelerdir?

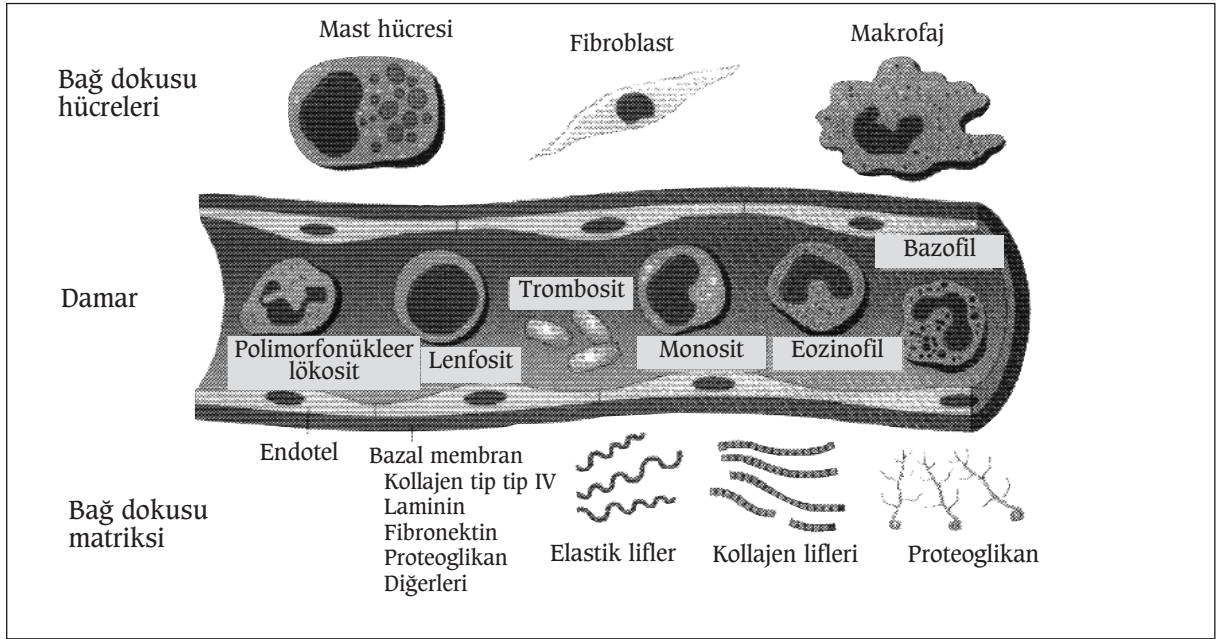
Çok kısa bir zaman içinde gelişerek sıklıkla sıvı ve plazma proteinlerinin eksudasyonu (ödem) ve nötrofillerin göçü şeklinde seyreden akut tip ve daha uzun süreler içinde sıklıkla lenfosit ve makrofajların hakim olduğu damar proliferasyonu, fibrozis, doku nekrozu ile karakterli kronik tip olmak üzere ikiye ayrılır (1-3).

İnflamasyonun Tarihçesi: İnflamasyonun Kardinal Bulguları Nelerdir?

İnflamasyonun temel bulguları olan “rubor (kızarıklık), tümör (şişlik), calor (ısı artışı) ve do-

lor (ağrı)” eski Mısır dokümanlarında (M.Ö. 3000) tanımlanmıştır. Virchow tarafından da bunlara “functio laesa” (fonksiyon kaybı) eklenmiştir. 1793’te John Hunter inflamasyonun bir hastalık olmadığını ve uyarana karşı başlatılmış nonspesifik bir cevap olduğunu bildirmiştir. 1870’li yıllarda Julius Cohnheim mikroskop ile inflamasyonda kapiller yatakta meydana gelen permeabilite artışını, lökosit göçünü ve ekstrasvazyonu tespit etmiştir. 1882 yılında Elie Metchnikoff inflamasyonun asıl amacının fagositik hücrelerin hasarlı alana transferi olduğunu bildirmiştir. Buna ek olarak Paul Ehrlich ise uyarılara karşı sadece hücresel elemanların (fagositler) değil aynı zamanda serum faktörlerinin (antikorlar) da önemli rol oynadıklarını göstermiştir. Daha sonraki yıllarda Sir Thomas Lewis ise inflamasyonda kimyasal mediatörlerin (histamin) etkisi ile vasküler yatakta değişiklikler olduğunu vurgulamıştır (2,3).

Görüldüğü üzere tarihsel süreç içinde inflamasyonda rol oynayan birçok önemli basamak tanımlanmıştır. Sistemik bir şekilde inflamasyon sırasında gelişen fizyopatolojik olayları şöyle sıralayabiliriz:



Şekil 2. İnflamasyonun Meydana Gelmesi İçin Gerekli Olan Vaskülarize Bağ Doku Elemanları (Collins T, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (1).

1. Vasküler damar yatağındaki çap değişiklikleri sonucu kan akımının artması,

2. Mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler sonucu plazma proteinlerinin ve lökositlerin dolaşımından ayrılması,

3. Lökositlerin, mikrosirkülasyonun olduğu yere göçü ve orada çoğalması,

4. Kompleman, pıhtılaşma, kontakt aktivasyon sistemi ve kimyasal mediatörlerin aktivasyonu.

VASKÜLER YATAKTAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Yaralanmanın şiddetine göre değişmekle beraber önce vazokonstriksiyon ardından da vazodilatasyon ile kan akımı artar. Bu da kızarıklık ve ısı artışına neden olur. Sirkülasyondaki yavaşlama ile mikropiller yatakta permeabilite artışı ve proteinden zengin sıvıların ekstrasvasküler dokulara geçmesi sağlanır. Sıvı kaybı, damar yatağındaki vizkoziteyi artırır ve staz gelişir. Bu sırada lökositlerin damar dışına çıkmasını kolaylaştırır.

İnflamasyonun en önemli bulgusu proteinden zengin sıvının (eksuda) artmış vasküler permeabilite nedeniyle interstisyel alana geçmesi ve ödemin gelişmesidir. Bu permeabilite artışı akciğer damar yatağında meydana gelen olaylar

hariç (burada kapiller yataktan kaçak olur) genelde venüllerden olur.

Sağlam Bir Endotel Varlığında Ödem Gelişimi İmkansız İken Nasıl Oluyor da İnflamasyonda Vasküler Permeabilite Artıyor?

Vasküler permeabilite artışını şu şekilde açıklayabiliriz (4,5):

1. Venüllerdeki endotelial boşluklar vazoaaktif maddelerin (histamin, bradikinin, lökotrienler, substans P ve diğer mediatörler) agonistik uyarıları sonucu kontrakte olurlar. Böylece endotel aralıkları genişler ve transfer mümkün olur.

2. Endotel iskeletinin yeniden yapılanması (sitoskeletal reorganizasyon, endotelial retraksiyon): Sitokinler (IL-1, TNF, IFN), hipoksi, subletal yaralanmanın endotel hücreleri üzerindeki etkisi sonucunda yeniden yapılanma başlar ve bu organizasyon sırasında endotel hücreleri birbirinden ayrılır.

3. Artmış transitozis: Bazı uyarılar örneğin vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) endotel hücreleri arasındaki kanalların çapını ve sayısını artırarak etkili olur.

4. Direkt endotel hasarı: Şiddetli yanık, litik bakteriyel infeksiyonlar sırasında gözlenebilir.

5. Lökosit bağımlı endotel hasarı: İnflamasyonun erken dönemlerinde lökositler endotele yapışır ve buradan da olayın olduğu alana göç ederler. Bu yapışma sırasında lökositlerden salınan toksik oksijen türevleri ve proteolitik enzimler endotel hasarına neden olabilir.

6. Yeni oluşan damar yatağından kaçaklar olabilir. Tamir sırasında endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucu yeni damarlar meydana gelir (anjyogenezis). Endotel hücrelerinin değişimi tamamlanana ve interselüler bileşmeler tekrar meydana gelene kadar damar yatağından kaçaklar olabilir.

MİKROSİRKÜLASYONUN ÖNEMİ

İnflamasyonda Endotelin Rolü Nedir?

Son yıllara kadar endotelin kan ve dokular arasında bariyer oluşturma görevi dışında başka fonksiyonu olduğu pek bilinmiyordu. Aslında endotelin yüzey alanı (700 m²/2-3 kg) ve fonksiyonları düşünüldüğünde inflamasyondaki merkezi görevi daha iyi anlaşılacaktır.

Endotel hücreleri aktif olarak koagülasyon sisteminde, vazomotor tonusun ayarlanmasında, vasküler permeabilitede, anjyogenezis ile vaskülarizasyonun artmasında, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile lökositlerin yaralanmanın olduğu bölgeye gelmesinde ve inflamasyonda önemli görevleri üstlenirler. Ayrıca da birçok biyoaktif maddenin [arasidonik asit metabolitleri, nitrik oksit, endotelin peptidler, platelet aktivite edici faktör (PAF) vb.] yapım ve yıkımında da görev alırlar. Bu nedenlerden dolayı inflamasyonda önemli bir görev üstlenirler (5-9). Bu gözle bakıldığında mikrosirkülasyonun, sadece kanın şekilli elemanlarını taşıyan, hücrelere besin maddeleri ve oksijen transferini sağlayan pasif bir damar ağı olduğunu düşünmek yanlıştır. Bu sistem aslında fonksiyonel olarak aşırı derecede aktif bir sistemdir. Dolaşımdaki ve dokulardaki birçok hücre ile dinamik olarak reaksiyona girerler. Bunun sonucunda da birçok mediatör salgılanır. Bu sistemin hasar görmesi; özellikle de endotel ve düz kas hücrelerinin hasar görmesi inflamasyonu tetikler. Mikrosirkülasyondaki disfonksiyon şöyle özetlenebilir (10,11):

a. Endotel ve epitel bariyer fonksiyonu bozulur, dokuda ödem meydana gelir ve kontrol edilemeyen inflamatuvar hücre infiltrasyonu olur.

b. Vazomotor disfonksiyon ile arteriyovenöz şantlar gelişir ve/veya periferik rezistans kaybı

ile sistemik hemodinamik bozukluklar gelişir (hipotansiyon, hipoperfüzyon sendromu).

c. Oksijen transportu ve dokuların oksijen kullanımını etkilenir.

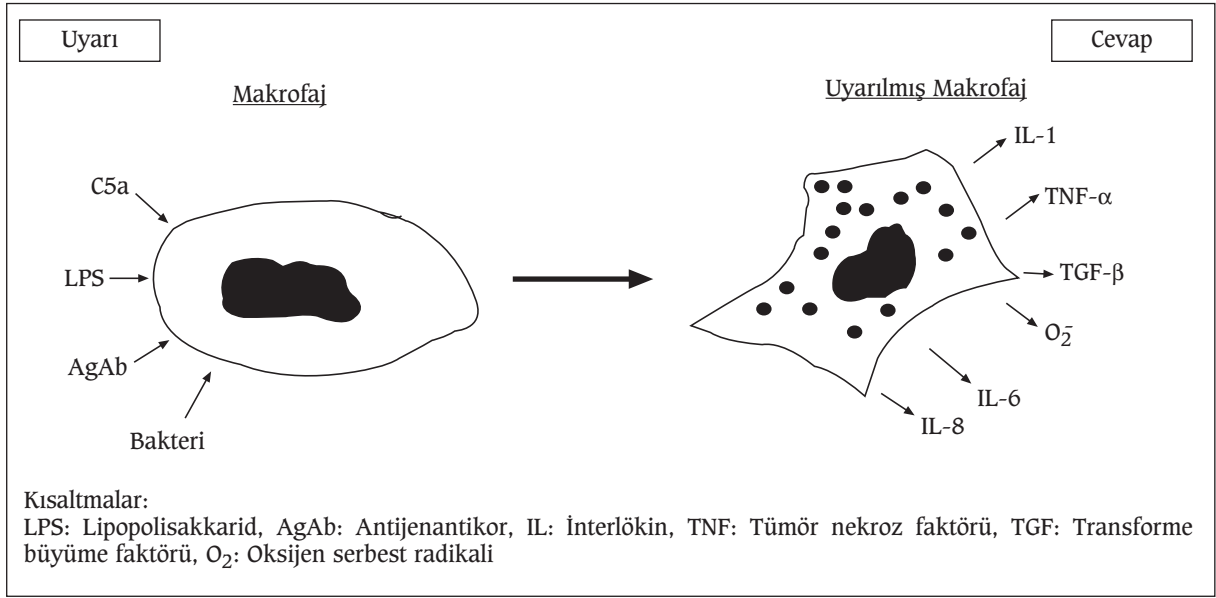
Bütün bunlardan dolayı mikrosirkülasyona inflamasyonun motoru denmiştir (motor of sepsis).

LÖKOSİT FONKSİYONLARI

Vücudumuzun yabancı cisim ve bakterilere karşı savunma mekanizmasında en basit fakat en etkin olanı dolaşımda bulunan fagositik hücrelerdir. İnflamasyon sırasında en önemli basamak lökositlerin (polimorfonükleer nötrofil) yaralanmanın olduğu yere transferidir (12). Bu önemli fonksiyonlarını yapabilmeleri için; damar lümeni içerisinde lökositlerin endotele yaklaşması (marjinasyon, yuvarlanma ve adezyonu), damar dışına çıkmaları için endoteli geçmeleri (diapedez) ve yaralanmanın olduğu yere doğru bağ dokusu içinde ilerlemesi (kemotaksi) gereklidir. Sadece nötrofiller değil diğer hücreler de (monosit, lenfosit, eozinofil ve bazofiller) bu yolu kullanırlar. Lökositlerin herhangi bir uyarın ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgısına neden olur (Şekil 3) (12,13).

Lökositler Nasıl Oluyor da Yaralanma Olan Bölgeye Hareket Edebiliyorlar?

Organizma, dış (deri) ve iç (periton, plevra, kafa içi vb.) yüzey alanları ve milyonlarca hücreden çıkan uyarılar ile kusursuz bir düzen içinde çalışmaktadır. Bu kadar komplike bir sistem içerisinde, uyarıların olduğu bölgenin lökositler tarafından net olarak belirlenmesi ve bu alana göç etmeleri lökositler ve endotel üzerinde bulunan adezyon molekülleri ve reseptörler sayesinde olur. Bu reseptörlere bazı sitokinlerin bağlanması bu olayın gidişini önemli ölçüde şiddetlendirir. Bu adezyon molekülleri 4 moleküler alt grupta toplanabilir: Selektinler, immünglobulin, integrinler ve müsin benzeri glikoproteinler. Yaralanmanın olduğu bölgedeki endotel hücrelerindeki reseptör farklılaşması ve lökositlerde de bunlara uyan adezyon molekül reseptörlerinin açığa çıkması, bu kadar geniş yüzey alanına sahip olan organizmada neden lökositlerin hiç zorluk çekmeden yaralanmanın olduğu bölgeye toplandığını anlamamıza yardımcı olur (Şekil 4). Bu alana ilk göç eden nötrofillerdir (ilk 6-24 saat) sonra monosit (24-18 saat) ve diğer hücreler gelir. Bu göç bölgesinin belirlenmesinde kemoat-



Şekil 3. Uyarana Karşı Vücudun Savunma Cevabı (Christou NV, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (35).

raktan mediatörlerin etkisi de vardır. Lökositler ekstrasvazyon sonrasında yaralanmanın olduğu yere doku içinde ilerlerler (kemotaksis). Kemo-taksisin gelişimini sağlayan maddelere kemoat-raktan maddeler denir. Bunlar ekzojen (bakteri ürünleri, travma sonrası açığa çıkan hücre artıkları vb.) veya endojen (kompleman sistemi, lipo-oksijenaz yolu ürünleri LTB4 veya sitokinler IL-8) ajanlar olabilir. Bu ajanlar aynı zamanda adezyon moleküllerinin açığa çıkmasını da şiddetlendirir. Damar dışına çıkan lökositler psödopodlarıyla olay bölgesine ilerleyebilirler (5-7,14,15).

İnflamasyon alanına gelen lökositlerin iki önemli görevi vardır: Fagositoz ve salgıladıkları enzimler ile sindirim işlevinin tamamlanması. Fagositoz için öncelikle; lökosit tarafından zararlı uyarının tanımlanması; bu zararlı maddenin etrafının sınılanması (fagositik vakuol oluşumu); fagosite edilen uyarıyı öldürme ve parçalama işlemi gereklidir (oksijen bağımlı mekanizmalar ile sağlanır). Nötrofillerde bulunan önemli ürünler ileride ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDIATÖRLERİ

İnflamasyon sırasında birçok mediatör açığa çıkmaktadır (1). Bunlar ya plazmada ya da hücrelerde bulunurlar. Plazma kökenli olanlar öncü hücreleri (precursor) aktive edilecekleri zamanı bekleyen ürünlerden oluşur (kompleman, kon-

takt aktivasyon ve pıhtılaşma sistemi). Hücrede bulunanlar ise ya intraselüler granüllerde depolanır (histamin, serotonin, lizozomal enzimler) veya yeni (de novo) sentez edilirler (prostaglandinler, lökotrienler, PAF, sitokinler, nitrik oksit). Salgılanmaları için uyarıya ihtiyaç vardır. Mediatörlerin majör hücresel kaynağı; trombositler, nötrofiller, monosit, makrofaj, mast hücreleri ve mezankimal hücrelerden (endotel, düz kas, fibroblast ve epitel) sağlanır ve birçoğu biyolojik aktivitelerini göstermede hedef hücrelerdeki özel reseptörleri kullanırlar. Bazıları ise lizozomal proteaz gibi kendileri doğrudan enzimatik aktiviteye sahiptir. Bir kimyasal mediatör diğerlerini hedef hücreler yolu ile salgılatırabilir. Bazılarının etkileri inflamasyonu şiddetlendirirken bazıları buna karşı zıt etki oluşturabilir. Bir veya birden çok hücreyi etkileyebildikleri gibi farklı hücrelerde farklı farklı etkiler de gösterebilirler. Genelde yaşam süreleri çok kısadır. Organizmada ya çabuk yıkılırlar (araşidonik asit metabolitleri), ya enzimler ile inaktive edilirler (kininaz bradikininini inaktive eder) veya inhibe edilirler (kompleman inhibitörleri). Kısaca bu sistemin düzenini ve dengesini kontrol eden bir sistem vardır. Bu mediatörlerin çoğunun potansiyel zararlı etkileri vardır. Şimdi kısaca bu mediatörleri inceleyelim (1,2,16-22).

Vazoaktif Aminler (1,2,16-22)

Histamin: Zengin olarak mast hücrelerinde ve damar yatağına komşu bağ dokuda bulunur.

Buna ek olarak bazofil ve trombositlerde de vardır. Arteriolde dilatasyon ve venüllerde permeabilite artışına neden olur (büyük arterlerde konstrüksiyon yapar). Etkilerini H_1 reseptörleri aracılığı ile gösterirler. İnflamasyonun başlangıcında vasküler permeabiliteyi arttıran en önemli mediatördür.

Serotonin: Trombositlerde ve enterokromafin hücrelerinde bulunur. Trombositlerin kollajen, trombin, ADP, antijen-antikör kompleksi ile reaksiyona girmesi salgıyı başlatır. Histamin gibi permeabiliteyi artırır.

Plazma proteazları; kompleman, kinin, pıhtılaşma sistemlerinden oluşur.

Kompleman sistemi: Büyük bölümü plazmada inaktif olarak bulunan 20 proteinden oluşur. Klasik ve alternatif yol olmak üzere 2 ana yol ile aktive olur. Meydana gelen anafilatoksinler (C3A, C5A, C4A), vasküler permeabilite artışı, lökosit aktivasyonu, adezyonu, kemotaksis ve opsonizasyondan sorumludurlar.

Kinin sistem: Plazmada bulunan kininojenlerden spesifik proteaz olan kallikrein ile vazodilatatif peptidler meydana gelir. Bunlardan bradikinin en potent olanıdır. Vasküler permeabiliteyi artırır. Arteriyel sistemde damar dilatasyonu yapar, ağrı mediatörüdür. Düz kaslarda kasılmaya neden olur.

Pıhtılaşma sistemi: Özellikle Hageman faktörünün aktivasyonu önemli rol oynar. İntrensek ve ekstrinsek mekanizmalar ile meydana gelen iki spesifik komponent nedeniyle pıhtılaşma sistemi inflamasyon ile yakından ilişkilidir. Trombin uyarımı ile fibrinojenden fibrin meydana gelir. Açığa çıkan fibrinopeptidler aynı zamanda artmış vasküler permeabilite ve lökosit kemotaksisinden sorumludur. Trombin ayrıca artmış lökosit adezyonu, fibroblast proliferasyonuna neden olur. Pıhtılaşma sisteminde rol alan diğer önemli ürün ise faktör Xa'dır. Bu ise hücre proteaz reseptör 1'e bağlanarak inflamasyon mediatörü olarak görev yapar. Permeabilite artışına neden olur. Yine pıhtılaşma sonucunda aktive olan fibrinolitik sistem sayesinde plazmin açığa çıkar bu da birçok mediatörü tetikler.

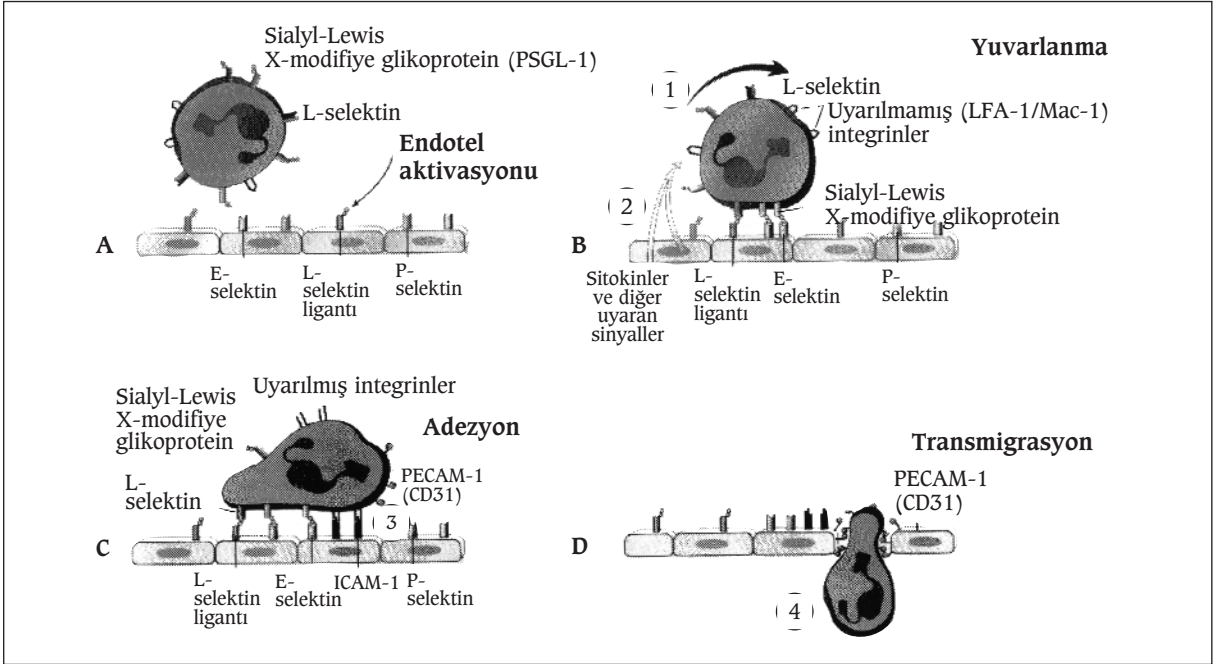
Araşidonik asit metabolitleri: Yirmi karbonlu yağ asitlerinin membran fosfolipidlerinden mekanik, kimyasal ve fizik uyarımları ve diğer mediatörlerin (örneğin C5a) etkisi ile oluşan hücresel fosfolipazlar (örneğin fosfolipid A2) sayesinde

açığa çıkarlar. Araşidonik asit metabolitlerine eyzonoidler denir ve iki majör enzim aracılığı ile sentezlenirler. Siklooksijenaz yolu ile prostasiklin (PGI_2), tromboksan A2 (TxA_2), PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$ meydana gelir. Bunlar inflamasyonda ağrı ve ateş gelişiminde de rol oynarlar. Lipooksijenaz yolu ile lökotaksinler oluşur ve inflamasyonda önemli görevleri üstlenirler. Lipoksinler bu ailenin en yeni üyesidir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri vardır.

Platelet aktive edici faktörler (PAF): Biyoaktif fosfolipid kaynaklı mediatördür. Bazofil, nötrofil, monosit, makrofaj, mast ve endotel hücrelerinden PAF sentezi yapılır. Düşük dozlarda vazodilatasyon yapar. Venüllerde permeabiliteyi arttırıcı etkisi histamine göre 100 kat daha potenttir. Lökositlerin endotel adezyonu, kemotaksis, degranülasyon ve oksidatif reaksiyonu artırır. Buna ek olarak inflamasyonun bilinen kardinal bulgularında görev yapar.

Sitokinler: Protein veya polipeptid yapıda moleküllerdir. Kendilerinin hiçbir intrinsek ve enzimatik aktivitesi olmadığı halde inflamasyon sırasında uyarana karşı (bakteri, yabancı cisim vs.) başlatılmış immün cevabın bir parçası olarak görev alırlar. Bu şekilde hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanır ve hücre davranışını değiştirirler. Kök hücrelerinden, özellikle lenfosit, makrofaj, endotel, epitel ve bağ dokusu hücrelerinde sentezlenir ve salgılanırlar. Otokrin, parakrin, endokrin etkileri olabilir (Şekil 4).

Uyaran ne olursa olsun (infeksiyöz/infeksiyöz olmayan) organizmadaki tüm sitokin ağı harekete geçer. Sadece birinin aktivasyonu hepsini tetikler ve aşırı düzeylerde salgılanır. Böylelikle proinflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-12, IFN- γ , IL-6 vb.), bunlarla zıt etkileri olan antiinflamatuvar sitokinler (IL-10) ve çözünür haldeki proinflamatuvar sitokin inhibitörler (çözünür haldeki TNF reseptörüne karşı, IL-1 tip 2 reseptörüne karşı ve IL-1ra) salınır (23,24). Bu sitokinlerin bağlı oldukları genlerin ekspresyonunda intraselüler transkripsiyon faktörleri rol oynar. Bunlardan en önemlisi nükleer faktör kapp B'dir (NF κ B). NF κ B'nin düzeylerinin yüksek olması sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) ve sepsisteki hastalarda kötü prognozu göstermektedir (24,25). Bu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ne tarafa doğru değişirse inflamasyonun gidişi de o yönde olur.



Şekil 4. Lökosit ve Endotel Adezyon Molekülleri: Endotel Aktivasyonu, Yuvarlanma, Adezyon, Transmigrasyon (Collins T, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (1).

Sitokinler inflamasyondaki en önemli etkilerini endotel, lökosit, fibroblast ve akut faz reaktanları üzerine gösterirler. Endotel aktivasyonu ve endotelial adezyon moleküllerinin sentezini arttırmalarının yanında, birçok kimyasal mediatörün, büyüme faktörlerinin, eikozonoidlerin, ve nitrik oksit salınımını arttırırlar. Trombojenisiteye neden olurlar. TNF aynı zamanda nötrofillerin etkilerini arttırır ve proteolitik enzim deşarjı ile hücre hasarına neden olabilir.

SIRS ve sepsis gelişimde birçok sitokin rol oynar. Bunlar tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökinler (IL-1a, 1b, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13), interferon gama (IFN γ) ve değiştirici büyüme faktörüdür (transforming growth factor, TGF- β). Bunlardan en önemlileri IL-1 ve TNF (α ve β)'dir. IL-1, TNF'nin etkisini potansiyalize eder. Aktive makrofajlardan IL-1, TNF α , aktive T hücrelerinden TNF β salgılanır. Bunların salgılanmasında birçok uyarıcı (endotoksin, immün kompleks, fizik hasar, bakteri vb.) rol alır (Şekil 4) (23-26).

TNF etkisinin doz bağımlı olduğu bir çalışma ile gösterilmiştir

Doz Cevap

1 Anoreksia

20 Ateş, taşikardi, akut faz reaktanlarının artışı

500 Sıvı retansiyonu, lenfopeni, hipotansiyon

600 Şuur kaybı, hipotansiyon, pulmoner ödem, oligüri oluşur.

İnfeksiyon ve yaralanmayı takiben IL-1 ve TNF (IL-6'da) sistemik akut faz cevabına neden olur. Ateş iştah kaybı, nötrofillerin dolaşıma karışması, ACTH salgılanması bunlardan bazılarıdır. Yine TNF etkisi ile septik şok-hipotansiyon, azalmış vasküler rezistans, artmış kalp hızı ve azalmış kan pH'sı gelişebilir. Sitokin üretimi bireyler arasında farklılıklar gösterebilir (15-21).

Nitrik oksit (NO): Başlangıçta endotel kaynaklı damar gevşeten faktör diye tanımlanmıştır. Aslında çözünebilir bir gaz olan nitrik oksit sadece endotel hücrelerinden değil makrofajlar ve spesifik nöronlardan da salgılanır. Parakrin tipte bir etkisi vardır ve c-GMP yolu ile vasküler düz kas gevşemesine neden olur. İn vivo yarı ömür saniyelerle sınırlı olan nitrik oksit bu nedenle lokal etkili gibidir (27).

L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentez edilir. Üç çeşit NOS vardır. Bunlar endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve sitokinler tarafından indüklenen NOS (iNOS). eNOS ve nNOS yapısaldır ve kalsiyum varlığına ihtiyaç duyarlar. iNOS ise tam tersi sitokinlerin makrofajları uyarması sonucu veya başka uyarıcılar ile

salınır ve etkisi için kalsiyuma ihtiyaç yoktur. İnflamatuvar olaylarda nitrik oksit önemli görev yapar. Nitrik oksit inflamasyonda trombosit agregasyon ve adezyonunu ayrıca mast hücre bağımlı inflamasyonu baskılar. Lökosit toplanmasını, regüle eder. Normal şartlarda nitrik oksit üretiminin bloke edilmesi lökositlerin postkapiller venüllerdeki yuvarlanmalarını ve adezyonlarını kolaylaştırır. Dışarıdan fazla nitrik oksit verilmesi ise lökositlerin toplanmasını baskılar. Buna benzer şekilde inflamasyon sırasında iNOS yolu ile meydana gelen aşırı NO endojen kompanzasyon mekanizması gibi çalışarak lökosit toplanmasını baskılar. Bu fazla nitrik oksit salgısı septik şok patogenezinde de önemlidir (27-30).

NO aynı zamanda enfeksiyona karşı vücudu koruma cevabında da rol alır. Aşırı üretimi vücut savunmasına yardımcı olur. NO bağımlı antimikrobiyal aktivite: 1-NO sentezi sırasında açığa çıkan reaktif türlerden ve 2-NO ile reaktif oksijen türlerinin birleşmesi çok sayıda antimikrobiyal metabolitlerden oluşur. Bunlar peroksinitrit, snitrosothiol ve nitrogen dioksitlerdir. Bunlara ek olarak; 3-Genetik olarak iNOS inaktivasyonunun mikrobiyal çoğalmayı arttırdığı gösterilmiştir (deneysel model). Bunlara ek olarak yüksek NO seviyesi bakteri, helmint, protozoa ve virüs (tümör hücreleri dahil) çoğalmasını baskılar (27-30).

Lökositlerin lizozomal içerikleri: Nötrofiller ve monositler lizozomal granüller içerir ve bunların açığa çıkması inflamasyonu başlatır. Nötrofillerde spesifik ve azurofilik granüller olmak üzere iki ayrı tip granül vardır. Spesifik granüllerde; lizozim, kollajenaz, jelatinaz, laktoferrin, plazminojen aktivatör, histaminaz, lökosit adezyon molekülleri ve alkalin fosfataz bulunur. Büyük azurofilik granüller; miyeloperoksidaz, bakterisidal faktörler (lizozim, defensin), asit hidrolaz, nötral proteazlar (elastaz, katepsin G ve fosfolipaz) içerir (6-9). Lizozomal ürünlerin çok çeşitli etkileri vardır. Dokuya kontrolsüz salınımı sonucu şiddetli hasar, vasküler permeabilite artışı ve kemotaksise neden olurlar.

Serbest radikaller: Süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalleri (OH^-) majör tipler olup hücre içinde üretilirler ve nitrik oksit ile birleşerek reaktif nitrojen türevleri meydana gelir. Bunların ekstraselüler olarak az miktarlarda salınımı kemotaksis, sitokin ve endotel lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Aşırı salınımı ise vücut için za-

rarlıdır. Endotel hücre hasarı ve vasküler permeabilite artışı, antiproteazların inaktivasyonu hücrelerin yaralanmasına neden olur (28).

Serum, doku sıvıları ve hedef hücreler bu reaktif hidrojen türlerinin zararlı etkilerinden korunmak için antioksidan mekanizmalar içerirler. Bunlar, bakır bağlayan serum proteini-seruloplazmin, transferin, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (H_2O_2 detoksifiye eder) ve glutatyon peroksidazdır (H_2O_2 detoksifiye eder) (1,28).

Fagositoz Sırasında Lökosit Ürünlerinin Salınımı Sadece Uyaranda Değil Bazen Çevredeki Sağlam Dokularda da Hasara Neden Olur!

Fagositoz işlemi sırasında lökositlerin enzimleri sadece fagolizozomlara değil potansiyel olarak hücreler arası boşluğa da geçebilir. Bütün bu ürünler aslında endotel hasarı, doku hasarı için kuvvetli uyarıcı oldukları gibi başlangıç halinde inflamatuvar uyarıcı da şiddetlendirirler. Bütün bunlar lökosit bağımlı doku hasarına da neden olur (1-3).

Nöropeptidler: Substans P ve nörokinin A santral ve periferik sinir sisteminde bulunur. Ağrı iletimi, kan basınç regülasyonu ve vasküler permeabiliteden sorumludur (1,2).

Buraya kadar ayrı ayrı sistematik şekilde incelediğimiz inflamasyonu daha iyi anlayabilmek için bunu basit bir yara modelinde inceleyelim. Bu doku hasarı minimal basit bir cerrahi insizyon veya bakteri invazyonu sonucu olabileceği gibi büyük bir hasar, majör travma veya nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu (cerrahi alan enfeksiyonlarında da aynı fizyopatolojik mekanizmalar rol alır) ile de olabilir. Bu doku hasarının olduğu bölge vücudumuzun hangi bölgesi olursa olsun, Şekil 2'de gösterilen ve inflamasyonda rol alan tüm hücreler hasar görmüştür. Böylelikle inflamasyon tetiklenmiş olur. Canlı dokunun anatomik ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulması doku hasarına ve dolayısıyla kan damarlarının bütünlüğünün de bozulmasına neden olur. Endotel hasarlanır ve kan açığa çıkan kollajen ile temas eder. Başlangıçta koagülasyon kaskadı devreye girer. Amaç hemostazdır. Hageman faktör aktive olmuştur. İntrensek yol ile protrombin trombine dönüşür ve sonuçta fibrinojenden fibrin gelişir. Fibrinin çökmesi ile biyolojik örtü yara ile dış ortamı birbirinden ayırır.

Fakat Hageman faktörün aktivasyonu inflamasyonu da aynı anda tetikler. Aktive Hageman faktör mast hücrelerini uyarır ve proinflamatuvar sitokinler açığa çıkar. Bu sekresyon endotel hücre iskeletini bozar ve düz kas gevşemesine neden olur. Mast hücreleri vazodilatasyon ve artmış kapiller permeabileden sorumludur. Böylece yumuşak dokuda proteinden zengin plazma birikimi ile ödem olur. Ayrıca aktive Hageman faktör prekallikreinden kallikrein oluşumunu ve dolayısı ile bradikininin açığa çıkmasını sağlar. Bradikinin kendi vazodilatör etkisine ek olarak endoteldeki reseptörlere bağlanır ve NO salgısını artırır. Vazodilatasyon daha da şiddetlenir. Yaralı doku ve dışarıdan yaralanmaya neden olan etkenler ise kompleman sistemini aktive ederler. Anafilatoksinler de bu aktivasyonu şiddetlendirirler.

Açığa çıkan kollajen, presipite olan fibrin ve yaralanmış endotel hücreleri, plateletleri aktive eder. Plateletler hemostazdaki üstün görevlerinin yanında yeni birçok vazoaktif proinflamatuvar maddeyi de barındırır. Platelet aktivasyonu başka plateletleri uyarır ve vazoaktif prostaglandinler ile vazokonstrüksiyona neden olur. Bu vazokonstrüksiyon endotel hasarının olduğu ve kollajenin açığa çıktığı yerlerde belirgin iken, çevre dokuda ise yeni salınan mediatörler ile vazodilatasyon gözlenir. Erken dönemde meydana gelen net etki ile kemotaktik sinyallerden ve proteinden zengin ödem gelişir. Kemotaktik sinyallerin bu lokal çevreden mikrosirkülasyona difüzyonu ile dolaşımdaki nötrofiller ve adezyon molekülleri tetiklenir. Nötrofil endotel hücre ilişkisi başlar ve 12 saat içinde nötrofil infiltrasyonu gerçekleşir. Nötrofillerin yabancı proteinler ile teması fagositozu başlatır. Ödematöz olan doku planlarında nötrofiller kemotaksislerini kolaylaştıran kanalları da geliştirir. Böylece nötrofiller olay yerine daha kolay ilerlerler. Yabancı cismin daha kolay temizlenmesi için opsonizasyon faaliyeti de hızlanır. Monositler de aynı sinyalleri kullanır. Bunlar olayın olduğu yere daha geç göç ederler (24 saatte). Monositler lokal inflamasyon cevabının şiddetini ve progresyonunu ayarlarlar. Fazla miktardaki bakteri, fibrin, yabancı cisim ve ölü doku aşırı sitokin cevabına neden olur. Bu sitokinlerden en önemlisi TNF'dir. Nötrofillerin fagositik aktivitelerini artırması yanında birçok önemli etkileri vardır.

Aşırı fagositoz ve ekstraselüler lizozomal enzim salınımı ölü doku sindirimi için gerekir fakat bu sırada birçok nötrofil de harap olur. Bu inflamasyon doku içindeki likefaksiyona uğramış doku, yabancı proteinler ve ölü nötrofiller püyü meydana getirir. Bu likefaksiyon inflamasyonda rol alan diğer elemanları da harekete geçirir.

Monositler diğer sistemleri de uyarır (IL-1, IL-6, IL-8). Böylece hipotalamusun stimülasyonu ile ateş meydana gelir. Nötrofillerin gerek kemik iliği gerekse rezerve yerlerden mobilize olması ve hepatik stimülasyon ile akut faz reaktanları salgılanır. Akut faz reaktanları salınımı ile daha fazla nötrofil yaralanma alanına doğru hareketlenir ve daha fazla opsonizasyonda görev alan protein sentezlenir.

Eğer yaralanmaya neden olan etken (yabancı cisim, bakteri vb.) ortamdaki uzaklaştırılırsa yani püy drene edilirse, ölü doku temizlenirse, proinflamasyon aşamasından tamire doğru dönüşüm başlar.

Bu bölüme kadar yaralanmaya ikincil olarak gelişen lokal inflamasyon sırasındaki olayları inceledik. Şimdi kısaca sistemik inflamasyonun etkilerini ve sonuçlarını inceleyeceğiz. İnflamasyonun sistemik hal almasına sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS) denir (Tablo 1). SIRS nonspesifik bir tanımdır. Bu olay birçok biyolojik uyarıcı ile meydana gelebilir. Sepsis ise invaziv bir enfeksiyon sonucu SIRS aktivasyonuna verilen isimdir. Nonenfeksiyöz olaylar da SIRS'ı tetikler, örneğin pankreatit, yanık vb. Bu nedenle SIRS gelişen bir hastada, biyolojik uyarıcının enfeksiyon olup olmadığını anlamak gerekir (24,29,31-34).

Hangi Bulgular Varsa Uyarıcı İnfeksiyöz Bir Ajandır?

Uyarıcının enfeksiyöz olup olmadığını anlamada en önemli yol dikkatli fizik muayene ve tüm kültürlerin alınmasıdır. Eğer hastada ateş, hipotermi, titreme, hiperventilasyon, cilt döküntüleri ve bilinç değişikliği varsa enfeksiyon akla gelmelidir (34).

Organizmanın SIRS'a Karşı Koruyucu Cevabı Var mıdır?

Organizmada sistemik inflamasyonda salınan aşırı proinflamatuvar sitokin cevabını inhibe etmek için bir sistem harekete geçer. Bu olaya kompensatuvar antiinflamatuvar cevap sendromu

Tablo 1. Tanımlar (chest).

- Sistemik inflamatuvar reaksiyon sendromu (SIRS):

Çok çeşitli uyaranlar sonucu organizmada meydana gelen sistemik inflamatuvar cevap.

Tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekir:

1. Vücut ısısının 38°C'den daha yüksek veya 36°C'den daha düşük olması,
2. Kalp hızının 90/dakika'dan daha hızlı olması,
3. Solunum sayısının 20/dakika'dan daha fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg'dan daha düşük düzeyde olması,
4. Beyaz küre sayısının 12.000/mm³'ten daha yüksek veya 4.000/mm³'ten daha düşük olması ya da genç hücre oranının %10'dan fazla bulunması.

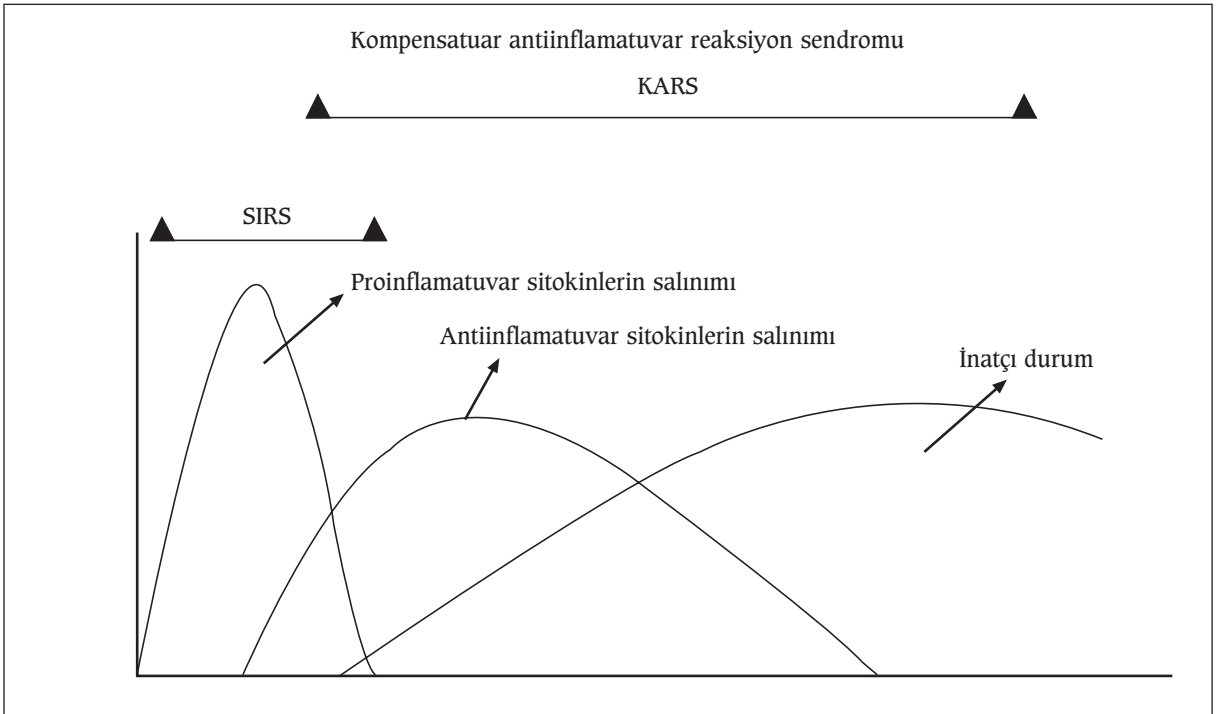
- Sepsis

İnfeksiyöz uyaran sonucu SIRS'ın gelişmesi.

(KARS) denir ve SIRS gelişiminden sonra gözlenir (25). Sistemik inflamasyonu takiben dolaşımda çözünür haldeki TNF- α reseptörleri, IL-1 inhibitörü, IL-1rsp tip II ve IL-1ra seviyesi artar. Bunun asıl nedeni dolaşımda bulunan TNF- α ve IL-1 toksisitesini baskılamaktır. Yine SIRS/sepsiste dolaşımdaki antiinflamatuvar sitokin olan IL-10 düzeylerinde de artış saptanmıştır (Şekil 5).

Nasıl Oluyor da Multipl Organ Yetmezliği (MOF) Gelişiyor?

Sistemik inflamasyon kritik organ sistemlerini, bu organların dokularını ve mikrosirkülasyonlarını sırası ile etkiler. Bu mikrosirkülasyondaki staz ile kritik organ fonksiyonlarında önce bozulmalar başlar sonra yetmezliğe doğru ilerler. Sırası ile akciğer, karaciğer, böbrek, gastrointestinal



Şekil 5. Organizmada Proinflamatuvar Sitokin Cevabına Karşı Kompensatuar Olarak Aktive Olan Sistem Sayesinde Kompensatuar Antiinflamatuvara Reaksiyon Sendromu Gelişir (KARS) (van der Poll T, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (25).

sistem vs. etkilenir. Zaman içinde bu organ disfonksiyonlarına ait bulgular ön plana çıkar (31,32,34-39).

Her ne kadar SIRS ve sepsisi tanımlamada tabloda gösterilen kriterler çok yararlı ise de her otitis media veya ciddi ÜSYE geçiren hastada SIRS bulguları bulunabilir. Yoğun bakımdaki hastaların birçoğunda SIRS bulguları mevcut ve invaziv bir infeksiyon olduğu halde septik ölüm çok uzak olabilir. Bu nedenle SIRS tanımı çok kapsamlı olduğundan klinik olarak cerrahi hastanın takibinde ne derece yararlı olduğu şüphelidir.

Bu nedenle daha anlamlı bir klasifikasyon için fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile birlikte izlenmesi daha doğru olur (Şekil 6) (34).

Evre A

Stres karşısındaki fizyolojik cevap çoğu cerrahi hastada benzerdir. Bu hastalarda kalp debisinde hafif artış ve sistemik vasküler rezistans hafif derecede azalma gözlenirken, arterio-venöz O_2 farkı normaldir. Kalp debisindeki artmaya bağlı olarak sistemik O_2 tüketimi de artmıştır. Bu hastalarda kan şekeri ya normaldir ya da hafif stres hiperglisemisi vardır. Kan laktat düzeyi normaldir. Hafif ateş ve hafif lökositoz vardır. İdrar miktarı ve mental durumları normaldir. Evre A sıklıkla multipl travma ve majör cerrahi geçiren

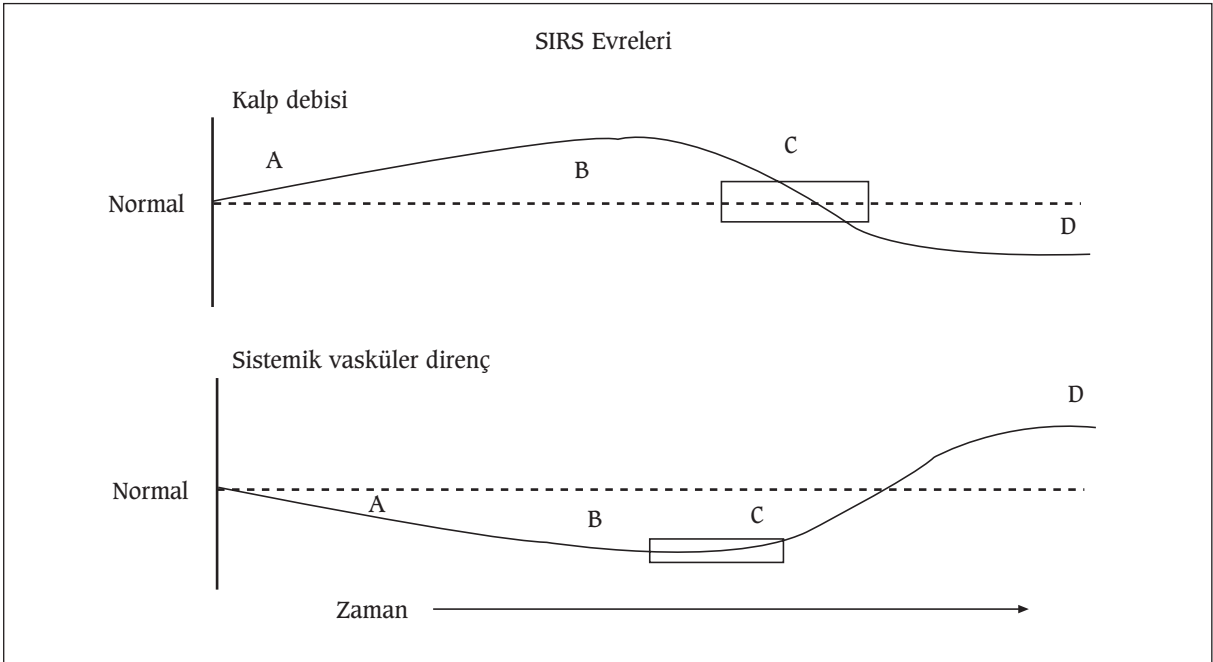
ve düzenli destek tedavisi gören hastaları içerir (Şekil 6).

Evre B

Abartılmış stres cevabını içerir. Gerçek septik veya SIRS'lı hastalar bu evrededir. Sistemik vasküler rezistans düşmesine direkt cevap olarak kalp debisi dramatik şekilde artmıştır. Eğer kalbe geri dönen kan miktarı yeterli ise, bu hastalarda a-v O_2 farkı azalır ve böylece periferik tip O_2 ekstraksiyon defekti gözlenir (olay kalpte değil, periferdedir). Hastanın artmış kan laktat konsantrasyonu vardır fakat laktik asidoz yoktur. Ateş ve lökositoz vardır. Hiperglisemi değişik derecelerde mevcuttur. Konfüze ve letarjiktirler. İdrar çıkarma miktarı normal veya uygunsuz şekilde artmış olabilir (osmotik diürez/hiperglisemi) veya bunun diğer bir nedeni böbreğin konsantrasyon mekanizmasındaki bozukluk olabilir. Düzgün bir şekilde tedavi edilen volüm açığı olmayan şiddetli peritonit hastası Evre B'ye örnek olarak verilebilir (Şekil 6).

Evre C

Kalp debisi ile vasküler rezistans arasındaki uyumun kaybolduğu durumlardır. Sistemik vasküler rezistansın tamamen kaybı artık kalp debisi ile kompanse edilemez ve bu da sistemik hipotansiyona yani septik şoka neden olur. Bu



Şekil 6. SIRS ve Sepsis Sırasında Meydana Gelen Kalp Debisi ve Sistemik Vasküler Direnç Değişiklikleri (Siegel JH, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (34).

hastaların kalp debisi halen normal veya hafif yüksek bulunabilir. Bu nedenler ile klinikte bu duruma “sıcak şok” evresi denir. Sistemik perfüzyon basıncının kaybı ve buna ek periferik O₂ ekstraksiyon defekti belirgin laktik asidemi ve asidoza neden olur. O₂ tüketimi belirgin olarak yetersizdir. Hastalar oligo veya anüriktir. Belirgin mental değişiklikler vardır (Şekil 6).

Evre D (Preterminal Dönem)

Kalp yetmezliği bulguları başlar. Kalp debisi tamamen yetersizdir. Kalp yetmezliğinde olduğu gibi evre D'deki hastalarda da fizyolojik olarak perfüzyon basıncını koruma amaçlı olarak sistemik vasküler rezistansta bir artış gözlenir. Şiddetli hipotansiyon vardır. Bu hastalarda “soğuk şok” hali bulunur. Soğuk ve siyanotik ekstremiteleri vardır. Şiddetli laktik asidoz meydana gelir. Bunun nedeni O₂ ekstraksiyon defekti, düşük kalp debisi ve periferik vazokonstriksiyondur. Mikrosirkülasyondaki staz nedeni ile dokulara O₂ taşınmaz (hücresel seviyede mitokondrial problem yoktur). Evre D hızla fatal seyreden bir durumdur (Şekil 6).

Bu klasifikasyon septik hadisenin ilerlemesindeki fizyolojik-biyokimyasal olayları anlamamızda yararlıdır. Fakat her septik SIRS olan hasta her bir basamağı sırası ile göstermeyebilir. Örneğin hastanın eski kalp yetmezliği varsa veya yeterince destek ve sıvı replasmanı yapılmıyorsa evrelerin seyri bu anlatılandan farklı olabilir.

Eskiden de Aynı Uyarılar Olduğu Halde Neden SIRS ve Buna Bağlı Multi-Organ Yetmezliği Gelişimi Son Yıllarda Tanımlandı?

Birinci Dünya Savaşı sırasında ağır yaralanan askerler savaş alanında hemorajik şok ile kaybediliyordu. İkinci Dünya Savaşı'nda ise sıvı replasmanı yapılmaya başlandı fakat yeterli olmadığı için askerler büyük tedavi ünitelerine transfer edilemeden kaybediyorlardı. Kore Savaşı'nda yeterli sıvı replasmanı yapılan askerler, hastaneye zamanında ulaştırılabilmelerine rağmen ölüm nedeni sıklıkla hipoperfüzyona bağlı böbrek yetmezliği idi. Vietnam Savaşı sırasında teknolojik imkanların artması sonucunda böbrek yetmezliği gelişen hastaların diyaliz makineleri ile tedavi edilmesi sağlandı. Ama yaşam süreleri uzayan hastaların bir süre sonra akciğer yetmezliği geliştiği görüldü. Eskiden majör travma geçiren hastalarda destek tedavileri bugünkü gibi iyi olmadığı için o hastalar SIRS ve buna bağlı

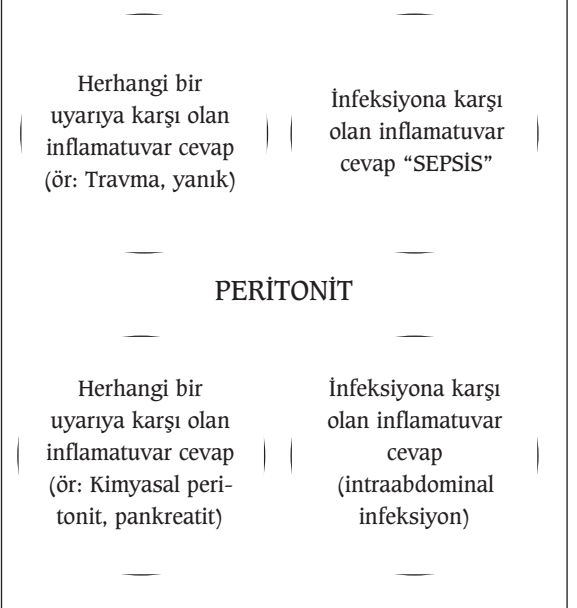
MOF gelişimi olmadan hayatlarını kaybediyorlardı. Günümüzde ventilatör destek tedavisine karşın sistemik inflamasyonu tetiklenen hastaların belki yaşam süresi biraz daha uzatılabilmesine rağmen sorun halen çözüm beklemektedir. Günümüzde sepsis, septik şok ve MOF tedavisi tamamen destek tedavisi niteliğindedir. MOF ve sepsiste olay kritik biyolojik noktaya ulaşmıştır ve hastada kontrol edilemeyen inflamasyon mevcuttur. Bu durumda asıl etken ortadan kaldırılsa bile inflamasyonu geri döndürmek pek mümkün olmaz.

Peritonit Fizyopatolojisi

Periton organizmadaki en büyük ekstrasvasküler boşluktur ve yüzey alanı 1.8 m²'dir. Her ne kadar bütün yüzey alanından sekresyon ve absorpsiyon olsa dahi aslında emilim diafragmatik yüzeyden olur. Buradan duktus torasikus yolu ile sistemik dolaşıma geçiş olur. Bu yol sayesinde periton boşluğuna gelen bir bakteriyi 6 dakika içinde sistemik dolaşımda tespit etmek mümkündür (40-43).

Peritonitte meydana gelen fizyopatolojik olayları anlatmadan önce peritonit ile intraabdominal infeksiyon terimlerinin farklı olduğunu unutmamak gerekir. Herhangi bir uyarının peri-

Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu



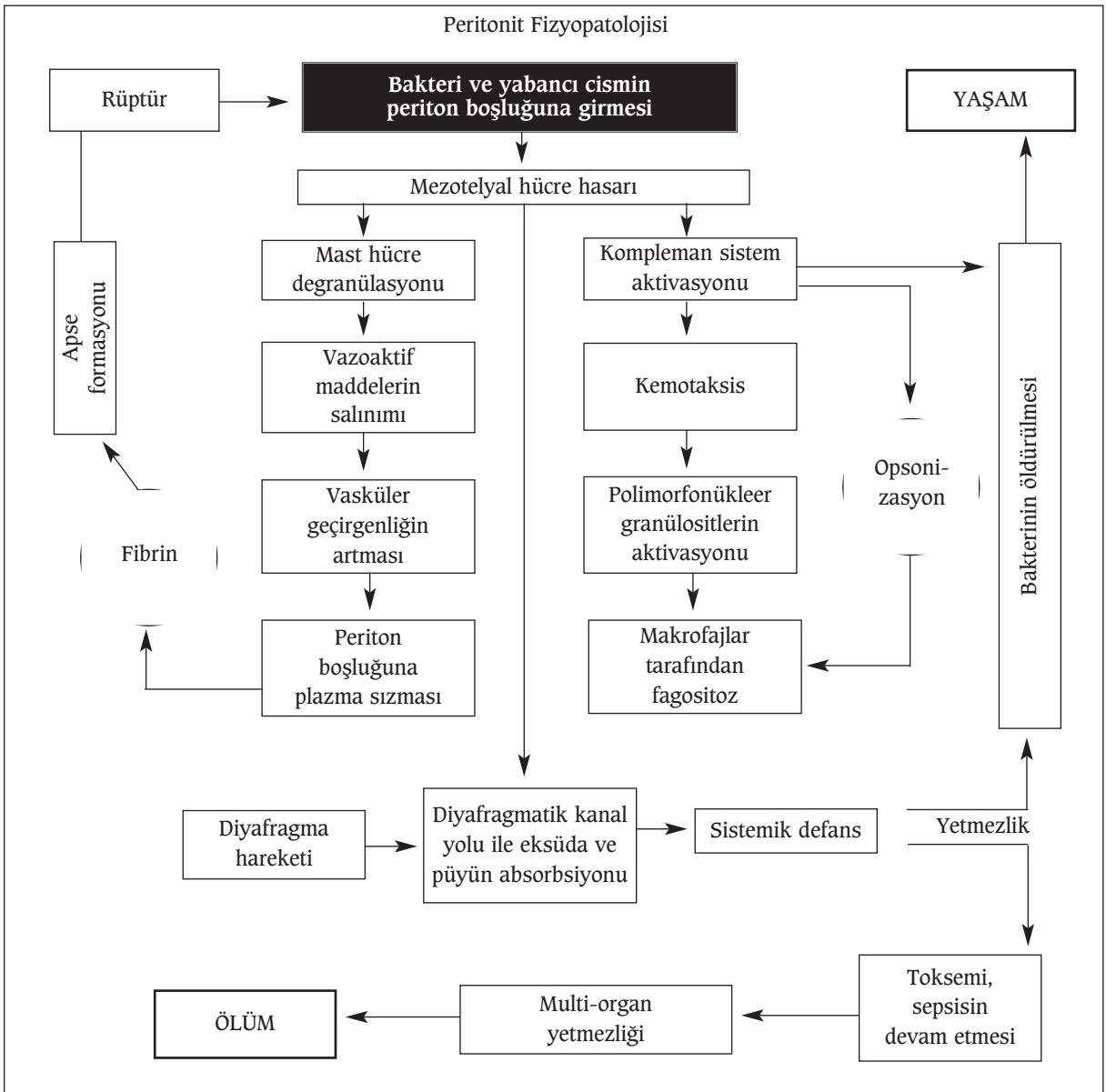
Şekil 7. SIRS/Sepsis ve Peritonit/İntraabdominal İnfeksiyon Arasındaki İlişki (Wittman DH, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (41).

tonda meydana getirdiği inflamasyona “peritonit” denir. “İntraabdominal infeksiyon” ise bakteri ve bakterilerin toksinleri ile meydana gelen peritonit haline denir (Şekil 7) (40-43).

Periton boşluğuna herhangi bir infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan uyarının girmesi kompleks ve yukarıda anlatılan anatomik, fizyolojik, mikrobiyolojik, hücresel, immünolojik ve moleküler değişikliklerle seyreden intraperitoneal inflamasyona neden olur. Peritoneal inflamasyon aslında sistemik inflamasyon ile aynı humoral ve hücresel cevapları kullanır fakat her iki ce-

vap da fonksiyonel olarak ayrı kompartmanlarda meydana gelir, periton boşluğu veya sistemik dolaşım (Şekil 8).

Uyarın ile peritoneal mast hücrelerinin vazoaaktif mediatörleri salgılamasıyla olay başlar ve artan permeabilite, diğer inflamatuvar hücresel ve humoral mekanizmaların eklenmesi ile devam eder. Aşırı fibrin yapımı uyarının sınırlanmasına ve apse formasyonuna neden olabilir. Diafragmatik yüzeyde bulunan lenfatikler ile peritondaki uyarın temizlenmeye çalışılır. Bir deneysel çalışmada diafragmatik lenfatiklerin tı-



Şekil 8. Periton Boşluğuna Ulaşan Bir İnfeksiyöz veya Noninfeksiyöz Ajanın Meydana Getirdiği Fizyopatolojik Olaylar (Wittman DH, referansdan değiştirilerek alınmıştır) (40).

kanmasının intraabdominal sepsis mortalitesini azalttığı gösterilmiştir (42).

Peritonitte açığa çıkan sitokin seviyesi dolaşımda aynı anda bulunan sitokin seviyesine göre çok daha fazladır. Dolaşımdaki sitokin miktarı buzdağının görünen kısmı iken, peritoneal kompartman suyun altındaki asıl büyük miktarı oluşturur. Bu da sitokinlerin peritoneal kompartmanda aşırı birikimine işaret eder (43,44).

Akut peritonit aslında infeksiyon (mikroorganizma) ve inflamasyon (sitokin) kombinasyonudur. Cerrahi ve antibiyotik tedavisi infeksiyonu baskılaya bile inflamasyon üzerine bir etkisi olamaz. Şiddetli intraabdominal infeksiyonu olan ve günlük relaparotomi ve antibiyotik tedavisi ile yoğun bakımda takip edilen hastalarda 4-6 gün içinde peritoneal kavitenin steril hale geldiği gösterilmiştir. Buna karşın hastaların yaklaşık %15 kadarında mortalite engellenememektedir (32,41). Bu senaryoda olduğu gibi bakteriyel peritonit tedavisi kür ile sonuçlansa bile neden olduğu inflamatuvar peritonit, hipersitokinemi devam eder ve tersiyer peritonit meydana gelir. Bu grup hastada düzenli tedavi, cerrahi debridman, desteğe rağmen çoklu organ yetmezliği ve mortalite engellenemez. Başka bir çalışmada ise jeneralize bakteriyel peritonit sonucu gelişen MOF'a bağlı ölen hastaların otopsilerinde, her ne kadar tetikleyici olay jeneralize peritonit dahi olsa, %50 kadar hastada hiçbir infeksiyon odağı bulunamamıştır (41,44).

Bu kapsamda halen cevap bekleyen birçok soru vardır. Sitokinlerin peritoneal kaviteden direkt mekanik temizlenmesinin mümkün olup olmadığı, fayda zarar ilişkisinin nasıl olduğu, planlı yapılan relaparotomilerin ikincil bir mekanizma ile inflamasyonu tetikleyip tetiklemeceği, veya antibiyotik tedavisinin peritoneal kaviteyi drene etmeden önce mi yoksa sonra mı verileceği, bunlardan bir kaçdır.

KAYNAKLAR

- Collins. Acute and chronic inflammation. In: Contran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. WB Saunders Company.
- Majno G. *The healing hand: Man and Wound In The Ancient World*. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
- Weissman G. In hammaton: Historical perspectives. In: Gallin JI, et al (eds). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992:5-13.
- Feng D, et al. Vesicula-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to macromolecules by vascular permeability factor, histamine and serotonin. *J Exp Med* 1996;183:1981.
- Lampugnani MG, Dejana E. Interendothelial junctions: Structure, signalling and functional roles. *Curr Opin Cell Bid* 1997;9:674.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: The multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301.
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068.
- Synderman R, Vhuig RJ. Chemoattractant stimulus-response coupling. In: Gallin JI, et al (eds). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992:421-41.
- Stossel TP. On the crawling of animal cells. *Science* 1993;260:1045.
- Lehr HA, Bihinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: A pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 2000;190:373-86.
- Lentsch AB, Ward PA. Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 2000;190:343-8.
- Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. *J Leukoc Biol* 1997;61:647-53.
- Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol* 1996;59:613-22.
- Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Gürhan İ, Ergün H, Demirpençe E. L-Selektin blokajının intestinal iskemi-reperfüzyon sonrası akciğer ve bağırsak hasarına etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2001;17:13-9.
- Köksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergün H, Gürhan İ. Role of tumor necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischemia-reperfusion. *Br J Surg* 2001;88:464-8.
- Morgan BP. Physiology and pathophysiology of complement: Progress and trends. *Crit Rev Clin Lab Sc* 1995;32:265-98.
- Margdius HS. Kallikreins and kinnins: Some answered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension* 1995;26:221-9.
- Cirino G, et al. Factor Xa as an Interface between coagulation and inflammation. *J Clin Invest* 1997; 99:2446-51.
- Pinckard RN, et al. Structural and (patho) physiological diversity of PAF. *Clin Rev Allergy* 1994;12:329-59.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-147.
- Beutler B. TNF, immunity and infammatory disease: Lessons of the past decade. *J Investmed* 1995;43:227-35.
- Kunkel SL, et al. Chemokines and their role in human disease. *Agents Actions* 1995;46(Suppl): 11
- Schlag G, Redc H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-10.

24. Paterson RL, Webster NR. Sepsis and the SIRS. *JR Coll Surg Edin* 2000;45:178-82.
25. Vander Poll T, Van Deventer SJH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Inf Dis Clin North Am* 1999;13:413-26.
26. Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a name? *World J Surg* 1996;20:386-91.
27. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1997;100:2417.
28. Ward PA, et al. Oxygen radicals, inflammation and tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1998;5:403.
29. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: Current status. *Brj Anaesth* 1996;77:110-7.
30. de Boer OJ, van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerosis, inflammation and infection. *J Pathol* 2000;190:237-43.
31. Reemst PHM, van Goor H, Goris JAR. SIRS, MODS and tertiary peritonitis. *Eur J Surg* 1996;576:47-9.
32. Pollock AV. What points in infection cured but inflammation peritonitis? *Aur J surg* 1996;576:13-5.
33. American Collage of Chest Physicians/Society of critical care medicine concensus conference. Definition for sepsis and organ failure end guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864.
34. Siegel JH, et al. Physiologic and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979;86:163.
35. Christou NV. Host Defense Mechanisms of Surgical Patients. Friend or Foe? *Arch Surg* 1996;131:1136-40.
36. Kuzu MA, Tanık A, Kale Tİ, Aşlar KA, Köksoy C, Terzi C. Ischemia reperfusion as a systemic phenomenon impairs the anastomotic healing in left colon. *World J Surg* 2000;24:990-4.
37. Köksoy C, Kuzu MA, Kesenci M, Uydes-Doğan S, Aydemir-Köksoy A, Demirpençe E. Effects of intestinal ischemia-reperfusion on major conduit arteries. *Journal of Investigative Surgery* 2000;13:35-43.
38. Köksoy C, Kuzu MA, Ergün H, Zülfikaroğlu B. Intestinal ischemia-reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. *Ann Surg* 2000;231:105-11.
39. Kale T, Kuzu MA, Berkem H, Berkem R, Acar N. The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J. Trauma* 1998;44:171-4.
40. Wittmann DH. Intraabdominal infections. *Pathophysiology and Treatment*. Marcel Dekker Inc. 1991;33.
41. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996;224:10-8.
42. Maddaus MA, Ahrenholz D, Simmons RL. The biology of peritonitis and implications for treatment. *Surg Clin North Ann* 1998;68:431-3.
43. Holzheimer RG, Muhrer KH, L Allemann N, Schmidt T, Henneking K. Treatment and prophylaxis of infection 1991;19:447-51.
44. Schein M, Wittmann D, Holzheimer R, Condon RE. Hypothesis: Compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* 1996;119:694-700.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Mehmet Ayhan KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ANKARA