

Sepsis Patogenezi

Rıdvan KARAALİ, Fehmi TABAK

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Sepsis, gelişen tedavi yöntemlerine karşın yüksek mortalite ile seyreden bir hastalık olma özelliğini korumaktadır. Sepsis patofizyolojisi son yıllarda yapılan araştırmalarla önemli oranda aydınlatılmış olmakla birlikte bu konuda açıklanamayan pek çok durum halen mevcuttur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 750.000 yeni sepsis olgusunun görüldüğü ve bunun da yaklaşık 250.000 ölümlü sonuçlandığı tahmin edilmektedir.¹

Sepsis; enfeksiyona karşı verilen sistemik enflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, sepsiste oluşan patolojik olayların birçoğunun anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Sepsis patogenezinin açıklığa kavuşturulması tanı, takip ve tedavi aşamalarındaki yeni gelişmeler açısından çok önemlidir. Araştırmacılar, konağın enfeksiyona karşı pasif kalmadığını, geniş spektrumlu, sonuçta hasar oluşturan endojen inflamatuvar mediatörler salındığını fark etmişlerdir. Sepsis triadı sistemik inflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizdir. Sepsis fizyopatolojisinde, mikrobiyal patojenler ve inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu vücutta hümmoral sistemin aktive olduğu ve çeşitli sitokinlerin salındığı gösterilmiştir.

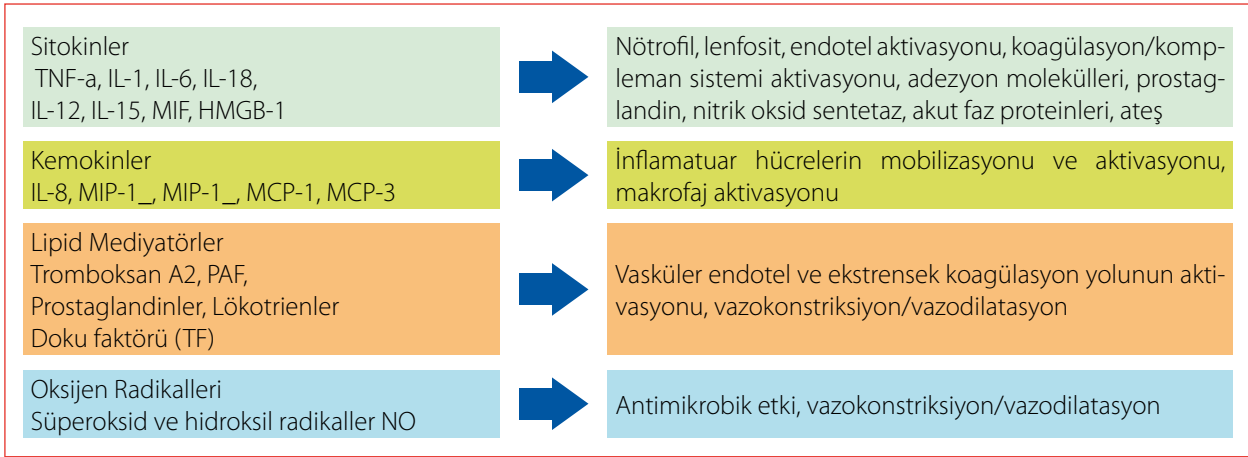
Sonuç, sistemik inflamatuvar yanıt, hemostatik değişiklikler ve organ hasarının ortaya çıkmasıdır.²⁻⁴

Mikroorganizmaların bazı antijenik yapıları ve toksinleri inflamasyonu başlatır (Tablo 1). Üzerinde en çok araştırma yapılan toksin gram negatif bakteri endotoksinleridir. Lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinin lipid A bölümü toksisiteden sorumludur. Ayrıca gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapısal komponentleri (peptidoglikan ve teikoik asitler), kapsül antijenleri ve ekzotoksinler (*S. aureus*'un toksik şok sendromu toksinleri (TSST), *S. pyogenes*'in pirojenik toksinleri, *P. aeruginosa*'nın ekzotoksin A'sı), mantarların hücre duvarı antijenleri, viral veya paraziter antijenler inflamasyona neden olabilir. Bu antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositik hücreleri CD14 reseptörüne bağlanarak uyarılır. Monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-8 ve trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır. IL-1 ve IL-6 T hücrelerini aktive ederek γ -interferon, IL-2, IL-4, granulosit-monosit-koloni-stimulan faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar^{2,3} (Tablo 2). Bu sitokinler lokal enfeksiyonun yenilmesinde çok yararlı olurken, büyük miktarlarda sentezlenerek dolaşıma karışmaları yaygın endotel hücre hasarı ile sonuçlanır. Endotelin zedelenmesi hemodinamik deği-

Tablo 1: Septik şok patogenezinde rol oynayan bakteriyel yapılar.

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün gram negatif bakteri	E. coli sepsisi Meningokoksemi
Peptidoglikan Lipoteikoik asit	Bütün bakteriler Gram pozitif bakteri	
Ekzotoksinler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>Aeromonas spp.</i>	α - hemolizin Streptolizin - O <i>E. coli</i> hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE*
Enzimler	<i>S. pyogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	1L-1b konvertaz Fosfolipaz C

*SPE: Streptokokal pirojenik ekzotoksin.



Şekil 1: Sepsis patogenezindeki mediatörler.³

şiklikler ve organ yetersizliği ile sonuçlanır. TNF lökosit yüzeyindeki adezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur. Aktive olmuş nötrofillerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücreninin zedelenmesini kolaylaştırır (Şekil 1). Ayrıca endotoksinin direkt etkisi veya sitokinlerin uyarımı ile tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması kapiller permeabilite artışına neden olur. Endotel hasarı, kapiller permeabilite artışı, kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi, dolaşımdaki kan volümünün azalması şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır (Şekil 2).

Endotoksin ayrıca kompleman sistemini de aktive eder. Açığa çıkan C3a ve C5a bazofil ve mast hücrelerini uyarak, histamin başta olmak üzere çoğu hipotansiyona neden olan vazoaaktif bazı mediatörlerin salgılanmasına neden olur. C5a ayrıca nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar. Endotel hücresi tarafından salgılanan, daha önce endotel deprese eden

faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur.

Endotoksin etkisi ile aktive olan sistemlerden biri de koagülasyon sistemidir. Sepsiste hücrelerden salınan sitokinlerin çoğu trombin yapımını uyarmakta, başlangıçta ekstrinsik yol ve daha sonra faktör XII aktivasyonu ile intrinsik koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Mikrovasküler yatakta fibrin trombüsleri oluşarak, organ yetersizliğine katkıda bulunur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanamaya yol açmakta, hastalarda hem kanama, hem trombüs gelişimi birlikte görülmektedir. Diğer taraftan fibrin, plazmin tarafından parçalanarak fibrinolize neden olmaktadır. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak tanımlanan bu tablo sepsisteki kötü prognozun en önemli nedenlerinden biridir.^{2,3}

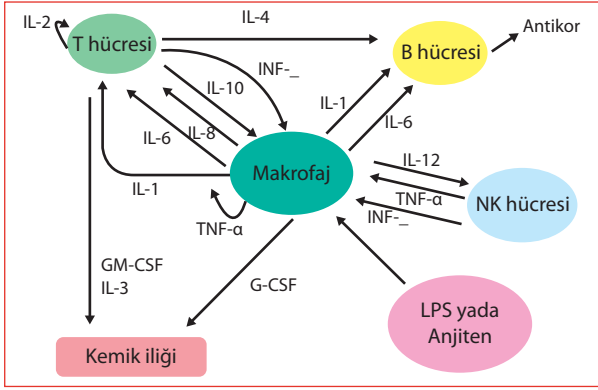
Karşı İnflamatuvar Yanıt

Sepsiste ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıt, zıt etki gösteren molekül, mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye, düzenlenmeye çalışılır. Kontr-inflamatuvar sitokinle-

Tablo 2: Sepsiste inflamatuvar mediyatörler.

Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-inflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-b
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF-a IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-g, TNF-a	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttırıcı protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IFN-g, interferon g; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositten açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-b, transforming büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü.



Şekil 2: Sepsis patogenezi.

re örnek olarak solübl TNF reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri verilebilir. IL-10 anti-inflamatuvar 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, prostanoidler ve trombosit aktive edici faktörün salınımı da meydana gelir (Tablo 3). Sepsis hastalarında bağışıklığın baskılanmasının önemli bir nedeni de lenfosit apoptozudur. İlginç olarak lenfosit apoptozunda benzer artış yoğun bakımdaki sepsis olmayan hastalarda da görülür. Sepsis hastalar genellikle lenfopeniktir. Ek olarak bu hastalarda B ve CD4 lenfosit subgruplarında da azalma görülür. Sepsis hastaların önemli bir kısmında görülen T-hücre yanıtında azalma ve anergi, ilk başta ortaya çıkan pro-inflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik aşırı bir karşı yanıtıdır (Tablo 4). Bu durum aynı zamanda daha sonra ortaya çıkabilecek organ yetersizliğinin gelişimine de neden olabilir. Değişik araştırmacılar, ortaya çıkan immünsüpresyonun önlenmesinin sepsis tedavisinde bir rolü olabileceğini öne sürmüştür. Deney hayvanlarında çekal ligasyon ve delme sonrası ortaya çıkan sepsiste lenfosit apoptozunun önlenmesinin mortaliteyi

Tablo 3: Sepsiste sitokinler.⁷

Proinflamatuvar	Antiinflamatuvar
TNF-α	IL-10
IL-1	IL-4
IL-8	sTNFR
IL-6	IL-1 Ra
PAF	IL-13

Tablo 4: Sepsisli hastalarda immünsüpresyon nedenleri.

- İnflamatuvar yanıtın (Th1), anti-inflamatuvar yanıtı (Th2) kaybı
- Anerji
- Apoptoza bağlı CD4T hücre, B hücre ve dendritik hücre kaybı
- Makrofajlarda MHC Sınıf II ekspresyonunun azalması
- Apoptotik hücrelerin immünsüpresif etkisi

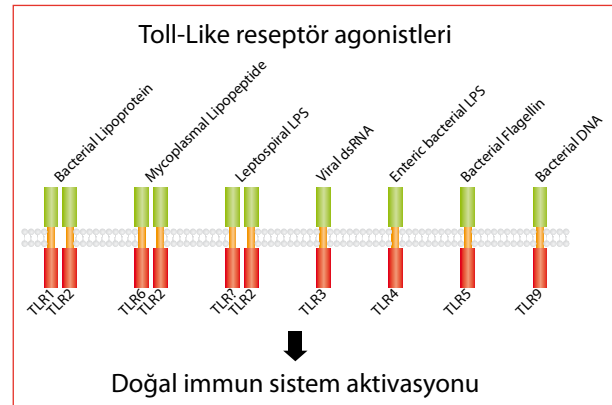
azalttığı gösterilmiştir. İnterferon gama tedavisinin kullanıldığı küçük bir çalışmada ise sepsis hastalarında nispeten daha iyi bir sağkalım elde edilmiştir.^{2,4}

Septik Süreci Başlatan Mikrobiyolojik Etkenler

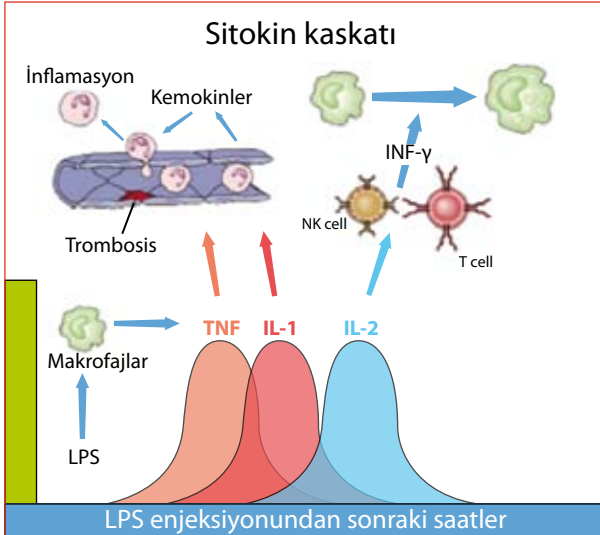
Lipopolisakkarid (LPS)'in septik süreci başlatabilmesi için konakçı hücrelerinde LPS-bağlayıcı protein (LBP) ve CD14 opsonik reseptörün varlığı gerekir. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14) dolaşımında da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS ile uyarılır. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar. Deneysel modellerde CD14'e karşı geliştirilen antikorların sepsis şok mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. CD14'ün keşfi ile konakçının LPS'ye olan yanıtı daha iyi anlaşılabilir. Dolayısıyla LPS-LBP kompleksinin hangi yolla hücreleri aktive ettiğini açıklamak mümkün olmamıştır. Bu belirsizlik "Toll-like" reseptörler (TLR)'in keşfi ile ortadan kalkmıştır. Kısa zamanda birçok TLR bulunmuştur. Bakteriye ve fungal kaynaklı birçok proteine karşı reseptörler tanımlanmıştır (Şekil 3). TLR-4, LPS reseptörüdür. TLR-2 esas olarak gram-pozitif hücre duvar yapılarını tanıyarak. 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 enfeksiyöz etkene karşı değişik olguların farklı yanıtlar vermesini de açıklayabilir.^{3,5,9}

Sinyallerin Amplifikasyonu

Mikroorganizma ve konakçının ilk karşılaşmasından sonra doğal immün sistemde humoral ve hücreli immüniteyi kapsayan yaygın bir aktivasyon başlar. Bu noktada mononükleer hücreler klasik pro-inflamatuvar sitokinleri salarak [interlökin (IL)-1, IL-6 ve TNF gibi] kilit rol oynar. TNF ve IL-1 inflamatuvar sitokinlerin prototipini oluşturur ve LPS'ye bağlı sepsis 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



Şekil 3: Toll-Like reseptör agonistleri.⁹



Şekil 4: Sepsis immun sistemin aktivasyonu.³

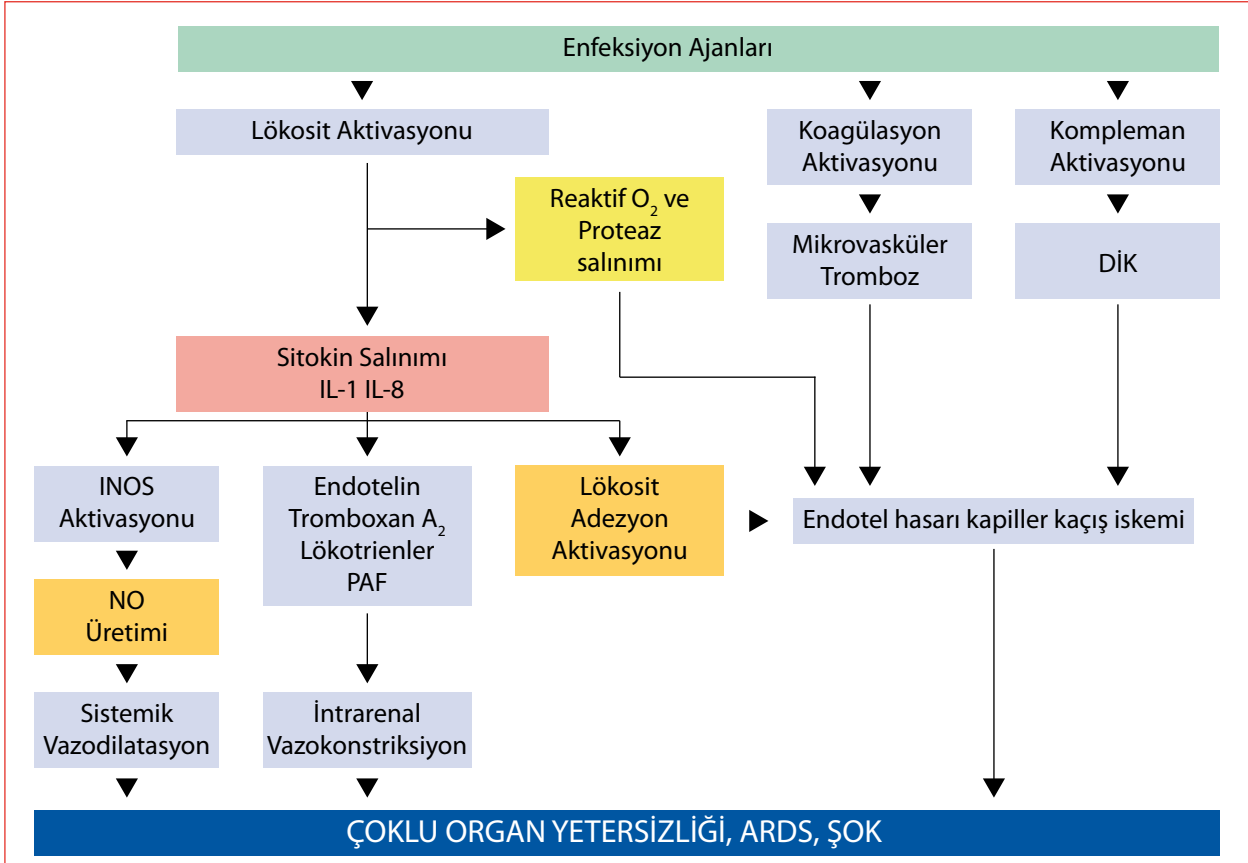
salınımına neden olur (Şekil 4). Anti-TNF veya anti-IL-1 ajanların kullanımının sepsiste mortaliteyi önleyemesinin belki de en önemli nedeni bu konuda klinik çalışmaların yapılamamasıdır. Genellikle hastalar septik sürecin ileri safhalarında gelmektedir ve erken dönemde aktive olan bu sitokinlerin blokajı 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.²⁻⁹

Endotel Disfonksiyonu

Sepsiste hedef organ damar endotelidir ve hemen hemen bütün mediyatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TNF-a, IL-1, PAF, lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) endotel permeabilitesini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden açığa çıkan toksik oksijen redikalleri ve lizozomal enzimler de endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca, orada organ perfüzyonu bozulur ve organ yetersizliği gelişir²⁻⁹ (Şekil 5).

Koagülasyon Kaskadı

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. Koagülasyon yolları, 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 dönüşür ve nihayetinde fibrinojenden fibrin oluşumuna



Şekil 5: Endotel disfonksiyonu.

türüne ve yoğunluğuna bakılmaksızın mortalite %90'ın üzerindedir. Organ yetersizliğinin 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 trombosit aktif ve 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 indüklenabilir nitrik oksit sentaz enzimi nitrik oksit yapımını aşırı derecede artırır. Aşırı nitrik oksit salınımı hem vasküler instabiliteye hem de miyokard depresyonuna neden olur. Sepsiste ortaya çıkan oksijen açığı ile sağ kalım doğrudan ilişkilidir. Dokuya oksijen sunumunu artıran her türlü girişim sağ kalımı da olumlu yönde etkiler. Bazen oksijen sunumu normal olsa da hücrelerin oksijeni kullanmalarında sorun olabilir. Bu aşamada artık mitokondriler oksijen kullanamaz hale gelmiştir^{2,10} (Şekil 8).

Sonuç

Sepsis yüksek mortalite, morbidite ve tedavi maliyetleri ile ciddi bir sağlık sorunudur. Ağır sepsisli hastalar (sepsis + akut organ disfonksiyonu), yüksek ölüm riski taşırlar. Sistemik enflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizis ağır sepsis hastalarında görülen bozulmuş

homeostazisin ana bileşenleridir. Sepsis patofizyolojisi konusunda bilgilerimizin artmasıyla birlikte, araştırmacılar sepsis kaskadını kırabilecek yeni tedavi ajanları geliştirme şansı bulabileceklerdir.

Kaynaklar

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
2. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457.
3. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348/2:138-150.
5. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355/16:1699-1713.
6. Schlossberg D. Clinical Infectious Disease. In: Carmen E. DeMarco and Rodger D. MacArthur. Sepsis and Septic Shock. New York; p9-19
7. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35(9):535-44.
8. Bernard GR. Drotrecogin alfa (activated)(recombinant humanactivated protein C) for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31;85-93.
9. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
10. Reinhart K, Bloos F, Brunkhorst: Pathophysiology of sepsis and MOF in *Textbook of Crit Care* 5th Ed. 2005.
11. Yorgancı K. Sepsis patofizyolojisi *Yoğun Bakım Dergisi* 2005;5(2):80-84.