



# Sepsis ve Genetik Polimorfizmler

## Sepsis and Genetic Polymorphisms

Seyhan YAĞAR<sup>1</sup>, Aslı DÖNMEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye  
Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Turkey Highly Specialized Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

### ÖZET

Sepsis oluşmasında ve hastalığın seyrinde bireyler arası farklılıklar olduğu kesindir. Günümüzde genetik varyasyonların sepsise yatkınlık ve tablonun seyri üzerinde rol oynadığı açıkça ortaya konmuştur. İnsan Genom Projesini de içeren genetik yapının tanımlanmasındaki gelişmeler araştırmacılara hastalık gelişiminde genetik varyasyonların rolünü araştırma konusunda ışık tutmuştur. Bu derlemede, sepsiste rolü olan genetik polimorfizmler alanında yapılmış genetik ilişki çalışmalarının güncel olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sepsis, Genetik polimorfizmler.

Geliş Tarihi: 03/06/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 07/06/2011

### ABSTRACT

The existence of interindividual variation in the susceptibility to and outcome from sepsis is evident. Nowadays, it is clear that genetic variations play a role in susceptibility to sepsis and outcomes. Recent advances in genetic profiling, including the human genome project, have provided investigators with tools to analyze the role of genetic variation in the development of disease. This article aims to review current evidence from genetic association studies regarding the role of genetic polymorphism in sepsis.

**Key Words:** Sepsis, Genetic polymorphisms.

Received: 03/06/2011 • Accepted: 07/06/2011



Aynı koşullar altında farklı bireylerde hastalık gelişmesinde, hastalığın seyrinde ve tedaviye yanıtındaki bireysel farklılığın genetik olarak taşınan özelliklere bağlı olduğu uzun yıllardır bilinmekte ve genetik predispozisyon olarak adlandırılmaktadır. Genetik yapı ve hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar İnsan Genom Projesinin tamamlanmasıyla hız kazanmıştır. İnsan genomunun sekanslanması sepsis gelişiminde rolü olabilecek genler de dahil olmak üzere birçok genin polimorfik olduğunu göstermiştir. İnfeksiyonlara verilen bireysel yanıtın farklı olması sepsis ve genetik polimorfizmler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların da artmasına yol açmıştır (1).

DNA polimorfizmleri; mutasyon sonucu ortaya çıkar ve Mendel kurallarına göre aktarılır. DNA polimorfizmi, genlerin protein kodlayan ve kodlamayan bölgelerinde meydana gelebilir.

DNA polimorfizm tipleri:

- Tek nükleotid polimorfizmi (TNP) (single nucleotide polymorphism; SNP),
- Restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (Restriction fragment length polymorphism; RFLP),
- Minisatellit (variable number of tandem repeats; VNTR),
- Mikrosatellit (short tandem repeats; STR) (2).

Polimorfizmlerin en basit tipi olan tek nükleotid polimorfizmi (TNP) en sık gözlenen şeklidir. TNP'de tek baz mutasyonu mevcuttur ve bir nükleotidin yerini bir başkası alır (3). Örneğin; Adenin (A) nükleotidi bulunması gereken noktada Guanin (G) nükleotidinin yer almasıdır (A/G). Oluşturduğu proteinde fonksiyonel veya miktar bazında değişikliğe yol açabildiği gibi açmayabilir de (4). İnsan genomunda yaklaşık 30.000 farklı gen mevcuttur. Toplam 3.12 milyon nükleotid olduğu ve TNP oluşma frekansının iki birey arası 1/1250 baz çifti olduğu hesaba katılırsa, iki birey arasındaki TNP sayısının 2.5 milyon olduğu sonucuna ulaşılır. İnsan genomunda yaklaşık 15 milyon TNP bulunduğu tahmin edilmektedir (5).

Mikrosatellit, kısa tekrarlayan nükleotid sekanlarının blok halinde değişmesidir. Örneğin; CA tekrarı üç (5'-CACACA-3') veya beş (5'-CACACACACA-3') kez tekrarlanabilir. Minisatellit de ise 20-500 baz çiftlik tekrarlayan üniteler mevcuttur. Bu iki polimorfizm şekli genellikle genin non-koding bölgesinde ortaya çıkar (6).

Genotipleme ile bir hastanın infeksiyon riskinin derecesini bilmenin klinikteki önemi ne olabilir? Bu bilgi ameliyat, kemoterapi, immünsüpresan tedavi öncesinde ve infeksiyonlara yatkınlık oluşturabilecek diğer girişim ve ilaç tedavileri öncesi kişiye özel önlemler alınmasını sağlayabilir (7).

İnfeksiyon ve infeksiyon kaynaklı ölümün kalıtsal olabileceğine dair Sorensen ve arkadaşları çalışmalarında evlatlık olarak verilmiş bireylerin biyolojik ebeveynleri 50 yaşından önce infeksiyondan ölmüşse bu bireyde infeksiyondan ölüm için rölatif riskin 5.8 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (8). Evlatlık olarak alan ebeveyn ile birey arasında ise bir korelasyon bulunamamıştır. Buna göre, infeksiyon ve infeksiyona bağlı ölümden kalıtsal riski açıklamada; doğal immünite genleri, inflamatuvar genler ve belki de koagülasyon yolundaki genler gibi konağın infeksiyona karşı yanıtını kontrol eden genlerdeki varyasyonlar faydalı olacaktır.

Genetik predispozisyon çalışmaları kolay çalışmalar değildir. Öncelikle, akrabalarda yapılan Mendelian kalıtım çalışmalarının aksine genetik predispozisyon çalışmalarının çok geniş popülasyonda yapılması gerekmektedir ve çalışmalarda örneklem sayıları genellikle istatistiksel güç sağlamak için yetersiz kalmaktadır (9,10). Bunun dışında birçok genetik polimorfizmin allel dağılımında etnik farklılıklar bulunmaktadır (11). Bu durum, sepsis araştırmaları için de zorlaştırıcı bir faktör olabilir. Çünkü, ciddi sepsis prevalansının Afrika kökenli Amerikalı hastalarda Kafkasyalı ve Hispaniklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bu durum aynı zamanda klinik, sosyal, coğrafik farklılıklara ve yoğun bakım ünitelerine erişim imkanına da bağlı olabilir (12). Genetik predispozisyonda cinsiyetin rolü olduğu da ortaya konmuştur. Yoğun bakım ünitesi gerektirecek

sepsis insidansı ve septik şok görülme oranı kadın cinsiyette daha düşüktür (13). Schroder ve arkadaşları TNF (tümör nekroz faktörü) B2 TNP taşıyıcısı sepsisli erkeklerin mortalite oranının TNFB1 taşıyıcılarından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (14). Bunların yanında, insan ve hayvan çalışmalarında yaşlı bireylerde daha ciddi bir inflamatuvar yanıt olduğu gözlenmiş ve yaşlı bireylerin sitokin fırtınasında gençlere göre daha savunmasız olduğu öne sürülmüştür (15,16).

Bu derlemede öncelikle patojeni tanıma sisteminde yer alan reseptör ve proteinlerden (CD14, toll benzeri reseptörler (TLR), mannoza bağlı lektin), ardından da savunmada rol alan protein yapılarından (TNF, sitokinler, defensinler) bahsedilecektir.

#### CD14

CD14, gram-negatif bakteriye karşı oluşan immün yanıtta rol alan bir hücre yüzey reseptörüdür. Gram-negatif bakteri lipopolisakaridi (LPS) konaktaki LPS-bağlayan protein (LBP) tarafından algılanır ve bir kompleks oluşur. LPS-LBP kompleksi hücre yüzeyi reseptörü olan CD14'e bağlanarak diğer bir hücre yüzey reseptörü olan TLR4 ile etkileşime geçerek nükleer faktör  $\kappa$ -B uyarısını, sitokin, kemokin, adezyon ve koagülasyon faktörlerinin transkripsiyonunu başlatır (17).

CD14 geninin promotor bölgesinde iki adet polimorfizm tespit edilmiştir: -159 C/T ve -260 C/T. Çocuklarda yapılan bir çalışmada CD14 -159 T/T bireylerde CD14 düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir (18). Sepsis ve CD14 arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda, CD14 -159 C/T polimorfizmi ile sepsis şiddeti ve prognozu arasında bir bağlantı bulunmamış olmakla beraber -159 T taşıyan bireylerde gram-negatif, gram-pozitif infeksiyon ve sepsis prevalansında, septik şoka yatkınlıkta ve mortalitede artış olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (19-22).

Kafkas ırkında yapılan bir çalışmada, CD14 -260 C/T polimorfizminin sepsis riski ve prognoza majör bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (23).

Çalışmaların farklı sonuçları; çalışmaların yapıldığı ırkların farklı olmasına, incelenen hasta sayısına, infeksiyonun primer kaynağının farklı ol-

masına (cerrahi, travma, pnömoni gibi) veya hasta grubunun heterojen olmasına bağlanabilir. CD14 genotipi ve gram-negatif infeksiyon, sepsis, ve sepsis ciddiyeti ile ilgili geniş ölçekli ve kontrol grubu olan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

#### Toll Benzeri Reseptörler (TLR)

TLR; doğal immünitede patojen invazyonunun erken tanınması ve konağın patojene yeterli yanıtı vermesini kolaylaştırarak kritik bir rol oynamaktadır. Tanımlanmış 10 insan TLR'nin patojenle ilişkili moleküler yapıları tanıyan transmembran reseptörler olarak fonksiyonları; konağı patojenlere ait LPS, CpG, DNA ve viral RNA gibi yabancı ürünlerden korumaktır (24). TLR-2'nin gram-pozitif, TLR-4'ün ise gram-negatif bakterilerin tanınmasında rol oynadığı düşünülmektedir (25). Tanımlanan 10 adet TLR'nin ikisinin sepsis genetiğinde rol oynadığı fikri bu iki TLR ile ilgili çalışmaların yoğunluk kazanmasını sağlamıştır.

Arbour ve arkadaşları (25). TLR 4 genindeki -896 A/G ve -1196 C/T TNP'lerinin solunan endotoksine *in vivo* yanıtta ve *in vitro* immün ve hava yolu epiteli yanıtındaki azalmada etkili olduğunu göstermişlerdir. Takip eden çalışmalarda ise TLR-4 -896 A/G bölgesinde G taşıyan bireylerin monosit ve lökositlerinde LPS sinyalizasyonunda bir eksiklik oluşmadığı gözlenirken, gram-negatif infeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (26-30). TLR-4 896 A/G (Asp299Gly) polimorfizminin endotokseminin özellikle ileri dönemlerinde plazmadaki inflamatuvar mediatörlerin konsantrasyonlarını etkilediği, polimorfik hastalarda inflamatuvar yanıtın ileri safhalarda azaldığı gösterilmiştir (31). Geniş popülasyonlu bir çalışmada TLR-4 896 A/G (Asp299Gly), 1196 C/T (Thr399Ile) ve TIRAP (toll/interlökin 1 reseptör asosiyasyon proteini) *Mal* bölgeleri polimorfik olan bireyler ile sepsis ve ventilatör bağımlı pnömoninin seyri arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmüş ve bu polimorfizmlerin infeksiyona yatkınlığı etkilemek yerine doğal immün yanıtın başlamasında ve modülasyonunda rol oynadığı da belirtilmiştir (32).

TLR-2 geni -2251 G/A TNP ile stafilokok kaynaklı septik şok arasındaki bağlantıyı araştıran bir çalışmada bu polimorfizmin gram-pozitif şokta riski artırıyor olabileceği sonucuna varılmıştır



(33). Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada ise bağlantı olmadığı belirtilmiştir (34).

### **Mannoz Bağlayıcı Lektin (MBL)**

MBL; patojenin yüzeyinde bulunan N-asetil glukozamin ve mannoz gibi karbonhidrat yapısındaki bölgeleri tanıyıp, bu bölgelere bağlanan ve MBL-asosiyasyon proteazlar yoluyla kompleman sistemini uyararak bir serum proteindir (35). Bireyler arasındaki serum MBL farklılıklarının altında yatan ana neden MBL genindeki yapısal varyant allellerdir (31).

MBL eksikliğinde opsonizasyon ve fagositoz fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkar ve MBL eksikliğinde erken çocukluk döneminde infeksiyonlara yatkınlık olduğu, kritik hastalarda ise sepsis gelişimi ile MBL eksikliği arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (36,37). Düşük serum MBL düzeyleri ile MBL-2'nin protein kodlayan bölgelerinin 52, 54 ve 57. kodonlarındaki polimorfik yapı arasında bağlantı olduğu bulunmuştur, bu kodonlar sırasıyla D, C ve B allellerini kodlamaktadır (38,39). Bunun dışında MBL geninin promotor bölgesinde -221. nükleotidde bir polimorfizm tespit edilmiştir. İnvaziv pnömokokal hastalık ile üç varyant allelden (B, C, D) birisinin varlığı bağlantılı bulunurken, -221 polimorfizminde bu ilişki gösterilememiştir (40). Benzer bir çalışmada ise invaziv pnömokokal infeksiyon ile varyant alleller arasında hiçbir bağlantı bulunmamıştır (41). Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada ise MBL-2 ekson 1 bölgesindeki 54. kodon ve promotor bölgedeki -550 polimorfizminin sepsis şiddeti ile bağlantılı olabileceği, ancak mortalite ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Septik şoktaki hastalarda yapılan bir çalışmada serum MBL düzeyi düşüklüğü ile 28. gün sonrası mortalite riskindeki artış bağlantılı bulunmuştur (42).

### **Tümör Nekroz Faktörü (TNF)**

TNF, SIRS'li hastalarda sepsis ve çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişmesinde rol oynayan ana mediatörlerden biridir (43). TNF'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki formu vardır. TNF- $\alpha$  (TNFA-kaşektin) ve TNF- $\beta$  (TNFB-lemfotoksin) aynı reseptörlere bağlanarak, aynı veya farklı biyolojik yanıtlara neden olabilir. Sitokinleri kodlayan genlerin ta-

mamı, TNF kodlayan gen de dahil altıncı kromozomda HLA III (human leukocyte antigen class III) gen kümesinde birbirlerine yakın bir şekilde konumlanmıştır (44).

1989 yılında yapılan öncül bir çalışmada, meningokok sepsisi ve gelişen septik şok tablosunda dolaşımdaki yüksek TNF- $\alpha$  düzeylerinin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Öncü çalışmaların ardından konuyla ilgili çalışmalar artmış ve ciddi sepsis olgularında ölüm oranının belirgin inflamatuvar yanıtla bağlantılı olduğu fikri şekillenmiştir, bu durum klinikte karşımıza yüksek sitokin kan düzeyleri şeklinde çıkmaktadır (46).

TNF- $\alpha$  geninin (TNFA) promotor bölgesinde birçok TNP tespit edilmiştir. Bu TNP'lerden sepsisle bağlantılı olduğu tahmin edilenler; -308 G/A, -376 G/A ve -238 G/A transisyonudur (47). -308 G/A transisyonu ilk tanımlanan ve en çok çalışılan bölge olmuştur. Bu bölgede yaygın olarak bulunan (G) alleli bulunmakta ve TNF-1 olarak da adlandırılmaktadır, varyant allel olan adenin (A) alleli ise TNF-2 olarak adlandırılmaktadır. Varyant allel olan A alleli (TNF-2) taşıyan bireylerde TNF- $\alpha$  kan düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, septik şoktaki erişkin hastalarda TNF- $\alpha$ -308 A polimorfizmi artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, ilişkili olmadığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (48-50). Gong ve arkadaşları akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olgularında artmış mortalite ve TNF-2 arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir (51). Barber ve arkadaşları yanıklı hastalarda -308 A alleli taşıyanlar ile GG homozigot bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında ciddi sepsis gelişim riskinin -308 A alleli taşıyanlarda daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır (52).

TNFB veya LTA (lemfotoksin alfa) geninde de birçok TNP bulunmuştur. Ancak en çok çalışılan bölge 250 G/A bölgesidir. TNFB 250 A alleli homozigot olan bireylerde travma sonrası sepsis gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur (53). Ciddi sepsis olgularında, TNF- $\beta$ 2 allel mevcudiyetinin TNF- $\beta$ 1 alleli ile kıyaslandığında daha kötü prognozla ve daha yüksek plazma TNF- $\alpha$  düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Watanabe ve arkadaşları farklı etnik gruplardaki, çok merkezli çalışmaların-



da LTA +252 G varyant allel ile ciddi sepsis riskinin arttığını ve yaşlı erkeklerde genetik birlikteliğin daha sık olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, TNF- $\alpha$ -308-A polimorfizmi ve ciddi sepsis arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Başka bir çalışmada ise SIRS'lı hastalarda TNFB 250 TNP taşıyanlarda sepsis, septik şok gelişimi ve mortalitede bir fark bulunmamıştır (55,56).

### Defensinler

Konak savunmasının ilk basamağında yer alan nötrofiller, infeksiyon bölgesine erkenden göç ederek patojenleri oksijen bağımlı veya oksijen bağımsız mekanizmalarla yutar ve öldürür. Oksijen bağımsız öldürme mekanizmaları, nötrofil degranülasyonuna bağlıdır ve defensin gibi antibiyotik yapıda proteinlerin salıverilmesini içermektedir (57,58). Defensinler; birçok lökosit ve epitel hücresi tarafından üretilen sisteinden zengin endojen antimikrobiyal peptidlerdir. Defensinler; yapısal olarak  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki gruba ayrılır.  $\alpha$ -defensinler, diğer adlandırma şekliyle; insan nötrofil peptidleri (HNP 1-3) 1-3; nötrofillerin azurofilik granüllerinde depolanan granül proteinlerinin %30-50'sini oluşturur (59,60). Sepsis sırasındaki nötrofil aktivasyonu nedeniyle, sepsis ve pulmoner infeksiyonu bulunan hastaların kanında HNP 1-3 düzeyi önemli ölçüde artmaktadır. Bu nedenle, HNP 1-3'lerin infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (61,62).

$\alpha$ -defensin ve  $\beta$ -defensin gen ailesi 8. kromozomda (8 p22-p23) yer alır.  $\alpha$ -defensin genleri (DEFA 1-3) insan nötrofil peptidleri 1-3'ü kodlar ve kopya sayısında çeşitlilik göstermektedir. DEFB 4, DEFB 103 ve DEFB 104 ise sırasıyla  $\beta$ -defensin 2, 3 ve 4'ü kodlayan genlerdir (63,64). DEFA 1/3'ün genomik kopya sayısı nötrofillerdeki HNP 1-3 düzeyi ile ilişkili görülmektedir (65). Bu durum, konağın infeksiyona ve inflamasyona yanıtındaki bireysel farklılığın sebebi olabilir. Başka bir çalışmada da insan  $\beta$ -defensin-1 genindeki bir TNP'nin ciddi sepsisle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (66). Bu çalışmalar defensin gen kümesinin sepsise duyarlılıkta potansiyel bir genetik bölge olduğuna işaret etmektedir.

### IL-1 ve IL-1 Reseptör Antagonisti

Önemli sitokinlerden olan interlökin (IL)-1'in; IL-1A (interlökin-1 alfa) ve IL-1B (interlökin-1 beta) olmak üzere iki alt tipi vardır. IL-1A, IL-1B ve IL-1 reseptör antagonistini (IL-1ra) kodlayan genler ikinci kromozomda yer alır ve bu bölgede birçok polimorfizm tespit edilmiştir (67).

Son yayınlarda sepsis sırasında IL-1B salıverilmesinin arttığı ve bu artışın klinik tabloyu etkilediği gösterilmiştir. IL-1B geni promotor bölgedeki -511 TNP ile diğer bir promotor TNP olan -31 TNP arasında bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) mevcuttur (68). 1106 meningokok menenjitli hastada IL-1B -511 TNP ile mortalite arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. IL-1B -1470 G/C, -511 T/C ve -31 C/T TNP'leri ile majör travma sonrası sepsis gelişimi arasındaki bağlantıyı araştıran bir çalışmada -1470 G ve -31 T alleli taşıyan bireylerde hem sepsis gelişme oranının yüksek olduğu hem de bu durumun periferik lökositlerden LPS salıverilmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışılan üç bölgede de varyant allel bulunmasının travma hastalarında sepsis riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (69). Bununla beraber Watanabe ve arkadaşları, 854 ciddi sepsis hastasını içeren çalışmalarında IL-1B -511 genotipi ile ciddi sepsis gelişimi arasında bir bağlantı gösterememişlerdir (55).

Sepsiste IL-1A polimorfizmlerinin etkili olduğuna dair fazla bir kanıt yoktur. IL-1A geninin altı adet intron bölgesinde 46 baz çiftlik bir minisatellit polimorfizm [variable number tandem repeat (VNTR)] tespit edilmiştir. Bu bölgedeki alleller sağlıklı bireylerdeki frekanslarına göre A1, A2, A3, A4 ve A5 olarak adlandırılmışlardır (70). Ma ve arkadaşları, IL-1A geni A2 homozigot olan bireylerde ölüm riskinin yüksek olduğunu gözlemlemişler, ancak sepsis hastalarında bu allelde artmış bir frekans gösterememişlerdir (71).

IL-1ra (IL-1 reseptör antagonisti); IL-1A ve IL-1B'nin bağlandığı reseptörlere bağlanarak onların gösterdiği proinflamatuvar etkileri antagonize etmektedir (72). IL-1ra geninde VNTR olan bölge tespit edilmiştir ve en çok çalışılan A2 alleli ol-





muştur. Ciddi sepsis olgularında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında A2 allelinde artmış bir frekans olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada mortalite üzerine bir etkisi olmadığı da gösterilmiştir (73).

### İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6; B ve T lenfositleri uyaran proinflamatuvar bir sitokindir. Ateşin ortaya çıkmasında ve karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezinde rol oynamaktadır. 1990'lı yıllarda serum IL-6 düzeyi ile sepsis ciddiyeti ve hastalığın prognozu arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (74,75).

IL-6 geninin promotör bölgesinde yer alan -174 G/C TNP'si en çok çalışılan polimorfizm olmuştur (76). İn vitro bir çalışmada genotipi G olan hücrelerde C olan hücrelere göre daha yüksek IL-6 üretimi olduğu gösterilmiştir (77). Bu çalışma G genotipinin sepsise yatkınlık oluşturabileceği fikrini doğurmuş, ancak IL-6 -174 G/C polimorfizminin ciddi sepsisteki rolü açıkça ortaya koyulamamıştır. Septik hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun IL-6 -174 genotipleri ve serum IL-6 düzeyleri arasında bir fark bulunmamış ve sepsise yatkınlıkta rol oynamadığı sonucuna ulaşılmıştır (75). Bu çalışmanın ardından Watanabe ve arkadaşları IL-6 -174 G/C TNP ile sepsis şiddeti arasında bir bağlantı bulamamışlardır (78). Bu negatif çalışmaların yanı sıra infantlarda ve adultlerde sepsis gelişmesi üzerinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (79,80). Tischendorf ve arkadaşları IL-6 -174 C alleli ile septik şok gelişmesinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada CC homozigot bireylerde IL-6 serum düzeyi düşük seviyede iken, LPS ile uyarıya en fazla eks vivo sekresyonu göstermeleri infeksiyon sırasında IL-6 salınımının kompleks bir kontrol mekanizması olduğunu düşündürmektedir ve bu kompleks mekanizmayı açıklamak için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (81).

### İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10; büyük kısmı monositlerde, az bir miktarda ise lenfositlerde üretilen önemli bir antiinflamatuvar sitokindir. IL-10, Th1 (T helper 1) hücrelerinde inflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ , IL-6, IL-8) yapımını azalttığı gibi, makrofajların,

doğal öldürücü hücrelerin ve mononükleer hücrelerin etkilerini de baskılar. Sınıf II doku uygunluk antijen ekspresyonunu azaltır. Sınıf II doku uygunluk antijenleri hücre içindeki antijenlerin sunumundan sorumludur ve azalan ekspresyonları nedeniyle hücre içindeki antijen yapıların tanınması zorlaşır (82,83).

Sepsis ve IL-10 ilişkisini araştıran çalışmalarda sepsisli hastalarda yüksek IL-10 düzeyi ile sepsis ciddiyetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (84,85). IL-10 geni birinci kromozomun q31-32 bölgesinde yer almaktadır ve genin promotör ve upstream bölgelerinde (-1082 bölgesinde G/A, -819 bölgesinde C/T, -592 bölgesinde C/A) polimorfizmler tespit edilmiştir (86). Polimorfik bölgelerin fenotipik etkilerinin araştırılması amacıyla, mitojenle stimüle edilen lenfositlerde IL-10 üretimi düzeyini araştıran çalışmada; IL-10 -1082 A alleli varlığında, 1082 A negatif hücrelere göre daha düşük IL-10 üretimi olduğu ve -819 ve -592 allellerinin ise IL-10 üretimini etkilemediği gösterilmiştir (87). -1082 bölgesinde fazla IL-10 salıverilmesine neden olan G alleli taşıyanlarla A alleli taşıyanlar kıyaslandığında pnömoninin daha şiddetli geçmesine neden olduğu gözlenmiştir (88).

Lowe ve arkadaşları yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda IL-10 geni -592. nükleotiddeki C/A TNP varlığının mortaliteyi artırdığını ortaya koymuştur (89). Japonlarda yapılan bir çalışmada -592 C/A TNP varlığının sepsis gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (90). Diğer bir çalışmada 592 G/734 G/3367 G haplotipi taşıyan pulmoner sepsis hastalarında mortalite ve organ disfonksiyonu gelişimi riskinde artış tespit edilmiştir (91). Carregaro ve arkadaşları IL-10 -819 polimorfizminin sepsis gelişiminde rol aldığını bildirmişlerdir (92).

Bu derlemede sepsis patogenezinde rol oynayan ana moleküller ile onları kodlayan gen bölgelerindeki polimorfizmler arasındaki ilişki özetlenmiştir. Yayınlanan çalışmaların çelişkili sonuçlar içermesi, farklı etnik toplumlarda, köken aldığı primer tablo farklı olan gruplarda sepsis ve genetik yapı arasındaki bağlantıyı araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



**KAYNAKLAR**

1. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-56.
2. Smouse PE, Chevillon C. Analytical aspects of population-specific DNA fingerprinting for individuals. *Journal of Heredity* 1998;89:143-50.
3. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet* 2000;9:2403-8.
4. Shah RR. Pharmacogenetics in drug regulation: promise, potential and pitfalls. *Phil Trans R Soc B* 2005;360:1617-38.
5. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Int Med* 2001;250:186-200.
6. Passarge E (ed). *Color Atlas of Genetics*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Thieme, 2007.
7. Russel JA. Are copy number variants of defensins a key source of variation in the orchestrated response to infection? *Anesthesiology* 2010;112:1307-8.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318:727-32.
9. Cardon LR, Bell JL. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001;2:91-9.
10. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361:865-72.
11. Zehnbauser B. Population genetics in critical illness. *Crit Care Med* 2005;33:242-3.
12. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:279-84.
13. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 2000;26:167-72.
14. Schröder J, Kahlke V, Book M, Stüber F. Gender differences in sepsis: genetically determined? *Shock* 2000;14:307-10; discussion 310-3.
15. Stewart L, Grifiss JM, Jarvis GA, Way LW. Elderly patients have more severe biliary infections: influence of complement-killing and induction of TNF $\alpha$  production. *Surgery* 2008;143:103-12.
16. Turnbull IR, Wlczorek JJ, Osborne D, Hotchkiss RS, Coopersmith CM, Buchman TG. Effects of age on mortality and antibiotic efficacy in cecal ligation and puncture. *Shock* 2003;19:310-3.
17. Beutler B, Hoebe K, Du X, Ulevitch RJ. How we detects microbes and respond to them. The toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol* 2003;74:479-85.
18. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976-83.
19. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Rothe G, et al. The common functional C(-159)T polymorphism within the promoter region of the lipopolysaccharide receptor CD14 is not associated with sepsis development or mortality. *Genes Immun* 2000;1:405-7.
20. Jessen KM, Lindboe SB, Petersen AL, Eugen-Olsen J, Benfield T. Common TNF-alpha, IL-1 beta, PAI-1, uPA, CD14 and TLR4 polymorphisms are not associated with disease severity or outcome from Gram negative sepsis. *BMC Infect Dis* 2007;7:108.
21. Sutherland AM, Walley KR, Russel JA. Polymorphisms in CD 14, mannose-binding lectin, and toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:638-44.
22. Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:969-73.
23. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76.
24. Aderem A. Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophages. *Crit Care Med* 2001;29:S16-S18.
25. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25:187-91.
26. Imahara SD, Jelacic S, Junker CE, O'Keefe GE. The TLR4 +896 polymorphism is not associated with lipopolysaccharide hypo-responsiveness in leukocytes. *Genes Immun* 2005;6:37-43.
27. Erridge C, Stewart J, Poxton IR. Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the toll-like receptor 4 gene show no deficit in lipopolysaccharide signaling. *J Exp Med* 2003;197:1787-91.
28. 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.
29. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 2002;186:1522-5.
30. Marsik C, Jilma B, Joukhadar C, Mannhalter C, Wagner O, Endler G. The Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms influence the late inflammatory response in human endotoxemia. *Clin Chem* 2005;51:2178-80.
31. Kumpf O, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koch A, Hamann L, Mouktaroudi M, Oh DY, et al. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Crit Care* 2010;14:R103.



32. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000;68:6398-401.
33. Moore CE, Segal S, Berend AR, Hill AV, Day NP. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:1194-7.
34. Takahashi K, Shi L, Gowda LD, Ezekowitz RA. Relative roles of complement factor 3 and mannose-binding lectin in host defense against infection. *Infect Immun* 2005;73:8188-93.
35. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496-505.
36. Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-21.
37. Hansen TK, Thiel S, Knudsen ST, Gravholt CH, Christiansen JS, Mogensen CE, et al. Elevated levels of mannan-binding lectin in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4857-61.
38. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA, et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992;1:709-15.
39. Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannan-binding protein. *Immunogenetics* 1994;40:37-44.
40. Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI, et al; Oxford Pneumococcal Surveillance Group. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002;359:1569-73.
41. Kronborg G, Weis N, Madsen HO, Pedersen SS, Wejse C, Nielsen H, et al. Variant mannose-binding lectin alleles are not associated with susceptibility to or outcome of invasive pneumococcal infection in randomly included patients. *J Infect Dis* 2002;185:1517-20.
42. Huh JW, Song K, Yum JS, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Association of mannose-binding lectin-2 genotype and serum levels with prognosis of sepsis. *Crit Care* 2009;13:R176.
43. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;21:S447-S463.
44. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985;13:6361-73.
45. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med* 1989;169:333-8.
46. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
47. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock* 2005;24:300-12.
48. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999;282:561-8.
49. Tang GJ, Huang SL, Yien HW, Chen WS, Chi CW, Wu CW, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000;28:2733-6.
50. Stuber F, Udalova IA, Book M, Drutskaya LN, Kuprash DV, Turetskaya RL, et al. -308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibility of the human TNF promoter. *J Inflamm* 1995-1996;46:42-50.
51. Gong MN, Zhou W, Williams PL, Thompson BT, Pothier L, Boyce P, et al. -308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2005;26:382-9.
52. Barber RC, Aragaki CC, Rivera-Chavez FA, Purdue GF, Hunt JL, Horton JW. TLR4 and TNF-alpha polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury. *J Med Genet* 2004;41:808-13.
53. Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, Schröder J, Staubach K, Nast-Kolb D, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg* 1999;230:207-14.
54. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:381-4.
55. Watanabe E, Buchman TG, Hirasawa H, Zahnbauer BA. Association between lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med* 2010;38:181-93.
56. Calvano JE, Um JY, Agnese DM, Hahm SJ, Kumar A, Coyne SM, et al. Influence of the TNF-alpha and TNF-beta polymorphisms upon infectious risk and outcome in surgical intensive care patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:163-9.
57. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006;368:157-69.
58. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:978-89.
59. Yang D, Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3:710-20.
60. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 2005;6:551-7.





61. Ihi T, Nakazato M, Mukae H, Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:1134-40.
62. Thomas NJ, Carcillo JA, Doughty LA, Sasser H, Heine RP. Plasma concentrations of defensins and lactoferrin in children with severe sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:34-8.
63. Hollox EJ, Armour JA, Barber JC. Extensive normal copy number variation of a beta-defensin antimicrobial-gene cluster. *Am J Hum Genet* 2003;73:591-600.
64. Aldred PM, Hollox EJ, Armour JA. Copy number polymorphism and expression level variation of the human alpha-defensin genes DEFA1 and DEFA3. *Hum Mol Genet* 2005;14:2045-52.
65. Linzmeier RM, Ganz T. Human defensin gene copy number polymorphisms: comprehensive analysis of independent variation in alpha- and beta-defensin regions at 8p22-p23. *Genomics* 2005;86:423-30.
66. Chen QX, Lv C, Huang LX, Cheng BL, Xie GH, Wu SJ, et al. Genomic variations within DEFB1 are associated with the susceptibility to and the fatal outcome of severe sepsis in Chinese Han population. *Genes Immun* 2007;8:439-43.
67. Bailly S, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Genetic polymorphism of human interleukin-1 alpha. *Eur J Immunol* 1993;23:1240-5.
68. Read RC, Cannings C, Naylor SC, Timms JM, Maheswaran R, Borrow R, et al. Variation within genes encoding interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist influence the severity of meningococcal disease. *Ann Intern Med* 2003;138:534-41.
69. Wen AQ, Gu W, Wang J, Feng K, Qin L, Ying C, et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (-1470, -511, and -31) in patients with major trauma. *Shock* 2010;33:576-82.
70. Wunderink RG, Waterer GW. Genetics of sepsis and pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:384-9.
71. Ma P, Chen D, Pan J, Du B. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit Care Med* 2002;30:1046-50.
72. Irikura VM, Lagraoui M, Hirsh D. The epistatic interrelationship of IL-1, IL-1receptor antagonist, and the type IL-1 receptor. *J Immunol* 2002;169:393-8.
73. Fang XM, Schroder S, Hoeft A, Stuber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:1330-4.
74. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-10.
75. Schlüter B, König B, Bergmann U, Müller FE, König W. Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *J Trauma* 1991;31:1663-70.
76. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S61-S73.
77. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.
78. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, Matsuda K, Hatano M, Tokuhisa T. Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms. *Crit Care Med* 2005;33:89-97; discussion 242-3.
79. Heesen M, Obertacke U, Schade FU, Bloemke B, Majetschak M. The interleukin-6 G(-174)C polymorphism and the ex vivo interleukin-6 response to endotoxin in severely injured blunt trauma patients. *Eur Cytokine Netw* 2002;13:72-7.
80. Sipahi T, Pocan H, Akar N. Effect of various genetic polymorphisms on incidence and outcome of severe sepsis. *Clin Appl Thromb Hemos* 2006;12:47-54.
81. Tischendorf JJ, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R, et al. The interleukin-6 (IL6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL6. *Int J Immunogenet* 2007;34:413-8.
82. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
83. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997;24:1-8.
84. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997;12:183-7.
85. Scumpia PO, Moldawer LL. Biology of interleukin-10 and its regulatory roles in sepsis syndromes. *Crit Care Med* 2005;33:S468-S471.
86. D'Alfonso S, Rampi M, Rolando V, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. New polymorphisms in the IL-10 promoter region. *Genes Immun* 2000;1:231-3.
87. Kube D, Rieth H, Eskdale J, Kremsner PG, Gallagher G. Structural characterisation of the distal 5' flanking region of the human interleukin-10 gene. *Genes Immun* 2001;2:181-90.
88. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003;58:154-6.
90. Nakada TA, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Nakamura M, et al. Influence of toll-like receptor 4, CD14, tumor necrosis factor, and interleukin-10 gene polymorphisms on clinical outcome in Japanese critically ill patients. *J Surg Res* 2005;129:322-8.



91. Wattanatham A, Manocha S, Groshaus H, Russell JA, Walley KR. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest* 2005;128:1690-8.
92. Carregaro F, Carta A, Cordeiro JA, Lobo SM, Silva EH, Leopoldino AM. Polymorphisms IL10-819 and TLR-2 are potentially associated with sepsis in Brazilian patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010;105:649-56.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Uzm. Dr. Seyhan YAĞAR

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
06100 Sıhhiye, Ankara-Türkiye

E-posta: seyhanyagar@yahoo.com

