



Sepsis Patofizyolojisi

Kaya YORGANCI*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

Pathophysiology of Sepsis

Key Words: Sepsis, Pathophysiology, Intensive care.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Patofizyoloji, Yoğun bakım.

Sepsis ve septik şok, cerrahi ve dahiliye yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde en sık görülen ölüm nedenidir^[1,2]. İnfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı azaltarak sepsisi tedavi etmek amacıyla birçok antiinflamatuvar ilaç denenmiştir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin hemen tümü başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başarısızlığın önemli nedenlerinden biri sepsise olan konakçı yanıtının fizyopatolojik ve genetik temellerinin tam olarak bilinmemesidir. Gelecekte sepsise bağlı ölümlerin azaltılması, sepsise neden olan etkenin öncelikle ortadan kaldırılması yanında patofizyolojinin iyi anlaşılması ve bu sürece etkili ilaçların geliştirilmesiyle mümkün olacaktır.

Sepsis, var olan enfeksiyona karşı konakçının aşırı ve düzensiz yanıtı olarak tanımlanabilir. Klinik bulguların ortaya çıkışı genellikle

sinsidir. Ateş, bilinç bulanıklığı, geçici hipotansiyon, idrar miktarında azalma veya nedeni açıklanamayan trombositopeni şeklinde ortaya çıkabilir. Eğer gerekli önlemler alınmaz veya tedavi edilmezse solunum ve böbrek yetmezliği, koagülasyon bozuklukları ve tedaviye yanıtız hipotansiyon gelişebilir. Sepsise neden olan enfeksiyonlar genellikle pnömöni, intraabdominal nedenler, üriner sistem enfeksiyonu ve bakteremidir. Olguların yaklaşık yarısında mikrobiyolojik etken ayırt edilir ve %60 olguda gram-negatif bakteriler sorumludur. Geri kalan %40 olguda ise gram-pozitifler etkilidir^[1,2].

SEPTİK SÜRECİ BAŞLATAN MİKROBİYOLOJİK ETKENLER

Septik süreci başlatan mikrobiyolojik etkenlerin bilinmesi, sepsis fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması yanında olası tedavi yöntem-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Kaya YORGANCI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-ANKARA
e-mail: yorganci@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 19.06.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 26.06.2004

lerinin geliştirilmesinde de önemlidir. Vücutun doğal (innat) immünitesi tarafından algılanan ve tanınan bakteri ürünlerine, patojen-bağımlı moleküler yapılar [Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)] denir^[3]. Patojen-bağımlı moleküler yapılar içerisinde en önemlisi kuşkusuz lipopolisakkarid (LPS)'dir.

Gram-negatif bakteri hücre duvarında var olan LPS (endotoksin olarak da bilinir) septik sürecin başlamasında ve ilerlemesinde etkin rol oynar. LPS üç farklı yapıdan oluşur^[4]. O-polisakkarid zinciri molekülün dış yüzeyinde bulunur ve her bakteri türü için spesifik özellikler taşır. O-polisakkarid tek başına inflamatuvar bir reaksiyon oluşturamaz. Ancak koruyucu özelliklere sahip immünglobulin (Ig) M sentezine neden olur. LPS'nin orta kısmında hegzoz ve heptoz şekerler vardır. Son olarak lipid A kısmı LPS'nin etkilerini oluşturan üçüncü yapısıdır. Lipid A kısmı LPS'nin bakteri duvarına yapışmasında da önemli bir rol oynar.

Gram-pozitif bakterilerde endotoksin yoktur, ancak hücre duvarında peptidoglikan ve lipoteikoik asit içerir. Bu iki moleküler yapı hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanma yeteneğindedir ve inflamasyonu arttırıcı (proinflamatuvar) özellik gösterir^[5]. Ancak LPS'ye göre etkinlikleri çok daha azdır. Peptidoglikan ve lipoteikoik asidin sepsis fizyopatolojisindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Deneysel araştırma modellerinde dolaşımda tespit edilebilmelerine karşın, klinik çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir^[6]. Ancak bazı gram-pozitif bakteri ekzotoksinlerinin septik şoka neden oldukları bilinmektedir. En iyi bilinen örnekleri toksik şok sendromuna neden olan *Staphylococcus aureus*'ün ekzotoksini toksik şok sendromu toksin-1 (TSST-1) ve *Streptococcus pyogenes*'in pirojenik ekzotoksini. Bu ekzotoksinler herhangi bir ön uyarı olmadan ortaya çıkar ve yüksek mortaliteye neden olur. Toksik şok sendromları septik şokun en akut ve ağır klinik tablolarıdır.

İlginç bir nokta da gram-pozitif bakterilerin süperantijenik toksinlerinin LPS'ye olan aşırı duyarlılığı arttırmasıdır. Stafilokoksik bir toksin olan TSST-1'in, tavşanlarda LPS aşırı duyarlılığını yaklaşık 50.000 kat arttırdığı gösterilmiştir^[6]. Öte yandan, LPS'nin TSST-1 ile eş zamanlı enjeksiyonu, her birinin tek başına

enjeksiyonundan daha fazla oranda tümör nekroz faktörü (TNF) salınımına neden olmaktadır. Bu nedenle herhangi bir hastada var olan infeksiyon gram-pozitif bakteriler nedeniyle ortaya çıkmış olsa dahi LPS'lerin olası etkileri gözardı edilmemelidir.

Deneysel araştırmalarda diğer bazı bakteri ürünlerinin de proinflamatuvar etki göstererek şok benzeri tablo oluşturabildikleri gösterilmiştir. Flagellin ve curli gibi hücre duvar ürünleri bunlara örnek olarak verilebilir^[7,8].

KONAKÇININ MİKROBİYOLOJİK ETKENLERİ TANIMASI

LPS'nin septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir^[9]. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımda da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar^[10]. Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikorların septik şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir^[11].

CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılmış olsa da mCD14'ün hücre içine bir uzanımı yoktur. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak mümkün olmamıştır. Bu belirsizlik "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile ortadan kalkmıştır^[12,13]. Kısa zamanda birçok TLR bulunmuştur. Bakteriyel ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır. TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanıır^[14]. Tek bir TLR, tek bir mikrobiyolojik yapıya değil birden çok hatta farklı türdeki mikroorganizmalara karşı da reseptör görevini görür. TLR'lerdeki bu çeşitlilik aslında belli bir infeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir.

Sinyallerin Amplifikasyonu

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücrel immüniteyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer

hücreler klasik proinflatuvar sitokinleri olarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] kilit rol oynar (Tablo 1).

TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı septik şok tablosunun oluşmasında son derece etkilidir. LPS ortaya çıkmasından 30 ile 90 dakika içerisinde salınır ve ikinci sıra sitokinlerin, lipid mediatörlerin ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımına neden olur. Anti-TNF veya anti-IL-1 ajanların kullanımının sepsiste mortaliteyi önleyememesinin belki de en önemli nedeni bu konuda klinik çalışmaların yapılamamasıdır. Genellikle hastalar septik sürecin ileri safhalarında gelmektedir ve erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı herhangi bir yarar sağlamamaktadır. "High Mobility Group B1 (HMGB1)", makrofajlarda üretilen sitokin benzeri bir yapıdır ve TNF ve IL-1'e göre sepsisin daha geç evrelerinde ortaya çıkar. Bu yapının bloke edilmesi ile septik şoklu deneklerde mortalitede azalma gösterilebilmiştir^[15].

KOAGÜLASYON KASKADI

Son yıllarda sepsis fizyopatolojisinin aydınlatılmasında en önemli gelişme koagülasyon kaskadının sepsis sürecindeki öneminin anlaşılmasıdır. Sepsiste sitokinler koagülasyonu tetikleyici bir etki gösterir. Bu tür hastalarda koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır ve hastaların %30-50'sinde dissemine intravasküler koagülasyon gibi ileri dönem koagülasyon bozuklukları görülür^[16]. Koagülasyon yolları ve mononükleer ve endotel hücrelerindeki doku

faktörü, LPS ve diğer mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir. Doku faktörü daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder ve protrombin trombine ve nihayetinde fibrinogen fibrin oluşumuna neden olur. Eş zamanlı olarak normal fibrinolitik mekanizmalarda da bir yetmezlik söz konusudur. Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)'in artmasıdır. Bahsedilen olaylar sonucunda fibrin yapımında net bir artış ve yıkımında da bir azalma söz konusudur. Böylece küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur. Yetersiz doku perfüzyonu ve organ yetmezliği gelişir.

Özellikle IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinler güçlü bir şekilde koagülasyonu tetikler. IL-10 monositlerden doku faktörü salınımını inhibe ederek koagülasyonu düzenler. Sepsiste koagülasyonu tetikleyici diğer etkenler antitrombin, protein C ve doku faktörü gibi doğal olarak vücutta var olan antikoagülanların azalmasıdır. Bu doğal antikoagülanlar pıhtılaşmayı baskılamaları yanında antiinflamatuvar özellikleri ile de dikkati çeker.

Bahsedilen doğal antikoagülanlar içinde protein C önemlidir. Endotel membran glikoproteini olan trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olur. Aktive protein C (APC) oluştuktan sonra protein S'ye bağlanmadan önce endotel protein C reseptörü (EPCR)'nden ayrılır. Böylece faktör Va ve VIIa inaktive, koagülasyon kaskadı bloke olur. Yakın zamanda APC'nin EPCR'yi koreseptör olarak kullandığı bulunmuştur^[6]. Sep-

Tablo 1. Sepsis fizyopatolojisinde etkili makrofaj kaynaklı ürünler.

Mediatörler	Temel etkileri
Sitokinler; IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF, MIF, HMGB, IL-10	Nötrofil, lenfositler ve vasküler endotelin aktivasyonu; hücrel adezyon moleküllerinin aktivasyonu, prostaglandinlerin indüksiyonu, nitrik oksit sentaz ve akut faz proteinlerinin aktivasyonu, ateş (IL-10 bu etkilerin hepsini engelleyici bir etkiye sahiptir)
Kemokinler; IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3	Özellikle nötrofillerin harekete geçirilmesi ve aktivasyonu, makrofajların aktivasyonu
Lipid mediatörler; PAF, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan, doku faktörleri	Vasküler endotelin aktivasyonu, vasküler tonusun düzenlenmesi, ekstresek koagülasyon kaskadının aktivasyonu
Oksijen radikalleri; süperoksit ve hidroksil radikaller, nitrik oksit	Antimikrobiyal etkiler, vasküler tonusun düzenlenmesi

MIF: Migration inhibitory factor, HMGB: High mobility group B, MIP: Macrophage inflammatory protein, MCP: Macrophage chemotactic protein, IL: Interlökin, TNF: Tümör nekroz faktörü, PAF: Platelet aktive edici faktör.

tik hastalarda APC düzeyleri düşüktür ve endotel kaynaklı trombomodulin ve EPCR düzeyleri de düşmüştür^[17]. Bu nedenle APC replasmanının sepsis tedavisinde etkili olabileceği düşünülebilir.

KARŞI İNFLAMATUVAR YANIT

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. Kontrinflamatuvar sitokinlere örnek olarak solubl TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri verilebilir. IL-10 antiinflamatuvar sitokinlerin prototipidir. Bu yanıtlara ek olarak metabolik aktivitede belirgin bir artış (kortizol üretiminde artma, katekolamin salınımında artma), akut faz proteinlerinin indüksiyonu, endotel aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, prostanooidler ve trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelir.

Septik hastalarda bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apoptozisidir. İlginç olarak lenfosit apoptozisinde benzer artış yoğun bakımdaki septik olmayan hastalarda da görülür^[18]. Septik hastalar genellikle lenfopeniktir. Ek olarak bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında da azalma görülür^[19]. Septik hastaların önemli bir kısmında görülen T-hücre yanıtında azalma ve anergi, ilk başta ortaya çıkan proinflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı yanıtıdır. Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetmezliğinin gelişimine de neden olabilir.

Değişik araştırmacılar, ortaya çıkan immünpresyonun önlenmesinin sepsis tedavisinde bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Deney hayvanlarında çekal ligasyon ve delme sonrası ortaya çıkan sepsiste lenfosit apoptozisinin önlenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[20]. İnterferon gama tedavisinin kullanıldığı ufak bir çalışmada ise septik hastalarda nispeten daha iyi bir sağkalım elde edilmiştir^[21].

GENETİK YATKINLIĞIN SEPSİS FİZYOPATOLOJİSİNDEKİ YERİ

Son yıllarda genetik çalışmaların tüm tıp alanına girmesi ile sepsiste de genetik yatkınlık ve vektörler kullanılarak gen tedavisi çalışmaları gündeme gelmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada, TLR-4'teki mutasyonların

gram-negatif sepsise duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir^[22]. Sepsis fizyopatolojisinin genetik özellikleri ile ilgili yapılacak çalışmalar muhtemelen fizyopatolojinin daha iyi aydınlatılmasında oldukça yardımcı olacaktır.

ORGAN YETMEZLİĞİ GELİŞİMİ

Sepsisteki bir hasta büyük olasılıkla çoklu organ yetmezliği ile kaybedilir. Hastada tipik olarak önce tek organ yetmezliği gelişir. Daha sonra sepsis nedeni ortadan kaldırılmazsa çoklu organ yetmezliği gelişir. Hastaların yoğun bakıma ilk geldiklerindeki organ disfonksiyonlarının şiddeti ve yoğun bakımdaki izleminde organ yetmezliği sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır. Eğer dört veya beş organ yetmezliği varsa, yapılan tedavinin türüne ve yoğunluğuna bakılmaksızın mortalite %90'ın üzerindedir.

Organ yetmezliğinin patogenezinde birçok faktör etkilidir ve tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon, doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun daha da bozulması ve platelet aktive edici faktör (PAF), histaminler ve prostanooidler gibi vazoaaktif ajanların mikrovasküler homeostazisi bozması temel etkenler olarak görülebilir. Özellikle nötrofillerden salınan lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri dokuyu doğrudan hasara uğratar. Değişik etkilerle tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi nitrik oksit yapımını aşırı derecede artırır. Aşırı nitrik oksit salınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olur^[23].

Sepsiste ortaya çıkan oksijen açığı ile sağkalım doğrudan ilişkilidir. Dokuya oksijen sunumunu arttıran her türlü girişim sağkalımı da olumlu yönde etkiler. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilir. Bu aşamada artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiştir.

SONUÇ

İnfeksiyon varlığında birçok etken konakçı inflamatuvar hücrelerini uyarır. Bakteriyel endotoksin konakçıda inflamatuvar süreci tetikleyen en tipik ve üzerinde en fazla çalışılmış yapıdır. Konakçıda uyarılan makrofaj ve nötrofiller inflamatuvar sitokinler salar. Bu durum daha fazla inflamatuvar uyarıya ve ek medi-

atörlerin salınımına neden olur. Bu süreç içerisinde nitrik oksidin aşırı salınımı vasküler tonus kaybına ve kalp kontraktilitesinde azalmaya neden olur.

Gelecekte sepsis fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi ile etkin tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
3. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Introduction: The role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin Immunol* 1998;10:349-50.
4. el-Salmalouti VT, Hamann L, Flad HD, et al. The biology of endotoxin. *Method Mol Biol* 2000; 145:287-309.
5. Wang JE, Jorgensen PF, Almlöf M, et al. Peptidoglycan and lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* induce tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 (IL-6), and IL-10 production in both T cells and monocytes in a human whole blood model. *Infect Immun* 2000;68:3965-70.
6. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
7. Eaves-Pyles T, Murthy K, Liaudet L, et al. Flagellin, a novel mediator of *Salmonella*-induced epithelial activation and systemic inflammation: I kappa B alpha degradation, induction of nitric oxide synthase, induction of proinflammatory mediators, and cardiovascular dysfunction. *J Immunol* 2001;166: 1248-60.
8. Herwald H, Morgelin M, Olsen A, et al. Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces—a clue to serious complications in infectious diseases. *Nat Med* 1998;4:298-302.
9. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-3.
10. Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
11. Leturcq DJ, Moriarty AM, Talbott G, et al. Antibodies against CD14 protect primates from endotoxin-induced shock. *J Clin Invest* 1996;98:1533-8.
12. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000;406:782-7.
13. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: A central element in innate immune responses. *Infect Immun* 2002;70:1033-41.
14. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11:443-51.
15. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-51.
16. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
17. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408-16.
18. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
19. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166: 6952-63.
20. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 14541-6.
21. Docke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
22. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002;162:1028-32.
23. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.