

Septik Şok ve Sitokin Mediyatörler

Uğur ORAL (*), Anış ARİBOĞAN (**)

SUMMARY

Septic Shock and Cytokine Mediators

Septic shock is the major cause of death in critical care patients with higher (40 %) mortality rate. This is a results of the coordinated release of cytokine mediators those directly injured of the host. These key mediators are tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1) and interferon-gama. Identification of tissue effects of the mediators and interruption of cellular and physiologic alterations were goal of the therapy of sepsis.

We try to explain the cytokine mediators and mechanisms of cellular, metabolic and physiologic alterations associated with septic shock in this issue.

Anahtar kelimeler: septic şok, TNF, IL-1, interferon-gama

Key words: Septic shock, tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1, (IL-1), interferon-gama

GİRİŞ

Septik şok, enfeksiyona verilen cevabın organ yetersizliği şeklinde ortaya çıktığı klinik tablodur ve yüksek mortalite riski (> % 40) nedeniyle yoğun bakım ünitelerinin önemli bir problemi olma özelliğini korumaktadır. Günümüzde septic şokta ortaya çıkan hücresel, fizyolojik ve metabolik değişiklikler araştırma konuları içerisinde ön sıraları almaktadır.

Yapılan çalışmalarda; septic şok fizyopatolojisinden özellikle Gram (-) bakterilere ait endotoksinlerin sorumlu olduğu ve salınan sitokin mediyatörlerin direkt ve indirekt olarak oluşturdukları doku hasarının organ yetersizliği tablosuna sebep olduğu anlaşılmıştır (1,2,3). Moleküler koloni teknolojisindeki yeni gelişmelerle de bu mediyatörler tek tek ortaya kon-

makta ve tedavi olanlarında septic mediyatörlerin inhibisyonu (antisitokin) düşüncesi ağırlık kazanmaktadır (4,5,6,7,8,9,10,11,12).

Bugün septic şok fizyopatolojisinden sorumlu tutulan başlıca mediyatörler sitokinler başlığı altında değerlendirilen tümör nekroz faktör (TNF), interleukin-1 ve interferon-gama'dır.

Bu derlememizde Gram (-) bakterilere bağlı olarak ortaya çıkan endotoksemide septic sitokin mediyatörlerin özelliklerini özetlemeye çalıştık.

Septik Şok ve Lipopolisakkaritler

Septik şok tablosunun değerlendirilmesinde endotoksinler ile bunların bağlandıkları proteinler ve hücresel reseptörler arasındaki ilişki çok önemlidir.

Bilindiği gibi septic şok kliniğini oluşturan bakteriyel yapıların başında "lipopolisakkarid"ler (LPS) gelmektedir (1,2,3). LPS'ler insan organizması için potent bir antijen kabul edilmekte ve vücutta interti-siyel pnömonitis (ARDS), akut tübüler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi ile karakterize bir klinik tabloya sebep olmaktadır (1,2).

Etki mekanizmaları ile ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda, Michalek ve ark. (13) C3H/HeJ farelerinde "stem-cell" hücrelerinin radyasyonla yok edilmesi halinde LPS'lere cevabın ortadan kalktığını saptamışlardır. Bu LPS'lerin organizma üzerine etkilerinin direkt olmadığı, indirekt olarak hemopoetik sistem üzerinden etkili oldukları düşüncesini doğrulamıştır.

LPS'lerin hipertrigliseridemi etkileri de saptanmıştır ki bu endotoksemide klinik tabloyu kompleks hale getiren önemli bir endikatördür (2). Bir diğer ilginç sonuçta LPS verilen tümürlü hayvanlarda tümör dokusunda hemorajik nekrozun gelişmesidir (3).

(*) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(**) Çukurova Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

Sonuçta hipertrigliseridemi ve tümör nekrozu bulgularından da yararlanılarak endotokseminde ortaya çıkan tablonun lipopolisakkaritlerin direkt etkisi olmadığı, bir sitokin olan Tümör Nekroz Faktörü bir diğer adıyla kaşektin tarafından organize edildiği düşünüldüğü kesinlik kazanmıştır (4,5,6).

TNF ve Diğer Septik Sitokin Mediyatörler

TNF, lipopolisakkaritlerin toksik etkilerinin başlaması ile birlikte mononükleer fagositler tarafından salgılanan bir sitokindir (14). Endotoksemik şok tablosunda TNF'in rolünün belirlenmesi ile ilgili çalışmalarda alınan sonuçlar şöyle özetlenebilir;

- 1) TNF toksik bir moleküldür. Endotokseminde etkisini doku yaralanması ve metabolik bozukluklarla ortaya koymaktadır. Bu sistemik etkiler:
 - akciğer yaralanması,
 - gastrointestinal sistem ve renal patolojiler,
 - metabolik asidoz,
 - plazma glukoz seviyesinde değişme (hiperglisemik ve hipoglisemik dalgalanma gibi), şeklinde sıralanabilir (4,5,6,7,17,18).
- 2) Lipopolisakkaritlerin letal etkisine duyarlı ajanlar sıklıkla TNF'in biosentezini artırıcı yönde etki yaparlar (Bacillus Calmette-Guerin, Corynebacterium Parvum gibi) ya da TNF'in toksik etkisine duyarlılığı artırır (Asetat veya D-galaktozamin kaskadı gibi) (15,16).
- 3) Anti-TNF ajanlar LPS'lerin letal etkisini ortadan kaldırmaktadır (8,10,19).
- 4) Septik şokta TNF düzeyi mortaliteyi belirlemektedir (6,18,20,21).
- 5) TNF'e karşı pasif immunizasyon LPS'ye karşı IL-1 ve IL-6 sentezini önlemektedir (8,19).

Bu bulgularla;

- LPS'lerin sitokin sentezini etkiledikleri,
- Tüm bu mediyatörlerin TNF sentezine bağlı olduğu,
- Yani TNF'in septik şokta primer mediyatör olduğu ve endotokseminde TNF düzeyinin daima IL-1, IL-6 ve interferon-gama'dan önce yükselme gösterdiği söylenebilir (14).

Yine endotoksemi ile ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde IL-1 antagonist infüzyonunun Gram (-) ve LPS'lere karşı koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur (11,12). Buna göre Gram (-) sepsiste TNF ve

IL-1 etkilerini kombine olarak ortaya koymaktadır demek doğru olacaktır (6,14). Ancak IL-1 septik şokun hipotansiyon ve hiperdinamik kardiyovasküler statüsünden sorumludur (6,14). Deneysel çalışmalarda hayvanı asla öldürmemektedir yani etkisi TNF'e göre daha az global kalmaktadır (6,22).

İnterferon-gama da birçok biyolojik deneyde TNF ile sinerjist etki göstermekte ve letal etkisi TNF'e benzemektedir (23). İnterferon-gama'nın Gram (-) sepsiste TNF sensibilitésini artırdığı da belirlenmiştir (14,23,24).

TNF'in Doku Hasarı Oluşturma Mekanizması

Bu konunun odak noktası cDNA moleküllerinin kolonizasyonu ve iki TNF reseptörünün genetik kodlamasıdır.

TNF'e ait 2 reseptör saptanmıştır. Bunların her ikisi de "glukosilat" polipeptid zincirlerden oluşmakta, ekstrasellüler bağlama ve sitoplazmik uyarı sistemlerini içermektedir (25,26,27,28,29). Reseptörlerin aminoasit dizilişleri de benzerlik göstermektedir. Ancak bu reseptörlerin ağırlıkları farklıdır;

I. Reseptör; 55 kilo dalton ağırlığındadır.

Epitel hücre orijinlidir. Sitolizis ve sitotoksiteden sorumludur.

II. Reseptör; 75 kilo dalton ağırlığındadır.

Lenfoid orijinlidir. Sitotoksik etkinin mediyatörüdür.

Bu reseptörlerin bağladıkları TNF substratları da ikiye ayrılmakta ve;

1. TNF- α ; kaşektin

2. TNF- β ; lenfotoksin; olarak isimlendirilmektedir.

Bu faktörlerin her ikisi de trimer moleküler yapıdadır. Bir molekül, 3 reseptör monomerine bağlanma yetisine sahiptir ve bunları birlikte tutar. Her iki TNF'de 55 ve 75 kilo daltonluk reseptörlere miks olarak bağlanabilirler (25,26,29).

TNF'ler reseptörlere bağlanarak sitoplazma kinazları aktive ederler. Örneğin endotel hücresinde G-proteinlerin TNF'e cevap verdiği belirlenmiştir (29,30). Sitolitik etki özellikle 55 kilo daltonluk reseptörlerin aktivasyonunun sonucudur (28).

TNF'in reseptörlere bağlandıktan sonra bir diğer

önemli etkisi biyolojik uyarıların oluşturulmasıdır. Bu diğer genleri aktive etmesi demektir. Söz konusu olan en önemli gen "NF-kB"dir⁽³¹⁾. Bu etki NF-kB'nin sitoplazmik inhibitörlerinin (örn. IκB) modifikasyonu ile ortaya konmuştur. NF-kB:

- 1) TNF geninin transkripsiyonunu ile TNF'in kendi kendini sentezlemesini sağlar⁽²⁷⁾.
- 2) Bir kinaz kaskadını indükler. Bu mekanizma henüz tam anlamıyla açıklık kazanmamıştır.
- 3) İlginç olarak NF-kB aktivasyonu oksidatif strese de ortaya çıkmaktadır. Ancak duyarlı oksidanlar da henüz belirlenmemiştir. Ancak antioksidan N-asetil-sistein'in TNF aktivitesini de sınırladığı saptanmıştır⁽²⁶⁾. Ashında birçok protein TNF'in sitolitik aktivitesini sınırlamaktadır⁽²⁶⁾. Bunlar özellikle;
 - Süperoksit dismutaz
 - Plazminojen aktivatör inhibitör-2 olarak sıralanabilir^(32,33).

Süperoksit dismutaz; hücreyi oksidatif hasardan korur. Plazminojen aktivatör inhibitör-2; proteolizi önler. Tüm bu bulgular bizi TNF'in aktivitesinin çok yönlü olduğu sonucuna götürmektedir.

TNF Reseptör Ailesi ve Yeni Sitokinlerin Ortaya Konması

TNF reseptörüne ait cDNA molekül kolonilerinin ortaya konmasından sonra benzeri yapısal özellikte birçok yeni protein belirlenmiştir^(25,34,36,37).

CD40: Fonksiyonu tam olarak açıklanmamış bir membran antijenidir. CD40 bağları ve cDNA kolonisi belirlenmiştir. Bağladığı faktöre CD40L veya TNF-gama denilmektedir. Bu molekülün % 28 protein yapısı TNF-α ile aynıdır. Fakat TNF-β'dan da çok farklı değildir. Ancak bilinen TNF reseptörlerine bağlanmaz, yani TNF-α ve TNF-β değildir. Ayrıca TNF'de tanımlanan biyolojik uyarıları da oluşturmaz. Şok, inflamasyon ve kaşeksideki rolü araştırılmaktadır⁽³⁴⁾.

Nerve Growth Factor (NGF): Dimerik yapıda TNF benzeri bir proteindir. Biyolojik uyarıya hücre yüzey reseptör agregasyonu ile cevap oluşturmaktadır. Etkisi henüz tartışmalıdır⁽²⁵⁾.

Fas Antijeni: TNF reseptörünün tanımlanması ile ortaya konmuş bir proteindir. "Monoclonal anti-

body" çalışmaları sırasında belirlenebilmiştir. Yeteneği "apoptosis" ile hedef hücre ölümüdür. Özellikle sistein-zengin ekstrasellüler bölgesi ile 55 dalton'luk TNF reseptörüne çok benzemektedir. Ancak TNF-α ve TNF-β bağlamamaktadır. Bağladığı protein henüz bilinmemektedir^(35,36).

Lenfoproliferasyon (Lpr): Son olarak farede fas mutasyonu ile ortaya konmuştur. Lenfadenopati ve lupus benzeri etki oluşturmaktadır⁽³⁷⁾.

Bir önemli nokta da endotoksine gösterilen reaksiyonun yalnız hemopoetik kaynaklı olmadığıdır. Ekstrapoetik sistemlerde de TNF ve diğer sitokin reaksiyonları oluşmaktadır. Buna örnek olarak IL-1 ve IL-6 reseptörlerine keratositler, mikroglialar, astrositler ve endotel hücrelerde rastlanması gösterilebilir^(38,39,40). TNF'in doku dağılımı da kloramfenikol asetil transferaz ile belirlenmektedir. Bu bir bakteri enzimidir, sitosol içinde de yer alır ve TNF sentezine sebep olur. LPS enjeksiyonundan sonra farelerde kloramfenikol asetil transferaz enzim aktivitesindeki artış karaciğer Kupffer hücrelerinde, böbrekler, dalak, akciğer, uterus, pankreas ve kalpte in vivo olarak belirlenmiştir. İn vitro olarak da bu organlarda TNF seviyesi organ izolasyonu ile tek tek saptanmıştır⁽⁴¹⁾.

Septik Şokta Sitokinelere Yönelik Tedavi Prensipleri

Son olarak septik şokta, özelliklerini ve etki mekanizmalarını aktarmaya çalıştığımız sitokinlerin kontrol altına alınmasında düzenlenecek tedavi planının özelliklerinden söz etmekte yarar görmekteyiz.

1) TNF Sentezinin Regülasyonu

TNF uyarılması ve diğer sitokinlerin salınması. LPS'ler ile kontakla başlar. Bu aşamada glukokortikosteroidlerin etkili olduğu bildirilmektedir. Bu ajanların etki mekanizmasında LPS sinyallerinin etkisini azalttığı muhtemelen de LPS reseptörü gibi davrandığı düşünülmektedir^(42,43).

2) TNF Sentezinin İnhibisyonu

Bu amaçla fosfodiesteraz inhibitörleri ve siklik Adenozin 3'-5' Monofosfat analogları önerilmektedir. Genelde hücre içi c-AMP düzeyini artıran tüm ajanların TNF sentezini engellediği saptanmıştır. Ancak

hepsini TNF sentezini inhibe edici etkisi farklıdır. Örneğin pentoksifiline TNF geninin transkripsiyonunda down-regülatördür (43,44).

Genelde kortikosteroid+fosfodiesteraz inhibitörlerinin kombine kullanılması ile toksik etkideki azalmanın daha belirgin olduğu bildirilmektedir (43).

3) Salınan Sitokinlerin Etkisiz Hale Getirilmesi

Sitokinlerin inaktive edilmesinde;

a. TNF, IL-1 ve diğer sitokinler için monoklonal veya poliklonal antbodylerin uygulanması (8,10,11,12,19).

b. IL-1 doğal inhibitörlerinin etkinleşmesi: Bunlar LPS'li tedavi edilmiş hayvanları serumunda saptanmış ve IL-1 α ve IL-1 β adı verilmiştir. Bu maddelerin IL-1 ile aynı reseptörü kullandıkları ve agonist etkiye izin vermedikleri belirlenmiştir (12,22,45,46).

c. TNF reseptörün ekstrasellüler bölgesinin IgG ağır zinciri ile birleşmesi halinde bivalent TNF bağları olduğu ve sitokin aktivitesinin nötralize olduğu saptanmıştır (20,47,48). TNF reseptörünün bu solubl versiyonu; TNF için yüksek affinite gösterir, non-antijeniktir, in vivo koşullarda son derece stabildir. Aynı şimerik reseptör düşüncesi IL-1 ve interferon-gama için de geçerlidir (49,50).

SONUÇ

Bugün yoğun bakım ünitelerinin korkulu rüyası olan septik şok tablosunda hedef, hücresel düzeydeki değişikliklerin saptanması ve kontrol altına alınabilmesidir. Bu amaçla çeşitli tedavi planları önerilse de üzerinde önemle durulan konu primer tetikleyici olan sitokin mediyatörlerin inhibisyonunun sağlanmasıdır.

Belki de ideal uygulama insanda geçici olarak LPS duyarsızlığını sağlayan bir gen kodlaması ile sitokin mediyatörler üzerinden gerçekleştirdiği indirekt do-ku hasarının ortadan kaldırılmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Glauser MP, Zannetti G, Baumgartner JD, et al: Septic Shock: Pathogenesis. *Lancet* 338:732, 1991.
2. Rietschel ET, Schade U, Jensen M, et al: Bacterial endotoxin: Chemical structure, biologic activity and role in septicemia. *Scan J Infect Dis* 159:195, 1982.
3. Kawakami M, Cerami A: Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med* 154:631, 1981.
4. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al: Shock and tissue

- injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 234:470, 1986.
5. Beutler B, Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316:279, 1987.
6. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 161:79, 1990.
7. Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ: Participation of tumor necrosis factor in the mediation of Gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1:1925, 1988.
8. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al: Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1B and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. *J Exp Med* 170:1627, 1989.
9. Baumgartner JD, Glauser MP, McCutcheon LA, et al: Prevention of Gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 13:59, 1985.
10. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al: Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia. *Nature* 330:662, 1987.
11. Hannum JH, Wilcox CW, Arend WP, et al: Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. *Nature* 343:336, 1990.
12. Dinarello CA, Thompson RC: Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 12:404, 1991.
13. Michalek SM, Moore RN, McGhee JR, et al: The primary role of lymphocytic cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 141:55, 1980.
14. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al: Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75:40, 1990.
15. Kindler V, Sappino A-P, Grau GE, et al: The inducing role of the tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 56:731, 1989.
16. Lehmann V, Freudenberg MA, Galanos C: Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and d-galactosamine-treated mice. *J Exp Med* 165:657, 1987.
17. Van der Poll T, Buller HR, Ten Cate HT, et al: Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 322:1622, 1990.
18. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481, 1988.
19. Beutler B, Milsark IW, Cerami A: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effects of endotoxin. *Science* 229:869, 1985.
20. Engelmann H, Aderka D, Rubenstein M, et al: A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *J Biol Chem* 264:11974, 1989.
21. Waage A, Halstensen A, Espevik T: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 8529:355, 1987.
22. Lian Z, Grimshaw RS, Rosenstreich DL: Identification of a specific interleukin-1 inhibitor in the urine of febrile patients. *J Exp Med* 159:1125, 1984.
23. Broxmeyer HE, Williams DE, Lu L, et al: The suppressive influences of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia: Synergism of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *J Immunol* 136:4487, 1986.
24. Agah R, Malloy B, Sherrad A, et al: Successful therapy of natural killer-resistant pulmonary metastases by the synergism of gamma interferon with tumor necrosis factor and interleukin-2 in mice. *Cancer Res* 48:2245, 1988.
25. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al: Human tumor necrosis factor: Precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 312:724, 1984.
26. Eck MJ, Sprang SR: The structure of tumor necrosis factor- α at 2.6 Å resolution: Implications for receptor binding. *J Biol Chem* 264:17595, 1989.
27. Ohno I, Tanno Y, Yamauchi K, et al: Gene expression and production of tumor necrosis factor by a rat basophilic leukemia cell line (RBL-2H3) with IgE receptor triggering. *Immunology* 70:88, 1990.
28. Lantz M, Gullberg U, Nilsson E, et al: Characterization in

- vitro of a human tumor necrosis factor binding protein. A soluble form of a tumor necrosis factor receptor. *J Clin Invest* 86:1396, 1990.
29. Beutler B, Milsark IW, Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor: Production, distribution and metabolic fate in vivo. *J Immunol* 135:3972, 1985.
30. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, et al: Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med* 169:1977, 1989.
31. Jebson S, Herlevsen P, Knudsen P, et al: Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 20:918, 1993.
32. Wong GHW, Elwell JH, Oberley LW, et al: Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Cell* 58:923, 1989.
33. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subject. *N Engl J Med* 320:1165, 1989.
34. Tsujimoto M, Feinman R, Vilcek J: Differential effects of type I IFN and IFN-gamma on the binding of tumor necrosis factor to receptors in two human cell lines. *J Immunol* 137:2272, 1986.
35. Yonchara S, Ishii A, Yonchara M: A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-down-regulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 169:1747, 1989.
36. Itoh N, Yonchara S, Ishii A, et al: The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 66:233, 1991.
37. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Itoh N, et al: The cDNA structure, expression and chromosomal assignment of the mouse Fas antigen. *J Immunol* 148:1274, 1992.
38. Kupper TS, Ballard DW, Chua AO, et al: Human keratinocytes contain mRNA indistinguishable from monocyte interleukin 1alpha and beta mRNA. *J Exp Med* 164:2095, 1986.

39. Chung JY, Benveniste EN: Tumor necrosis factor -alpha production by astrocytes: Induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta. *J Immunol* 144:2999, 1990.
40. Barker JNWN, Sarma V, Milra RS, et al: Marked synergism between tumor necrosis factor -alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 85:605, 1990.
41. Giroir BP, Johnson JH, Brown T, et al: The tissue distribution of TNF biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 90:693, 1992.
42. Bone RC, Fisher CW, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653, 1987.
43. Han J, Thompson P, Beutler B: Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/TNF synthesis at separate points in the signalling pathway. *J Exp Med* 172:391, 1990.
44. Giroir BP, Beutler B: Effect of amrinone on tumor necrosis factor production in endotoxic shock. *Circ Shock* 36:200, 1992.
45. Arend WP, Joslin FG, Thompson RC, et al: An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties. *J Immunol* 143:1851, 1989.
46. Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, et al: Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 343:341, 1990.
47. Peppel K, Crawford D, Beutler B: A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF antagonist activity. *J Exp Med* 174:1483, 1991.
48. Lutz M, Gullberg U, Nilsson E, et al: Characterisation in vitro of a human tumor necrosis factor binding protein. A soluble form of tumor necrosis factor receptor. *J Clin Invest* 86:1396, 1990.
49. Novick D, Engelmann H, Wallach D: Soluble cytokine receptors are present in normal human urine. *J Exp Med* 170:1409, 1989.
50. Ohlsson K, Björk P, Bergenfelz M, et al: Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 348:550, 1990.

Alındığı tarih: 8 Nisan 1994

Rejyonel Anestezi Derneği

II. Ulusal Rejyonel Anestezi Kongresi

7-9 Nisan 1995

Polat Renaissance Hotel
İstanbul

Bilimsel Sekreterlik
Prof. Dr. Serdar Erdine
Tel: (0-212) 531 31 47 - 635 01 35
Faks: (0-212) 631 05 41 - 533 20 83

Organizasyon Sekreterliği
Dilan Tur - Congress International Ltd.
Tel: (0-212) 280 14 75-76
Faks: (0-212) 280 14 77