

# Sepsis Fizyopatolojisi ve Alternatif Tedaviler

## Sepsis Fizyopatolojisi

Onur URAL\*

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Sepsis durgun bir suya atılan taş parçasıdır. Taşın büyüklüğü, şekli, suya giriş yeri, suya giriş hızı ve suyun durumu sepsiste klinik tablonun gelişmesini etkiler. Durgun suya (makroorganizmaya) atılan taş, infeksiyon etkenidir. Durgun suda ilk yayılan dalga mikroorganizmanın hücre duvarı bölümlerini ve salgıladığı toksinleri ifade eder. Diğer dalgalar, proinflamatuar ve antiinflamatuar yanıt savaşını, bakteremiye, sepsisi, septik şoku, refrakter septik şoku ve multiorgan yetmezliğini ifade eder. Sonuçta dalgaların bir kısmı kıyıya ulaşırken (iyileşme), bir kısmı da uzaklara doğru ilerler (komplikasyon ve ölüm).

Sepsis patogenezindeki hızlı gelişmeler sepsisle ilgili tanımlamaların yetersiz kalmasına neden olmuştur. Buna rağmen son yıllarda yapılan değişiklikler sonrası en sık kabul gören tanımlamalar şu şekildedir<sup>[1-6]</sup>:

**İnfeksiyon:** Patojen mikroorganizmaların kanda bulunması veya normalde steril olan do-

kulara invazyon sonucu gelişen inflamatuvar yanıttır. Bu tanım 1992 yılında gerçekleştirilen Konsensus Toplantısında (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee) yapılan tanımdır. Bazı eksiklikleri vardır. Örneğin; *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit göz önüne alındığında, kolonun steril olmaması, bakterinin invazyon yapmaması nedeniyle infeksiyon tanımına uymamaktadır<sup>[7]</sup>.

**Bakteremi:** Kanda canlı bakterinin bulunmasıdır. Bakteremi tanısı kan kültürü ile konur.

**SIRS (sistemik inflamatuvar cevap sendromu):** İnfeksiyona bağlı veya infeksiyon dışı bir nedenle (pankreatit, iskemi, travma doku hasarı, hemorajik şok, yanık gibi) ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıttır. Her infeksiyon SIRS'a neden olmaz. SIRS tablosunda da infeksiyon varlığı şart değildir. Eğer SIRS infeksiyon nedeniyle oluşmuşsa buna sepsis adını veriyoruz. SIRS tanımı 1992 toplantısına ben-

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA  
e-mail: onururaimail@yahoo.com

zer önerilerle 2001 Uluslar Arası Sepsis Tanımları Konferansında da kabul edilmiştir<sup>[6,7]</sup>. SIRS tanısı koyabilmek için aşağıdaki bulguların iki ya da daha fazlasının olması yeterlidir;

1. Vücut ısısının  $> 38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$  olması,
2. Kalp atım hızının  $> 90/\text{dakika}$  olması,
3. Solunum sayısının  $> 20/\text{dakika}$  veya  $\text{PaCO}_2$ 'nin  $< 32 \text{ mmHg}$  olması,
4. Lökosit sayısının  $> 12.000/\text{mm}^3$  veya  $< 4.000/\text{mm}^3$  olması veya periferik yaymada  $\%10$ 'dan fazla bant formunun bulunmasıdır.

SIRS tanısında klinik bulgularla beraber yukarıdaki bulgulara ek olarak, serumda interlekin (IL)-6, prokalsitonin veya C-reaktif protein (CRP) artışının bulunması eklenebilir. Ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur.

**Sepsis:** Organizmanın enfeksiyona karşı verdiği sistemik inflamatuvar yanıtıdır. Buradaki yanıt patojenlerin kendisi veya salgıladığı maddelere karşı makroorganizmanın verdiği sistemik inflamatuvar yanıtıdır<sup>[1,7]</sup>.

**Ağır sepsis:** Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon (mental durum değişiklikleri, oligüri, laktik asidoz) veya hipotansiyon (sistolik arter basıncı  $< 90 \text{ mmHg}$  veya  $40 \text{ mmHg}$  oranında azalma) bulgularının olmasıdır. Organ fonksiyon bozukluğu, Marshall tarafından geliştirilen tanımlar veya "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" skoru kullanılarak tanımlanabilir<sup>[8,9]</sup>.

**Septik şok:** Sepsiste yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyonla birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam etmesi durumudur. Hipotansiyon diğer hipotansiyon nedenleri olmadan gelişen, uygun volüm replasmanına rağmen sistolik arteriyel basıncın  $90 \text{ mmHg}$ 'dan düşük olması; ortalama arteriyel basıncın  $60 \text{ mmHg}$ 'dan düşük veya sistolik kan basıncının bilinen kan basıncından  $40 \text{ mmHg}$ 'dan fazla düşmüş olması halidir<sup>[8]</sup>.

**MODS (multiorgan sistem yetmezliği):** Bir hastada organ sistemlerinde homeostazisin müdahale olmaksızın sürdürülmesine imkan vermeyen bozuklukların bulunmasıdır. Sepsisin ileri dönemlerinde karşımıza çıkar ve mortalitesi çok yüksektir<sup>[1,6,9]</sup>.

## FİZYOPATOLOJİSİ

Enfeksiyon odağından, dolaşıma karışan mikroorganizma ya da ürünleri bakteremi oluşturur. Ancak bu maddelerin dolaşımında olması sepsisi tetiklemek için yeterli değildir. Önemli olan konağın immün cevabıdır. Bu cevap organizmadaki hedef hücrelerden endojen mediatör salınmasıyla oluşur. Normal şartlarda bu moleküller organizmayı koruyucu iken, sepsiste organizmaya zarar verir<sup>[1]</sup>.

Endotoksin gram-negatif bakterinin dış hücre duvarında lipopolisakkarid molekülünün lipid A fraksiyonu olup, gram-negatif sepsisin üzerinde en çalışılan ekzojen mediatörüdür. Konağın enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtı olan sepsis, endojen mediatörlerin neden olduğu bir dizi klinik, hematolojik, inflamatuvar ve metabolik kaskattan meydana gelir<sup>[10-13]</sup>. Bakteriyel yapılara karşı gelişen hücresel yanıt, normal şartlar altında enfeksiyona karşı savunma sağlar. Bu sırada salınan mediatörlerin biyolojik aktivitesi, özgül inhibitörlerin sıkı kontrolü altındadır. Sepsiste farklı mediatörlerin yapımında çok büyük değişiklikler olur. Hücresel reaksiyonların ileri derecede aktifleşmesine bağlı olarak denge bozulur. Bu nedenle sepsis patogenezi pro ve antiinflamatuvar dengesizlik sendromu olarak tanımlanmaktadır<sup>[14]</sup>.

Gram-negatif hücre duvarı bileşenlerinden endotoksinler, sepsisi tetikleyen moleküllerin başında gelir. Lipopolisakkarid (LPS) yapıdaki endotoksinin patogeneze rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Gram-negatif bakteri hücre duvarının en dışında bulunan LPS tabakası lipid-A, kor polisakkaridi ve O-antijeninden oluşmuştur. Doymuş yağ asitlerinden meydana gelen lipid-A, gram-negatif bakterilerde ateş, ishal, şok gibi bulgulara neden olan endotoksin aktivitesine sahip olan tabakadır<sup>[2,6,15]</sup>. Endotoksin molekülü hücre membranında kaldığı sürece biyolojik olarak inaktiftir, ancak hızlı hücre büyümesi veya hücre yıkımı sırasında ortaya çıkınca bir dizi olayı başlatır<sup>[3]</sup>. Polisakkarid yapı lipid-A'ya kovalent bağlanır<sup>[2]</sup>. Lipid-A, Enterobacteriaceae ailesinde yüksek miktarlarda bulunurken, Pseudomonaceae ailesinde daha az miktarlarda bulunur. Lipid-A, LPS'nin anahtar toksik parçasıdır. Pürifiye lipid-A, deneysel çalışmalarda hayvanlara enjekte edildiğinde letal şoka yol açmaktadır<sup>[16]</sup>.

Makrofaj ve nötrofillerden sitokin salınımı, kompleman kaskadının aktivasyonu, nötrofil ve endotel hücrelerde adeziv kapasitenin artması lipid-A ve LPS tarafından tetiklenen proinflamatuvar olaylardır. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere bağlı sepsiste proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonu, salınımı ve bunun sonucu olarak da ortaya çıkan klinik farklıdır. Bu gözlemler her patojene karşı verilen bağışık yanıtın, farklı molekül ve reseptörlerle gerçekleştiğini düşündürmektedir<sup>[17,18]</sup>. Gönüllülerde küçük miktarlarda endotoksin verilmesi; ateşe ve tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmuştur. LPS'nin biyolojik aktivitesi, bir glikoprotein olan LPS bağlayıcı protein (LBP) aracılığıyla gerçekleşir. LBP, başlıca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Bu proteini üretmeyen deney hayvanlarının, LPS'ye duyarlı olmadığı gösterilmiştir<sup>[14]</sup>.

LBP, LPS'yi monosit, makrofaj ve nötrofillerin yüzeyinde bulunan CD14 reseptörlerine transfer eder<sup>[1,14,18]</sup>. CD14, plazma membranının dış yüzünde bulunan bir proteindir (m-CD14)<sup>[14]</sup>. Çözünen formdaki CD14 (s-CD14), m-CD14 gibi LBP'ye bağlanarak LPS etkilerine aracılık eder. S-CD14 ile LPS kompleksi, epitelium hücresi gibi membranında m-CD14 olmayan hücreleri de uyabilir<sup>[14,17,18]</sup>. Endotel hücre membranı üzerinde m-CD14 bulunup bulunmadığı henüz bilinmemekle birlikte, LPS'nin endotel hücresi üzerindeki etkisini s-CD14 üzerinden yaptığı gösterilmiştir. S-CD14 kan akımına başlıca monositler tarafından salgılanır ve sepsis sırasında s-CD14 artarken, m-CD14 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir<sup>[14]</sup>. CD14 hücre dışı alanda bulunur ve bu nedenle transmembran sinyal iletici koreseptörü olmadan hücre aktivasyonu tetikleyemez. Son yıllardaki araştırmalar, "Toll Like Receptor (TLR)" 2-4'ün, CD14'ün koreseptörü olduğunu ortaya koymuştur<sup>[18]</sup>.

Reseptör bağlanmasını takiben ikinci-mesajcı yolların [nükleer faktör kappa beta (NF $\kappa$ B), protein kinaz C ve tirozin kinazlar] hızlı bir şekilde aktivasyonu ile çok sayıda genin aktivasyonu olmaktadır. LBP ile yakından ilişkili olan bir protein bakterisidal/permeabilite artırıcı protein, nötrofil sekonder granüllerinde depolanır. LPS salınımıyla nötrofil akti-

vasyonu olduğunda, bakterisidal/permeabilite artırıcı proteinin hem dışarı salınır hem de nötrofil hücre yüzeyinde eksprese olur. Bakterisidal/permeabilite artırıcı protein, LPS'ye LBP'den daha yüksek afinite ile bağlanır ve LPS'yi nötralize eder<sup>[2,13]</sup>.

Ateş ve inflamasyon, LPS'nin bir parçası olan lipid-A'ya karşı sitokinler tarafından oluşturulmaktadır. Bazı sitokinler [TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), çeşitli koloni stimüle eden faktörler gibi] konak makrofaj ve monosit hücrelerinin LPS ile temasından dakikalar, saatler içinde üretilir. IL-1, klasik olarak endojen pirojen olarak adlandırılır ve bazı hayvanlarda şoka neden olabilir<sup>[1]</sup>. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , çeşitli hücre tiplerini aktive ederek proinflamatuvar olaylara neden olur. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , inflamatuvar sepsis kaskadında beraber hareket eder ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin (IL-12, IL-18) ekspresyonunda artışa yol açar<sup>[17]</sup>. Bakteremi ve endotoksinemi modellerinde TNF konsantrasyonu 60-90. dakikalarda en yüksek değerine ulaşır, bunu 180. dakikada IL-1'in en yüksek değeri izler<sup>[1]</sup>. IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler düşük dozlarda konak savunmasına yardımcı olurken, yüksek konsantrasyonlarda (örneğin; konağın masif invazyonuna yanıt olarak) öldürücü olabilir<sup>[1,6]</sup>. Bilinen tüm sitokinler içerisinde gram-negatif sepsis patogenezinde en etkili mediatör TNF- $\alpha$  gibi görünmektedir. TNF- $\alpha$  salınımına LPS dışında stafilokokal ekzotoksinler, mikobakteriyel glikolipidler, maya hücre duvarındaki mannan da sebep olur<sup>[1]</sup>.

Proinflamatuvar rol üstlenen diğer sitokinler arasında, IL-8 ve makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler vardır. Bu kemokinler, endotel ve diğer hücrelerden salgılanır. IL-8; nötrofil için kemoatraktan, bu hücreleri aktive eder, degranülasyona ve doku hasarına neden olur<sup>[14]</sup>. IL-1 ve IL-6, endotel hücresi ve lökosit adezyonunu TNF- $\alpha$  indükler. Proteaz ve araşidonik asit metabolitlerinin salınımına neden olur ve pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Araşidonik asit metabolitleri (tromboksan A<sub>2</sub>, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi); ateş, taşikardi, takipne, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, laktik asidoz gibi SIRS'ın pek çok klinik belirtisi ve bulgularından sorumludur<sup>[12]</sup>.

IL-4, IL-10, IL-13 ve IFN- $\gamma$  çok yönlü fonksiyon görür. IFN- $\gamma$ , sitotoksik T lenfositleri aktive eder, TNF aktivitesini artırarak proinflamatuar görev de yapar. Her ne kadar IL-4, IL-10 ve IL-13, B lenfositlerin aktivatörü olsa da aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin süpresörü ve bu nedenle de etkin antiinflamatuar ajanlardır<sup>[14]</sup>.

Kompleman protein C5'ten oluşan ve bir anafilatoksin olan C5a'nın da proinflamatuar özellikleri vardır. C5a, nötrofillerin kemotaktik yanıtında artış, fagositik hücrelerden granüler enzim salınımı, nötrofillerde süperoksit anyon yapımı, vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve timosit apoptozunun indüksiyonunu sağlar. Sepsisli hastalarda yüksek C5a düzeyinin organ yetmezliğine neden olduğu ve yaşam sürelerini ileri derecede kısalttığı bildirilmiştir<sup>[17]</sup>.

Sepsis, pıhtılaşma faktörlerinin kullanımı koagülasyon ve antikoagülasyon arasındaki dengenin bozulmasına da neden olur. Bu süreç fibrinolizisin önce aktivasyonu, sonra inhibisyonuyla birliktedir. Tromboz, prokoagülan ve antikoagülan güçler arasındaki dengesizliğin sonucudur. Pıhtılaşma mekanizması, ekstresek ve interensek yolla başlatılır. Sepsiste ekstresek yol, intrensek yoldan daha fazla önem taşır. Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, sepsis sırasında pıhtılaşma sisteminin aktive olduğunu gösteren en önemli moleküldür. Ekstresek koagülasyon yolu, hasarlı dokudan salınan doku faktörü tromboplastin ile aktive olur. Dolaşımdaki kanın doku faktörüne maruz kalması, pıhtılaşma aktivasyonunu tetikleyerek trombin oluşumuna ve fibrin birikimine neden olur. İntrensek koagülasyon yolu, kan içeriğinin trombosit kümesine veya subendotelial yüzeye temas etmesiyle aktive olur. Daha sonra her iki yolla da aktive olan faktör 10, protrombini trombine çevirir. Mikrovasküler geçirgenlikte değişiklik, önemli prognostik faktörler olan dissemine intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetmezliği ile birliktedir<sup>[1,17]</sup>.

Sepsis sırasında antitrombin 3, aktive protein C (APC) ve doku faktörü yolu inhibitörlerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>[17]</sup>. APC, sepsiste mikrotrombüslerin oluşumunu etkin olarak inhibe ederek, vasküler hasar bölgesinde oluşan fibrin depolanmasının sınırlandırılmasını sağlar. APC eksikliğinde ise mikrotrombüsler küçük damarlar içinde birikerek hipoperfüzyon ve or-

gan hasarına neden olur. Mortalite ile protein C aktivasyonu arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>[12]</sup>.

Sepsisin seyri ve sonucu çok büyük bireysel değişiklik gösterir. Bazı genlerin polimorfizminin sepsis duyarlılığı ve gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Sepsis sırasında üretilen TNF- $\alpha$  miktarı genetik olarak belirlenir ve bu fenomenden "Ncol" polimorfizminin sorumlu olduğu bulunmuştur. Kadınlarda sepsisin erkeklere göre daha iyi seyir gösterdiği ve bu yanıt farklılığından seks steroidlerinin sorumlu olabileceğine dair veriler elde edilmiştir<sup>[17]</sup>.

Sepsis fizyopatolojisinde aydınlatılan her basamak ile tedavideki başarının artacağı ve mortalitenin azalacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Munford RS. Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 906-26.
2. Lynn WA. Sepsis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. London: Mosby,1999:471-514.
3. Uzun Ö. Sepsis. Uzun Ö, Ünal S (editörler). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002:613-23.
4. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive Care Med 2001;27:3-9.
5. Nyström OP. The systemic inflammatory response syndrome: Definitions and etiology. J Antimicrob Chemother 1998;41:1-7.
6. Doğanay M. Sepsis. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 621-36.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Intensive Care Med 2003; 29:530-8.
8. Marshall JC, Cook DC, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23: 1638-52.
9. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2002;286:1754-8.
10. Dhainaut JF, Yan B, Cariou A, Mira JP. Soluble thrombomodulin, plasma-derived unactivated protein C and recombinant human activated protein C in sepsis. Crit Care Med 2002;30:318-24.

11. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: A renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001;5:1-5.
12. Kanjii S, Dewlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-402.
13. Alp E, Doğanay M. Sepsiste aktive protein C tedavisi. *Flora* 2003;8:3-14.
14. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research* 2003;60:49-57.
15. Wenzel PR, Pinsky MR, Ulevitch RJ, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996;22:407-13.
16. Tabak F. Sepsis ve septik şok. *Prognoz* 1999;2:178-85.
17. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: A renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001;5:1-5.
18. Kanjii S, Dewlin JW, Piekos KA, Racine E. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): A novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-402.