

SEPSİS GELİŞİMİNİ KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLER VE SEPSİS PATOGENEZİ

A.Atahan ÇAĞATAY

İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
atayon@yahoo.com

ÖZET

Bazı hasta grupları sepsise karşı daha duyarlıdır. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karınici cerrahi girişim, menenjit, selülit gibi yumuşak doku infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonu, kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünoşüpresif ilaç kullanımı, malignite sepsisin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir.

Moleküler tıptaki gelişmeler, sepsiste meydana gelen patolojik değişikliklerin anlaşılmasını mümkün kılmıştır. Medyator salınımı, endotel ve nötrofil etkileşimi, koagülasyon ve inflamasyon sepsisin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar sözcükler: CD14 reseptörü, risk faktörü, sepsis, Toll-like reseptör

SUMMARY

The Factors Facilitating Sepsis Development and Sepsis Pathogenesis

Some patients are more susceptible to sepsis. All severe diseases, severe community-acquired pneumonia, intra-abdominal surgery, meningitis, chronic diseases (diabetes mellitus, heart failure, chronic renal insufficiency, and chronic obstructive pulmonary disease), acquired immunodeficiency syndrome, cytotoxic and immunosuppressive drug use, and malignity are the factors that cause an easier development of sepsis.

Improvements in molecular medicine enable us to understand the pathologic differences occurring in the sepsis. Mediator release, interaction between endothelium and neutrophil, coagulation and inflammation play important roles in sepsis development.

Keywords: CD14 receptor, risk factor, sepsis, Toll-like receptor

Sepsis yüzyılı aşkın süredir varlığından haberdar olunan bir hastalıktır. Hasta kanında mikroorganizmaların saptanması nedeniyle uzunca bir süre “Kan zehirlenmesi” olarak tanımlanmıştır. İlk kez 1992 yılında “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)” uzlaşi komitesi tarafından sepsis ve sepsis ile ilişkili hastalıkların tanımları yapılmıştır⁽⁴⁾. Sepsis, yoğun bakım birimlerinde en sık ölüm nedenidir. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite % 30-70 arasında bildirilmektedir.

Araştırmacılar, sepsisli hastaların tedavisinde kullanılan ve başarı ile sonuçlanmayan birçok antiinflamatuvar ilaç çalışması sonrasında sepsis patofizyolojisi ve konak yanıtı üzerine eğilmeye başlamışlardır.

Sepsis için risk faktörleri

Sepsis gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri özellikle konak direncini kıran veya zayıflatan ve mikroorganizmaların vücudun steril bölgelerine yerleşme olasılığını artıran faktörlerdir. Ağır sepsisin merak uyandıran özelliklerinden biri, bir yanda infeksiyon karşısında septik şokun harap edici sonuçları, diğer yanda benzer durumlarda infeksiyonun gerilemesidir. İnfeksiyon etkenlerinin tümüne karşı çok değişik konak yanıtı geliştiği bilinmektedir. Genetik değişkenler infeksiyona duyarlılıkta bilinen en önemli faktördür⁽²⁸⁾.

Bazı hasta grupları sepsise karşı daha duyarlıdır. Tüm ağır hastalıklar, ağır toplum kökenli pnömoni, karınici cerrahi girişim, menenjit, selülit gibi yumuşak doku infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonu, kronik hastalıklar (diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif

akciğer hastalığı) ve erişkin immün yetmezlik sendromu (AIDS), sitotoksik ve immünoşüpresif ilaç kullanımı, malignite ve alkolizm gibi immünoşüpresyon yaratan durumlar sepsisin gelişimini kolaylaştıran diğer faktörlerdir.

Sepsis patogenezi

Moleküler tıptaki gelişmeler sepsiste meydana gelen patolojik değişikliklerin anlaşılmasını mümkün kılmıştır. Çalışmalar özellikle Gram negatif çomaklara (GNÇ) bağlı sepsis üzerinde yapılmıştır.

Yoğun bakım birimlerinde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyon pnömonidir⁽²³⁾. Oksijen dağılımının bozulması ve hemodinamik değişiklikler, sitokinler ve organlardan salınan diğer medyatörlerin etkisi ile olmaktadır⁽¹⁰⁾. Barsak ve karaciğer aksı sepsis gelişiminde ve uzak organ yetmezliğinde çok önemli rol oynamaktadır⁽³⁰⁾. Barsak hücrelerinde gelişen hipoksik ortam sürekli medyatör salınımı ile Kupffer hücrelerini aktive eder. Doku iskemisi sonucunda düşük ATP konsantrasyonu oluşur ve barsak epitelyum bariyerinin bozulmasına neden olabilir⁽³⁴⁾. Reperfüzyon hasarı ATP'nin hipoksantin ve ksantin oksidaz sistemlerine dönüşme reaksiyonları sonucunda gelişir. Bunun sonucunda da reaktif oksijen metabolitleri gelişir. Bu metabolitler endoteli ve epitel mukozayı lipid peroksidasyonu ile tahrip eder⁽³³⁾.

Laparotomi yapılan hastalar da septik şoka girebilirler; bu klinik tablodan barsaktaki bakterilerin translokasyonunun sorumlu olabileceği bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Bakteri ve toksinler portal venden girebilir ve karaciğere ulaşabilir. Lenfatik sisteme girerek torasik kanalcıklar ile akciğere geçebilir ve akciğer endotelini direk olarak etkileyebilir⁽¹¹⁾. İnce barsak mukoza endotel fonksiyonunun ve epitelyum bütünlüğünün bozulması, bakteri translokasyonu ile sonuçlanır. Toksinleri de portal vene geçer⁽⁹⁾. Lipopolisakarid (LPS), GNÇ'lerin dış membranının bir bileşenidir ve LPS bağlayıcı proteine (LBP) bağlanır, karaciğere geçer. Kupffer hücresi ve monositler aktive olur⁽³²⁾ ve çoklu organ yetmezliğinin gelişimine ve inflamatuvar medyatör salınımına neden olur⁽²⁷⁾. LPS, direkt olarak CD14 dışındaki hücreleri aktifler; bu da endotel bütünlüğünün kaybı ile sonuçlanabilir⁽³⁾.

Medyatör salınımı: Makrofajlar, GNÇ'lerden LPS gibi bakteriyel toksinler ve salınan proinflamatuvar sitokinler ve diğer medyatörler ile aktive olur. Portal vende LPS, LPS-bağlayıcı proteini bağlar⁽³²⁾. LPS-LBP kompleksi karaciğer sinuzoidlerine ulaşarak makrofaj yüzeyindeki LPS reseptörü olan CD14'e bağlanır⁽¹⁵⁾. Hücre içinde CD14 yokluğunda, LPS'ye karşı hücreyel yanıt transmembranda bulunan "Toll-like receptor"'e (TLR) bağlıdır. TLR, sitokin ve diğer medyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indükler⁽¹⁵⁾. TLR sitozol enzimlerini aktive eder, özellikle 1 kappaB kinaz enzimi ki bu enzim "nuclear factor

(NF)-kappaB"yi aktive eder, p50 ve p65 (NF-kappaB'nin 2 alt ünitesi) makrofajların nükleusuna geçer. Böylece sitokin sentezi için kopyalama başlamış olur. Çeşitli ilaçlar sinyal yolları ile etkileşir. Beta-2 adrenerejik agonistler antiinflamatuvar sitokin sentezini indükler⁽⁸⁾, asetil salisilik asit, 1 kappaB kinaz inhibisyonu ile proinflamatuvar sitokin sentezini azaltır ve glukokortikoidler NF-kappaB'nin subuniti p65'in kopyalama aktivitesini baskılamaktadır^(7,36).

Apoptoz: Kontrollü ve programlı hücre ölümü olayıdır. Bağışıklık sisteminin hücrelerinin kaybı ile beraber apoptozun artmış olması sepsis sırasında ve travma sonrasında immünoşüpresyonun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir⁽⁶⁾. Hastalıklı dokularda hasarlı hücrelerin yok edilmesi amacıyla, makrofajlar indüklenebilir nitrik oksit sentetaz enziminin salınımı ile apoptozu indükler⁽²⁵⁾.

Fas/Fas1 sinyal kaskadı programlı hücre ölümüne öncülük eden en iyi sistemlerden biridir⁽⁶⁾. Nekrozun tersine, apoptotik hücre plazma membran bütünlüğünün korunmasına çalışır⁽⁶⁾. Apoptozun indüklenmesi aynı zamanda NF-kappaB'nin aktive olmasına öncülük edebilir ve sonuçta inflamatuvar yanıtta neden olabilir⁽¹³⁾.

Süperantijen: T hücrelerinin eş zamanlı olarak % 20'den fazlasının aktive olmasını sağlayabilen bakteriyel ve viral proteinler süperantijenler olarak tanımlanır⁽¹²⁾. *Streptococcus pyogenes*'in streptokoksik süperantijeni, *Clostridium perfringens*'in enterotoksini, stafilokoksik enterotoksin B ve stafilokoksik toksik şok sendrom toksini süper antijenlere örnektir⁽¹⁷⁾. Toksik konsantrasyondaki medyatör salınımı, süperantijenle temas sonrası gelişen ağır seyri açıklar⁽¹⁴⁾. Burada anahtar medyatör TNF-alfa'dır⁽³¹⁾. İmmünglobulinler (Ig) süperantijenleri nötralize edebilir⁽¹⁹⁾.

Endotel ile nötrofil etkileşimi: PMN, organ yetmezliği gelişiminde önemli rol oynar. İnflamatuvar medyatör ve kapiler yatağı geçen bakteriyel toksinler endotel yüzeyindeki PMN'yi aktive edebilir⁽²⁹⁾. Her iki hücre arasındaki etkileşim sonucunda kapiler kaçak gelişimi ile sonuçlanacak medyatör salınımına neden olur. Serbest oksijen radikalleri ve elastaz, endotel bütünlüğünü bozarken lökotrienler endotelin konsantrasyonunu indükler⁽²⁹⁾. Endotel hücre hasarına bağlı gelişen kapiler kaçak, lenfositler tarafından da indüklenebilir⁽²²⁾.

Koagülasyon ve inflamasyon: LPS gibi bakteriyel toksinler ile etkilenen monositler, disemine intravasküler koagülasyona neden olan koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile belirgin oranda doku faktörü salar⁽²⁾. Farklı koagülasyon faktörleri inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Aktive protein C, NF-kappaB sinyal yollarının inhibisyonu ile inflamasyonunu azaltabilir⁽³⁵⁾. Antitrombinler,

endotel hücrelerindeki prostasiklin (PG-12) sentezini indükleyerek inflamatuvar yanıtı azaltabilir. PG-12, nötrofil ve monositlerdeki inhibitör etkisi nedeniyle antiinflamatuvar etkiye sahiptir⁽¹⁸⁾.

Kompleman sistemi: Bakterinin plazma ile teması, patojen yüzeyindeki kompleman sistemlerinin hemen aktive olmasına neden olabilir⁽⁵⁾. Kompleman kaskadının son basamağı membran hücum komplekslerinin (C5-9) şekillenmesidir. C5a, kemoatraktandır, C3b ise C3'ün opsonik parçası olup PMN ve makrofajlar tarafından bakterilerin fagositozunu kolaylaştırır⁽¹⁾. CRP, klasik akut faz reaktanıdır; klasik kompleman yolunu aktive eder ve konak savunmasına ve inflamasyona eşlik eder⁽¹⁶⁾. Ig'ler ise inflamasyonda, kompleman kaskadının bakteri öldürme etkisini bozmadan komplemanların nötralize etme özelliklerini artırmaya yardım edebilir⁽²⁴⁾.

Antijen sunumu: Makrofajlar, fagositoz ile bakterileri elimine ederler. Bakterilerin parçalanmasından sonra fagosit, yüzeyindeki MHC sınıf II molekülleri aracılığı ile patojenlerin parçalarını sunar ve T hücrelerine bağlanır⁽²¹⁾. Sonuçta iki hücre de aktif hale geçer, bu olay sırasında çeşitli medyatörlerin salınımına neden olur. Travmadan sonra ve sepsis sırasında belirgin immunosüpresyon gelişebilir. Çeşitli medyatörler, örneğin PG-12, İL-10 bu olaya katılır⁽²⁶⁾. İmmünoşüpresyon yüksek olasılıkla özgün Ig'lerin olmaması nedeni ile antijen sunumu işleminin bozulmasının bir sonucu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Alberti S, Alvarez D, Merino S, Casado MT, Vivanco F, Tomas JM, Benedi VJ: Analysis of complement C3 deposition and degradation on Klebsiella pneumoniae, *Infect Immun* 1996;64(11):4726-32.
2. Amstutz P, Moyo JS: Disseminated intravascular coagulations, *Cah Anesthesiol* 1996;44(13):219-28.
3. Bannerman DD, Goldblum SE: Direct effects of endotoxin on the endothelium: barrier function and injury, *Lab Invest* 1999;79(10):1181-99.
4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure, *Chest* 1992;101(6):1481-3.
5. Casey LC: Immunologic response to infection and its role in septic shock, *Crit Care Clin* 2000;16(2):193-213.
6. Chung CS, Chaudry IH, Ayala A: The apoptotic response of the lymphoid immune system to trauma, shock, and sepsis. "Vincent JL (ed): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine" kitabında s.27-40 (2000).
7. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vermeulen L, Plaisance S, Boone E, Haegeman G: Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(8):3919-24.
8. Farmer P, Pugin J: Beta-adrenergic agonists exert their "anti-inflammatory" effects in monocytic cells through the IkappaB/NF-kappaB pathway, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279(4):675-82.
9. Kucukaydin M, Kocaoglu C, Koksal F, Kontas O: Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique, *J Pediatr Surg* 2000;35(1):41-3.
10. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T et al: Pathogenesis of septic shock in Pseudomonas aeruginosa pneumonia, *J Clin Invest* 1999;104(6):743-50.
11. Lemaire LC, van Wagenveld BA, van Gulik TM, Dankert J, van Lanschot JJ, Gouma DJ: Bacterial translocation to the thoracic duct in a setting of ischemia, partial resection and reperfusion of the porcine liver, *Dig Surg* 1999;16(3):222-8.
12. Li H, Llera A, Malchiodi EL, Mariuzza RA: The structural basis of T cell activation by superantigens, *Annu Rev Immunol* 1999;17:435-66.
13. Matute-Bello G, Winn RK, Jonas M, Chi EY, Martin TR, Liles WC: Fas (CD95) induces alveolar epithelial cell apoptosis in vivo: implications for acute pulmonary inflammation, *Am J Pathol* 2001;158(1):153-61.
14. Miethke T, Wahl C, Heeg K, Wagner H: Superantigens: the paradox of T-cell activation versus inactivation, *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106(1):3-7.
15. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ: The toll of innate immunity on microbial pathogens, *N Engl J Med* 1999;340(23):1834-5.
16. Mortensen RF, Zhong W: Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein, *J Leukoc Biol* 2000;67(4):495-500.
17. Nagata K, Okamura H, Kunitoh D, Uemura T: Mitogenic activity of Clostridium perfringens enterotoxin in human peripheral lymphocytes, *J Vet Med Sci* 1997;59(1):5-8.
18. Nielsen JD: The effect of antithrombin on the systemic inflammatory response in disseminated intravascular coagulation, *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(Suppl 3):11-5.
19. Norrby-Teglund A, Basma H, Andersson J, McGeer A, Low DE, Kotb M: Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy, *Clin Infect Dis* 1998;26(3):631-8.
20. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC: Microbiology of bacterial translocation in humans, *Gut* 1998;42 (1):29-35.
21. Peppelenbosch MP, DeSmedt M, Pynaert G, van Deventer SJ, Grooten J: Macrophages present pinocytosed exogenous antigen via MHC class I whereas antigen ingested by receptor-mediated endocytosis is presented via MHC class II, *J Immunol* 2000;165(4):1984-91.
22. Rafi AQ, Zeytun A, Bradley MJ, Sponenberg DP, Grayson RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS: Evidence for the involvement of Fas ligand and perforin in the induction of vascular leak syndrome, *J Immunol* 1998;161(6): 3077-86.
23. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP: Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(8):510-5.
24. Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR: Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin

- prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation, *Blood* 1999;93(3):942-51.
25. Satake K, Matsuyama Y, Kamiya M, Kawakami H, Iwata H, Adachi K, Kiuchi K: Nitric oxide via macrophage iNOS induces apoptosis following traumatic spinal cord injury, *Brain Res Mol Brain Res* 2000;85(1-2): 114-22.
 26. Sfeir T, Saha DC, Astiz M, Rackow EC: Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock, *Crit Care Med* 2001; 29(1):129-33.
 27. Souza AL Jr, Poggetti RS, Fontes B, Birolini D: Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production, *J Trauma* 2000;49(2):232-6.
 28. Stuber F: Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):60-4.
 29. Topham MK, Carveth HJ, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA: Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation, *FASEB J* 1998;12(9):733-46.
 30. Towfigh S, Heisler T, Rigberg DA, Hines OJ, Chu J, McFadden DW, Chandler C: Intestinal ischemia and the gut-liver axis: an in vitro model, *J Surg Res* 2000;88(2):160-4.
 31. Tsytsykova AV, Goldfeld AE: Nuclear factor of activated T cells transcription factor NFATp controls superantigen-induced lethal shock, *J Exp Med* 2000;192(4):581-6.
 32. Usui M, Kawarada Y: Endotoxin and its binding protein in organ failure, *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998;99(8):504-9.
 33. Van Way CW, Dhar A, Reddy R, Evans L, Wogahn B, Helling TS: Changes in adenine nucleotides during hemorrhagic shock and reperfusion, *J Surg Res* 1996;66(2):159-66.
 34. Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, Fink MP: Effect of mesenteric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and ATP content in rats, *Shock* 1999;12(2):127-33.
 35. White B, Schmidt M, Murphy C et al: Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line, *Br J Haematol* 2000;110(1):130-4.
 36. Yoo CG, Lee S, Lee CT, Kim YW, Han SK, Shim YS: Effect of acetylsalicylic acid on endogenous IkappaB kinase activity in lung epithelial cells, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280(1):L3-9.