

## SEPSİN PATOGENEZİ

**Haluk ÇOKUĞRAŞ**

Bakteriyeminin patofizyolojisi üretilen mikroorganizmanın cinsi, konağın immun durumu ve etkenin giriş kapısı gibi pek çok farklı etkene bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebilir. Sepsiste sıkılıkla üretilen mikroorganizmaların dağılımı tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1. Sepsiste sık üretilen mikroorganizmalar.**

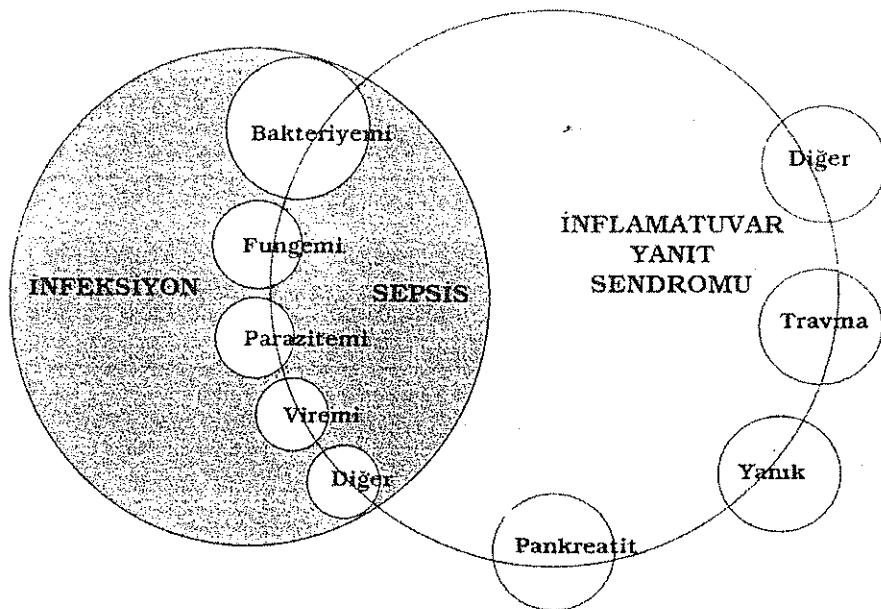
Gram pozitif (% 39)
• <i>S. aureus</i>
• <i>S. epidermidis</i>
• Enterokoklar
• Pnömokoklar
Gram negatif (% 35)
• <i>E. coli</i>
• <i>Pseudomonas</i> spp.
• <i>Klebsiella</i> spp.
Karışık (% 21)
Diğer (% 5)
• Mantarlar
• Anaeroblar
• Mikrobakteriler

*N.meningitidis*, *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* tip b gibi kapsüllü mikroorganizmaların nazofarinksten mukozal bariyeri aşarak kan dolaşımına nasıl karışabildikleri iyi anlamamıştır. Olguların bir kısmında, viral bir solunum yolu hastalığının lokal immun direnci zayıflatmış olması olasıdır. Bakteriyemiye neden olan Gram negatif mikroorganizmaların önemli bir kısmının (*E.coli*, *Salmonella*'lar, *Enterobacter*'ler v.b.) giriş kapısı gastrointestinal kanaldır. Burada mikroorganizmalar önce mikroabsecikler oluşturduktan sonra mukozayı invazyona uğratarak doğrudan kan dolaşımına katılabılır. Genitoüriner infeksiyonlar da (*E.coli*, *Proteus*, *N.gonorrhoeae* v.b.) bakteriyemiye neden olabilir. *S.aureus* ve *S.epidermidis* ile *S.pyogenes*, derideki bazı lezyonlardan ya da deri yolu ile yapılan birtakım girişimler aracılığıyla dolaşma geçerek bakteriyemiye neden olabilirler. Bakteriyeminin sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), septik şok ve multipl organ disfonksiyonuna (MODS) neden olması, değişik mikroorganizma ürünleri, bunların tetiklediği değişik sitokinler ve organizmanın bunlara verdiği immun yanıt ürünlerinin çok karmaşık bir süreçte karşılıklı etkileşimi ile olmaktadır. Septik şok patogenezinde rol oynayan bazı bakteri komponentleri tablo 2'de özetiştir. SIRS'nun noninfeksiyöz nedenleri de olabilir. Sepsis infeksiyöz etkenlerle oluşmuş ağır bir SIRS tablosudur ve tedavi edilmediğinde septik şok ve MODS sonucunda ölümle sonuçlanabilir (Şekil 1 ve 2).

Tablo 2. Septik şokta rol oynayan bakteri ürünleri.

Bakteri ürünü	Kaynağı	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün Gram negatif bakteriler	E.coli septisemisi, meningokoksemi
Peptidoglikan	Tüm bakteriler	
Lipoteikoik asid	Gram pozitif bakteriler	
Por oluşturan eksotoksinler	S.aureus, S.pyogenes, E.coli, Aeromonas spp.	$\alpha$ -hemolizin, streptolizin-O, E.coli hemolizini, aerolizin
Süperantijenler	S.aureus	TSST-1 Enterotoksin A-F
	S.pyogenes	Pirojenik eksotoksin A+C, SPE
Enzimler	S.pyogenes Clostridium perfringens	IL-1 $\beta$ konvertaz Fosfolipaz C

## SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU



Şekil 1. Sistemik inflamatuar yanıt sendromu nedenleri.

Sepsiste sonuçta doku hasarı ile sonlanacak farklı kaskadları aktive eden, ortak bir tegiçi çeken çeşitli bakteri ürünleri ya da yapı taşlarıdır. Bu bakteri ürünleri içerisinde, Gram negatif bakterilerin endotoksinleri ile Gram pozitiflerin lipoteikoik asid-peptidoglikan kompleksleri en iyi bilinenleridir. Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsislerdeki kardiyopulmoner belirtiler endotoksin ya da tümör nekrotize eden faktör (TNF) injeksi-

yonları ile de ortaya çıkarılabilir. Bu hücre duvarı ürünlerine karşı ise interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, platelet aktive edici faktör (PAF) ve interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) başta olmak üzere pek çok proinflamatuar sitokin salmarak konakta gerçekle korunmaya yönelik olan ama sonuçta doku hasarına yol açabilen bir süreci başlatmaktadır:

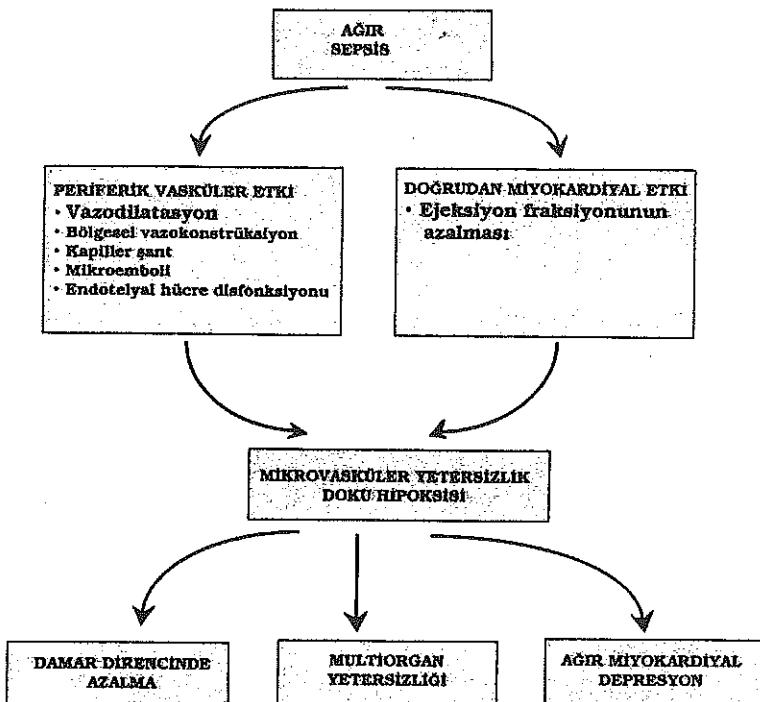
1. Kompleman sistemi aktive olmakta, polimorf nüveli lökositler de stimülle edilerek inflamasyona, kapiller sızıntıının artmasına ve endotel hasarı sonucunda şok ve MODS ortaya çıkmaktadır.

2. Hageman faktörünün (Faktör XII) aktive olarak kallikrein-kinin sistemini uyarması sonucunda pihtlaşma sistemi işlemeye başlayarak, vazodilatasyon ve endotel hasarına yol açıp, şok ve MODS'la sonlanan bir dizi olaya neden olmaktadır.

3. ACTH ve beta endorfinlerin salınmasıyla vazodilatasyon ve endotel hasarı artar.

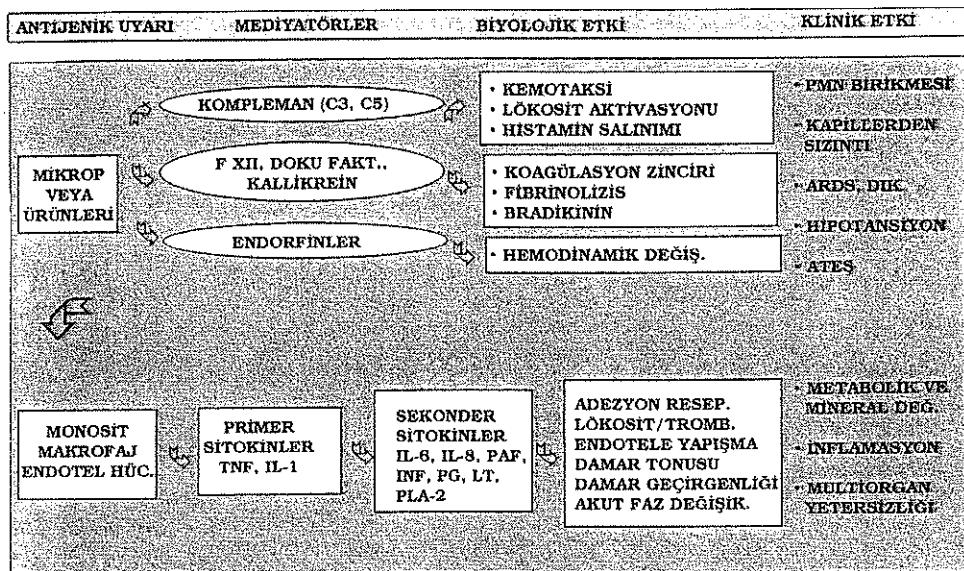
4. Sepsiste asıl önemli olan kaskad bakteri ürünleri ile sitokin sentezlenmesidir. Önce LPS ya da endotoksinin uyarısıyla makrofaj-monosit hücre sisteminde sitokin üretimi olur. LPS hepatositlerde sentez edilen LPS bağlayan protein (LBP) isimli bir akut faz peptidine bağlanır. Bu LPS-LBP kompleksi makrofaj ve monositer hücrelerdeki CD14 reseptörüne bağlanarak intraselüler bir düzenleyici sinyali tetikler ve TNF sentezlenir. TNF ile birlikte benzer etkileri olan IL-1 ve IFN gibi birincil mediyatörlerin ve daha sonra bunların neden olduğu endotelyal/lökosit aktivasyonu ile ikincil mediyatörlerin (PAF, eikosanoидler, başka interlökinler, NO, v.b.) salınmasıyla PMN uyarılması, kapiller hasarı, vazodilatasyon ve sonucunda şok ile MODS gelişir (Şekil 3). Tüm bu inflamatuar kaskadın aktivasyonu süresince IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  gibi karışık birtakım başka sitokinler de, başlayan inflamatuar sürecin sonlandırılmasına çalışırlar. Bu iki sistem arasındaki denge ve konağın immun durumu hastalığın klinik görünümünü ve ağırlığını belirler.

## SEPSİSTE ORGAN YETERSİZLİĞİ



Şekil 2. Sepsiste organ yetersizliğinin oluşumu.

## SEPSİSTE SIRSİN PATOFİZYOLOJİSİ



Şekil 3. Multiorgan yetersizliğinin fizyopatolojisi.

### KAYNAKLAR

- 1- Astiz ME, Rackow EC: Septic shock, *Lancet* 351:1501 (1998).
- 2- Jafari HS, McCracken GH: Sepsis and septic shock: a review for clinicians, *Pediatr Infect Dis J* 11:739 (1992).
- 3- Kaplan SL: Bacteremia and septic shock, "Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s. 807, WB Saunders, Philadelphia (1998).
- 4- Lynn W: Sepsis, "Armstrong D, Cohen J (eds): *Infectious Diseases*, 1. baskı" kitabında s. 47.1, Mosby Co, London (1999).
- 5- Lynn WA, Cohen J: Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches, *Clin Infect Dis* 20:143 (1995).
- 6- Powell KR: Sepsis and septic shock, "Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15. baskı" kitabında s. 704, WB Saunders, Philadelphia (1996).
- 7- Saez-Llorens X, McCracken GH: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, and management, *J Pediatrics* 123:497 (1993).
- 8- Saez-Llorens X, McCracken GH: Genesis of fever and the inflammatory response, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s. 98, Churchill-Livingstone, New York (1998).
- 9- Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F et al: Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections, *Pediatr Infect Dis J* 14:557 (1995).
- 10- Schexnayder SM: Pediatric septic shock, *Pediatr Rev* 20:303 (1999).
- 11- Vincent JL: Search for effective immunomodulating strategies against sepsis, *Lancet* 351:922 (1998).