
Sepsis

Yeni Tanımlar ve Patogenez

Mehmet DOĞANAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tablolar gittikçe artan sıklıkta görülmektedir. Ölüm oranı hala yüksektir. Kullanılan terminolojide henüz tam bir birlik sağlanamamıştır. Ortak terminoloji kullanımı için, son yıllarda nekroz faktörü, interlökinler ve trombosit aktive eden faktörler, sepsis patogenezinde ana mediatörler olarak kabul edilmektedir.

Sepsiste en önemli inflamatuvar cevap endotelde oluşur. İnflamatuvar reaksiyon endotel hasarına yol açar. Bunun sonucu organ yetmezliği ve bir çok metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Bu yazıda sepsis ile ilgili yeni tanımlar ve patogenezde güncel duruma yer verildi.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Yeni tanımlar, Patogenez.

SUMMARY

Sepsis: New Definitions and Pathogenesis

Sepsis and its sequelae are increasingly common and mortality rate is still high. The terminology used for sepsis has not been yet standardized. There is a confusion in communication for both clinicians and researchers concerning sepsis and its sequelae. In recent year, new definitions were offered for sepsis. Many mediators of pathogenesis of sepsis have recently been described. Tumor necrosis factor, interleukins and platelet activating factor seem as a central mediator of sepsis.

The most important inflammatory response is seen in endothels. Endothelial damage leads to organ failure and metabolic derangements. In this paper, new definitions and current concept on pathogenesis of sepsis were reviewed.

Key Words: Sepsis, Definition, Pathogenesis.

Günümüzde tıbbi teknolojide ve uygulamalardaki gelişmeler infeksiyon riskini de arttırmaktadır. Değişik amaçlı kateterler ve diğer invaziv ekipmanlar sıkça uygulanmaktadır. Kanseri tedavisindeki son gelişmeler, kanserli hastaların yaşam sürelerini uzatmış ve organ transplantasyonları yaygın olarak yapılmaya başlanmıştır. Bu hastalarda kortikosteroidler ve diğer immünosüpresif ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıbbi gelişmeler metabolik, kanserli ve immün yetmezliği olan hastaların yaşam sürelerini de uzatmıştır. Bu olumlu gelişmeler infeksiyon riskinde artışı da beraberinde getirmektedir. Bu infeksiyonların en ağır şekli sepsis ve sepsisle ilgili septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve organ yetmezliği gibi klinik tablolardır (1).

Sepsis, septik şok ve organ yetmezliği gibi sepsis ile ilgili klinik tabloların gerçek insidansını vermek ülkemiz ve diğer ülkeler için zordur. Sepsis klinik tablosunun tanımında henüz tam bir fikir birliği yoktur, ayrıca bildirimi zorunlu bir hastalık da değildir. Bu nedenle gerçek rakamlar vermek mümkün değildir. Buna rağmen Amerika, Avrupa ve diğer ülkelerde sepsis görülme sıklığında son yıllarda önemli artışlar olduğu dikkati çekmektedir. Amerika'da yılda 70.000-300.000 sepsis olgusu görüldüğü ve 30.000-100.000 olgunun sepsisten kaybedildiği belirtilmektedir (2,3). Hollanda'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, hastaneye yatırılan her 1000 hastanın 13.6'sında sepsis sendromu gözlenmiştir (4). Ülkemizde sepsis ile ilgili en geniş çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. 1983-1989 yılları arasında kapsayan 7 yıllık döneme ait gram negatif bakteriyemi olguları değerlendirilmiş, fakat sepsisin görülme sıklığı konusunda bilgi verilmemiştir (5).

Sepsis, hastanede gelişen (nazokomiyal) sepsis ve hastane dışında gelişen sepsis olarak ikiye ayrılabilir. Hastane dışında gelişen sepsisler de en sık etken *S. aureus* ve *E. coli*'dir. *S. aureus* için en sık giriş kapısı deri, yumuşak doku ve solunum yollarıdır. *E. coli* sepsisi ise en sık üriner sistem infeksiyonlarından kaynaklanmaktadır.

Bunun yanı sıra hastane kaynaklı sepsisler gittikçe artan sıklıkla görülmektedir. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olan hastaların yaşam sürelerinin uzaması, immünosüpresif ajanların kullanılması, teşhis veya tedavi amacı ile invaziv tekniklerin yaygın kullanılması sepsis görülme sıklığını arttırmaktadır. Nazokomiyal sepsisin görülme sıklığı hastaneden hastaneye değişmektedir. Yatak kapasitesi fazla olan ve invaziv girişimlerin yaygın uygulandığı hastanelerde daha sık görülmektedir (37).

Sepsis etyolojisinden bir çok bakteriyel etken sorumludur. Antibiyotiklerin kullanım alanına girmeden önce streptokoklar ve stafilokoklar en sık sepsis nedeni olan bakteriler iken antibiyotik döneminde gram negatif bakteriler gittikçe artan oranda sepsis etkeni olarak izole edilmeye başlanmıştır. Değişik çalışmalarda, gram negatif bakterilerin sepsisli hastaların %20-64'ünde etken olduğu görülmektedir. Gram pozitif bakteriler ise %27 ile %74 arasında etken olarak izole edilmektedir. Polimikrobiyal izolasyon %20'nin altındadır (3,4,6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gram pozitif bakterilerin, özellikle stafilokok sepsislerinin görülme sıklığında artış dikkati çekmektedir (6).

Gram negatif bakteriyel sepsislerde en sık etken olarak sıklık sırasına göre; *E. coli*, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* ve diğer nadir gram negatif bakteriler izole edilmektedir (3,7,5). Gram pozitif bakteriyel sepsislerde ise; koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve enterokok türleri en sık etken olarak izole edilmektedir (4,6). Bütün sepsislerin %5-15'inden anaeroblar sorumludur. En sık izole edilen etken *Bacteroides fragilis* ve füzobakterilerdir. Diğer anaeroblar daha az sıklıkla sepsis etkenidirler (8).

Klinik uygulamalarda, sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımında tam bir fikir birliği yoktur. Sepsis, septisemi, septikopyemi, piyemi, bakteriyemi, sepsis sendromu ve septik şok gibi terimlerin aynı amaçla kullanıldığı görülmektedir.

Septisemi: Mikroorganizmaların ve onların toksinlerinin dolaşımında bulunması sonucu gelişen sistemik hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır. Bu tanım klinik olarak kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda değişik şekillerde bu terimin kullanılması, tıbbi literatürde sonuçların yorum ve karşılaştırılmasında karışıklığa yol açmaktadır. Septisemi, kanı infekte eden patojen mikroorganizmaların oluşturduğu bütün klinik tabloları tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bu terimin kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Sepsis ve sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımında farklı terminolojinin kullanılması, araştırma protokollerinin ve tedavi modellerinin karşılaştırılmasında ve sonuçların yorumlanmasında problem yarattığı, konu ile ilgili bilim adamlarının ortak görüşüdür. Terminolojide standardizasyonu sağlamak için Bone yeni tanımlar ortaya koymuş ve sepsis sendromu tanımını getirmiştir (9). Bone'un yaptığı ilk tanımda; sepsis, infeksiyonun klinik belirtilerinin, takipne (solunum sayısı >20/dk), taşikardi (kalp atımı

>90/dk), hipertermi (>38.3°C) veya hipotermi (<35.6°C) ile beraber bulunması olarak tanımlanmıştır.

Sepsis sendromu: Sepsis ile beraber organ perfüzyon bozukluğu belirtilerinden en az birinin bulunması; hipoksi, laktat seviyesinin yükselmesi, oligüri, mental durumda değişiklik olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlar bir çok çalışmalarda kullanılmıştır. Sepsis sendromu gram negatif veya gram pozitif bakteriyel infeksiyonlar sonucu gelişebileceği gibi patojen virüsler, mantarlar veya riketsiya infeksiyonları gibi infeksiyöz nedenlerle veya ağır travma, yanık veya akut pankreatit gibi infeksiyöz olmayan nedenlerle de gelişebilir denilmektedir. Bir çok klinik durumda sepsis sendromunun gelişmesi kullanımında karışıklıklara yol açmıştır.

Sepsis patogenezi üzerinde yapılan çalışmalar, bu konuyu anlamamızda önemli ilerlemeler sağlamıştır. Patogenezdeki bu gelişmeler sepsis tanımını yeniden gözden geçirme zorunluluğunu getirmiştir. "American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine" 1991 yılında yaptıkları ortak toplantıda sepsis ile ilgili tanımları yeniden gözden geçirmiştir. Bu toplantıda getirilen sepsis spektrumu içerisinde yer alan yeni tanımlar aşağıdadır (10).

İnfeksiyon: Normalde steril konak dokularında mikroorganizmaların bulunması veya mikroorganizmaların bu dokulara invazyonuna verilen inflamatuvar cevap ile karakterli bir mikrobiyal fenomendir.

Bakteriyemi: Canlı bakterinin dolaşımda bulunmasıdır. Virüs, mantar, parazit ve diğer patojenlerin kanda bulunması benzer şekilde ifade edilmelidir (viremi, fungemi, parazitemi gibi).

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu: Değişik ağır klinik durumlara inflamatuvar cevap olarak tanımlanmıştır. İnfeksiyöz ve infeksiyöz olmayan (pankreatit, yanık, multiple travma gibi) nedenlere bağlı gelişebilir. Aşağıdaki parametrelerden iki veya daha fazlasının bulunması halinde bu tanım kullanılır;

* Vücut ısısının 38°C'nin üstünde veya 36°C'nin altında olması,

* Kalp atım hızının dakikada 90'nın üzerinde olması,

* Solunum hızının dakikada 20'nin üzerinde veya arteriyel karbondioksit basıncının 33 mmHg'nin altında olması,

* Lökosit sayısının 12000/mm³ üstünde veya

4000/mm³ altında olması, periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunması.

Sepsis: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu infektif bir nedene bağlı olarak gelişmiş ise sepsis olarak tanımlanmaktadır.

Ağır (severe) sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklik bulunabilir. Yalnız bu bulgularla sınırlı değildir.

Septik şok: Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman, inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir.

Sepsise bağlı hipotansiyon: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın, bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'den daha fazla aşağı düşmesi.

Multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde olan bir hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunması MODS olarak isimlendirilmektedir. Bu klinik tabloda tedavisiz homeostaz sağlanamaz.

Yukarıdaki tanımlar henüz tamamen yerleşmemiştir. Bone'nun ilk yaptığı tanımlamalarda sepsis sendromu tanımı getirilmiştir (9). Sepsis sendromu tanımı içinde, bakteriyel infeksiyonlar dışında, diğer etkenlere bağlı ağır infeksiyonlar ve infeksiyon dışı nedenlerle (yanıklar, multiple travmalar, akut pankreatit gibi) oluşan ağır klinik tablolar da girmekteydi. Bu karmaşaya yol açmıştır. Daha sonra yapılan ortak konsensus toplantısında, sepsis sendromu yerine ağır sepsis tanımı getirilmiştir (10). Bu toplantıda ayrıca sistemik inflamatuvar cevap sendromu tanımı ortaya konulmuştur. Eğer sistemik inflamatuvar cevap sendromu infeksiyon sonucu gelişmiş ise sepsis denilmelidir. Organ perfüzyon bozukluğu, organ disfonksiyonu ve hipotansiyon olan sepsis durumlarında ağır sepsis tanımının kullanılmasının uygun olacağı belirtilmektedir. Sistemik inflamatuvar cevap sendromu, infeksiyon dışında, yanıklar, pankreatit, iskemi, multiple travma ve doku yaralanmaları, hemorajik şok ve immünolojik nedenli organ hasarları sonucu da gelişmektedir. Bu tanımların ne kadar uygulanabilir olduğunu önümüzdeki yıllarda yapılacak çalışmalar ortaya koyacaktır.

PATOGENEZ

Sepsisin patogenezi karmaşık bir olaydır. Bakterinin organizmaya yerleşip, konak defansı ile etkileşimi sonucu hastalık ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışını, konağın immün sisteminin durumu ve bakteriyel virulans faktörleri belirler. Burada sepsiste rol oynayan, konağa ait faktörler, mikrobiyal faktörler ve fizyopatolojik olaylar gözden geçirilecektir.

Konağa ait faktörler ve enfeksiyonun giriş kapısı: Sepsise neden olan bakteriler, dolaşıma genellikle damar dışı bir enfeksiyon odağından yayılım sonucu girer. Bazen de damar içi kateter, septik tromboflebit, bakteriyel endarterit, endokardit, mikotik anevrizmalar ve damar greftlerinden sepsis kaynaklanabilir (11,12). Sepsislerde en sık primer enfeksiyon odağını üriner sistem enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar ve damar içi kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır. Primer enfeksiyon odağının diğer anatomik yerlerde yerleşmesi daha az orandadır. Hastane dışında gelişen sepsislerde en sık giriş kapısını solunum sistemi ve üriner sistem oluştururken, nazokomiyal sepsislerde ise damar içi kateter ve üriner kateter enfeksiyonları oluşturmaktadır (11-13).

İnfeksiyona karşı konağı koruyan savunma mekanizmalarının bozulması, lokal veya sistemik enfeksiyonlara zemin hazırlar. Konak savunma mekanizmalarını üç kategoride toplayabiliriz; anatomik bariyer, hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler), spesifik ve nonspesifik humoral defans. Tablo 1'de konak savunma mekanizmaları ve bunları bozan durumlar özetlenmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı, organizmayı koruyan en önemli defans sistemi anatomik bariyerdir. Sağlam deri ve mukozalar, mikro-

Tablo 1. Konak Savunma Mekanizmaları.

Savunma Mekanizması	Bozan Durumlar
Deri ve mukoza	Damariçi kateter Yanıklar Travma
Fagositik hücreler	Granülositopeni Diabetes mellitus
Kompleman sistemi	Konjenital veya akkiz yetmezliği
İmmünoglobulinler	B lenfosit maligniteleri Konjenital veya akkiz yetmezliği
T lenfositler	Lenfomalar AIDS

organizmaların daha derin dokuya girmelerini engeller. Travma, yanık veya perkütan damar içi kateterler bu bariyeri kırar. Gastrointestinal mukoza ve diğer mukozalar, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon tedavisinden zarar görürler. Diğer önemli bir savunma mekanizması ise, vücut sekresyon ve ekskresyonlarının normal akımıdır. Bunların obstrüksiyonu, o anatomik bölgede doku basıncının artmasına, kan akımının azalmasına ve bakteriyel proliferasyona neden olur. Buna safra yolları enfeksiyonlarını, postobstrüktif pnömonileri ve bazı üriner sistem enfeksiyonlarını örnek gösterebiliriz (11,14).

Sepsisle ilgili yapılan çalışmalarda, konağa ait bazı faktörler ve bazı tedaviler sepsis için risk faktörleri olarak verilmiştir. Bunlar Tablo 2'de özetlenmiştir (7,11,12). Bu faktörler bakteriyel etkene göre de farklılık gösterebilir. Örneğin, *S. epidermidis* sepsislerinde en sık damar içi kateterler sorumlu tutulmaktadır (15).

Tablo 2. Sepsis İçin Risk Faktörleri.

Konağa ait faktörler

- Altta yatan öldürücü hastalık
- İleri yaş
- Siroz
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek hastalığı
- Granülositopeni
- Geniş travma ve yanıklar
- Kortikosteroid ve diğer immünoşüpresif tedavi
- Lokal enfeksiyonlar

Terapötik faktörler

- Yoğun bakım ünitesinde bakım
- İnvaziv damar kateterleri
- Fazla miktarda parenteral mayi veya kan ve kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar (üriner kateter ve enstrümantasyon, entübasyon, endotrakeal tüp, mekanik ventilatör)
- Büyük cerrahi girişimler

Sepsisli hastalarda, bakteriyemi aşağıdaki klinik durumlardan biri şeklinde başlar (11,12);

a. İmmün sistemi sağlam, sağlıklı kişilerde lokal enfeksiyonun (peritonit, apse, hidronefroz veya kolanjit gibi) yayılması.

b. Yenidoğanlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, küçük bir enfeksiyon odağından (sellülit, follikülit gibi) kaynaklanabilir. Bazen de enfeksiyon odağı belirlenemez.

c. Bakteri damariçi kateter, intravenöz mayi ile

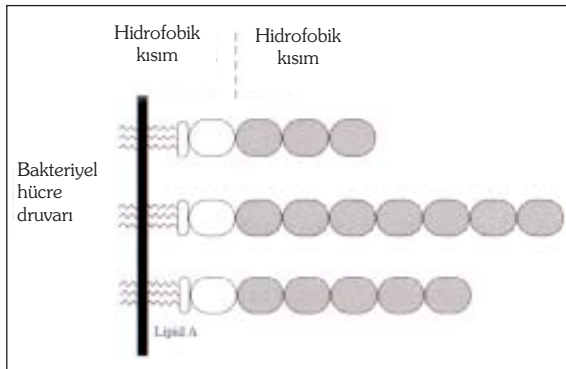
lokal bariyeri aşarak direkt dolaşıma geçer.

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *N. meningitidis* ve *S. aureus* genellikle belirlenebilen herhangi bir fokal infeksiyon odağı olmadan bakteriyemi yapabilir. Gram negatif basiller ise Tablo 2’de verilen predispozan faktörlerden biri olmadan nadiren bakteriyemiye neden olurlar (11,12,14).

Mikrobiyal faktörler: Sepsis etkeni olan bakterilerin çoğunluğu endojen floradan kaynaklanmaktadır. İnfeksiyonun gelişmesinde bakteriyel virulans faktörleri (adherans, seruma direnç, antifagositik yüzey, hücre içinde canlılığını koruma, enzim ve toksinler gibi) rol oynar. Sepsis ve onun sonucu olarak gelişen klinik tabloların oluşmasında, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel hücresel yapıların ve toksinlerin de önemli rolü vardır. Bu hücresel yapılar ve toksinler organizmada değişik biyolojik sistemleri aktive eder ve sepsisteki fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu endojen mediatörlerin açığa çıkmasını sağlar (11,12,14,16,17).

Sepsiste en sık etken olarak izole edilen bakterilerin, biyolojik sistemi aktive eden bilinen hücresel yapıları ve toksinleri Tablo 3’de özetlenmiştir. Kapsül polisakkaridleri, peptidoglikan yapı, lipoteikoik asit, protein A ve endotoksin, in vitro kompleman komponentlerini ve koagülasyon sistemlerini aktive eder. Bu bakteriler tarafından oluşturulan bakteriyemilerde sözkonusu sistemlerin aktivasyonunun hangi sıklıkta oluştuğu ve klinik seyri nasıl etkilediği tam açıklığa kavuşmamıştır (2,5,18,19).

Etkisi en iyi bilinen bakteriyel yapı, gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan lipopolisakkarid yapısındaki endotoksinlerdir. Endotoksinin yapısı Şekil 1’de şematik olarak görülmektedir. Endotoksemiden sorumlu olan kısım lipid A yapısıdır (2,17). Endotoksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), pirojenik ekzotoksin A, ekzotoksin A, gram pozitif bakteri veya mantar hücre duvarı yapı-



Şekil 1. Endotoksinin (LPS) şematik yapısı

Tablo 3. Biyolojik Aktivitesi Olan Bazı Bakteriyel Yapılar ve Ürünler.

Hücresel yapılar	Toksinler veya ürünler
Gram pozitif bakteri	
<i>S. pneumoniae</i>	
Kapsül polisakkarid	
Peptidoglikan (mukopeptid)	Pnömolizin
Lipoteikoik asit	
C-substans	
M-protein	
Grup A Streptokoklar	
Kapsül (hyaluronik asit)	Pirojenik ekzotoksin (A, B, C)
C-antijenler (gruba spesifik)	Streptolizin O-S
M ve T proteinler	
(tipe spesifik)	Streptokinaz
Peptidoglikan	DNAaz
Lipoteikoik asit	Deoksiribonükleaz
Hyaluronidaz	
<i>S. aureus</i>	
Kapsül	Koagülaz
Protein	Clumping faktör
Polisakkarid A	Stafilokinaz
Lipoteikoik asit	Hyaluronidaz
Peptidoglikan	Pirojenik ekzotoksin (A, B)
	Hemolizin (α , β , γ , δ)
	Lökosidal toksin
	Eksfoliatif toksin
	Enterotoksin (A-E)
	TSST-1
<i>B. cereus</i>	
	Serolizin
<i>B. alvei</i>	
	Alveolizin
<i>C. perfringens</i>	
	Perfringolizin O ($\emptyset$ - toksin)
<i>C. septicum</i>	
	Septikolizin O (δ - toksin)
<i>C. histolyticum</i>	
	Histolitkolizin O (ϵ - toksin)
<i>L. monocytogenes</i>	
	Listeriolizin O
Gram negatif bakteri	
<i>E. coli</i>	
	Endotoksin
	Alfa - hemolizin
<i>P. aeruginosa</i>	
Slime glikolipid	Endotoksin
	Ekzotoksin (A, S7)
	Hemolizin (ısıya dayanıklı, ısıya dayanıksız)
	Lökosidal toksin

ları, viral ve mantar antijenler sepsis kaskadını başlatır (2,5,18).

FİZYOpatoloji

Sepsisteki fizyopatolojik olaylar oldukça karmaşıktır. Bakteri hücre duvarında yer alan bir çok antijenik yapı ve toksinler; dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden bir çok güçlü mediatörün salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1, 2 ve 6 (IL-1, IL-2 ve IL-6) ve trombosit aktive eden faktördür (PAF) (2,6,17).

TNF- α , IL-1 ve PAF salınımından sonra, araşı-

donik asit lökotrienlere, tromboksan A₂ ve prostaglandin E₂ (PGE₂) ve I₂ (PGI₂)'ye metabolize olur. IL-1 ve IL-6, T hücrelerini aktive eder. Gamma interferon, IL-2, IL-4 ve granülosit- monosit koloni stimüle eden faktör oluşur. Bu esnada koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (2,6,14). Sepsiste belirlenen endojen mediatörler Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Sepsisin Endojen Mediatörleri.

İnterlökin 1, 2, 4, 6, 8
Trombosit aktive eden faktör
Araşidonik asit metabolitleri:
* Lökotrienler B ₄ , C ₄ , D ₄ , E ₄
* Tromboksan A ₂
* Prostaglandinler E ₂ , I ₂
Gamma-interferon
Granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör
Endotelden salınan gevşetici faktör
Endotelin-1
Kompleman C _{3a} , C _{5a}
Polimorfonükleer lökositler:
* Toksik oksijen radikalleri
* Proteolitik enzimler
Adezyon molekülleri
* Endotel-lökosit adezyon molekül-1
* İntrasellüler adezyon molekül-1
* Damar hücresi adezyon molekül-1
Trombositler
Transforming growth faktör beta 1
Damar permeabilite faktörü
Bradikinin
Koagülasyon faktörleri
Fibrin
Plasminojen aktivatör inhibitörleri
Miyokardı deprese eden madde
Beta-endorfin
Isı şok proteinleri
Aminoasitler

Pirojenik ekzotoksin A oluşturan grup A streptokoklarla oluşan bazı infeksiyonlarda şok, erişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS), böbrek yetmezliği ve doku hasarı görülür. Bu tablo streptokoksik toksik şok sendromu (Strep-TSS) olarak isimlendirilmektedir. Pirojenik ekzotoksin, insan ve hayvan çalışmalarında, ateş oluşturmaktadır. Streptokokal pirojenik ekzotoksin A ve B'nin insan mononükleer hücrelerinden TNF-α, IL-1, IL-6 sentezini başlattığı gösterilmiştir. Bu da TNF-α'nın, Strep-TSS'li hastalarda ateş, şok ve doku hasarında önemli mediatör olduğunu desteklemektedir (18). TSST-1 de endotoksin etkisini arttırmakta, inflamatuvar mediatörlerin yapımını stimüle etmektedir ki bunlardan en önemlisi TNF-α'dır. Böylece TSS'de şok ve organ

yetmezliği tablosu gelişir (6,19).

Etkisi en iyi bilinen bakteriyel antijen, endotoksinlerdir. Endotoksinler, mononükleer fagositleri, endotel hücrelerini ve diğer hücreleri de aktive eder. Bu hücrelerle, koagülasyon kaskadı ve kompleman sistemi de aktive olur (11,14).

Sepsiste rol alan hemen hemen bütün mediatörler damarlar üzerine etkilidir. Endotoksin, TN-α, IL-1, PAF, lökotrienler ve tromboksan A₂ endotel permeabilitesini artırır. Ayrıca kompleman kaskadının aktivasyonu da endotel hasarı yapar. Komplemanın aktivasyonu, damar permeabilitesini direkt veya nötrofilleri aktive ederek indirekt yolla bozar. Ayrıca degranülasyon esnasında nötrofillerden toksik oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Bunlarda endotel permeabilitesini artırır. Damar permeabilitesinin artması ve endotel hasarı, mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Bir anatomik yerde yeterli endotel hasarı oluşunca orada organ yetmezliği gelişir. Eğer bir çok yerde endotel hasarı oluşur ise bu süreç multi-organ yetmezliği ile sonuçlanır. Hasar kontrol edilemez ise metabolik anarşi gelişir ve hasta ölür. Sepsiste en sık karşılaştığımız organ yetmezliği; akciğer, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliğidir (2,6,20).

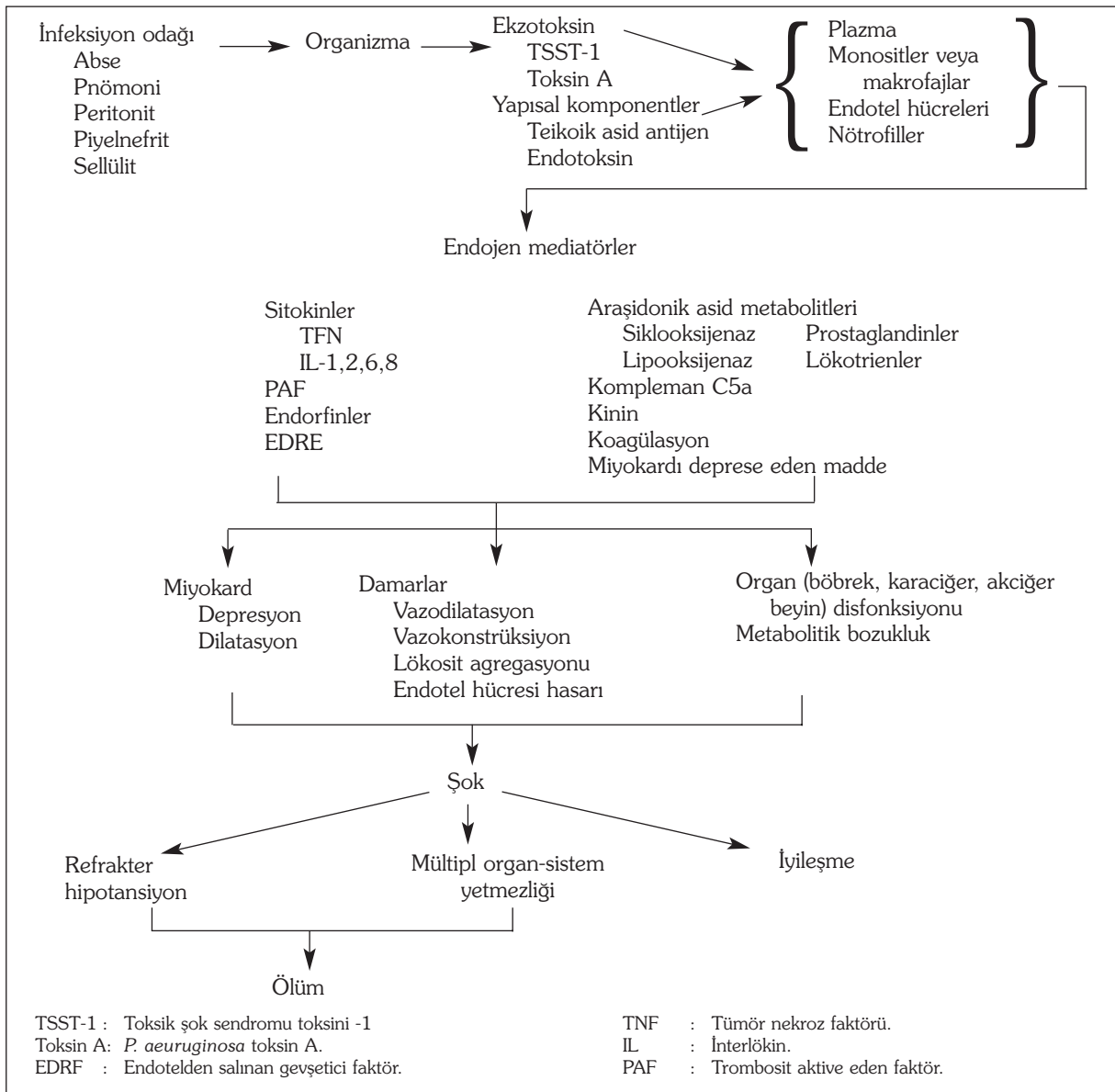
Sepsiste, damar permeabilitesinin bozulması, trombosit ve nötrofil agregasyonu, küçük damarlar da mikrotrombüslerin oluşumunu başlatır. Endotoksin, TNF-α, IL-1 ve diğer endojen mediatörler kontakt ve koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonu (faktör XII), plazminojeni plazmine çevirir ve intrinsek koagülasyonu başlatır. Fibrinojen, fibrine dönüşür. Bunu pıhtılaşma izler. Fibrinolitik aktivite artar. Genellikle şok ile beraber kontrol edilemeyen koagülasyonun aktivasyonu, trombozis, trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, V ve VIII) tüketimi ile sonuçlanan DIC tablosu ortaya çıkar. Klinikte, deri ve mukoza kanamaları ile kendini gösterir (1,2,11,14,16). DIC, sepsisli hastalarda prognozu kötü yönde etkileyen fizyopatolojik bir olaydır. Sepsisli hastalarda, DIC olanlarda ölüm %77, DIC olmayanlarda ölüm %32 olarak bildirilmiştir (21).

Sepsisteki fizyopatolojik olaylardan biri de septik şoktur. Septik şok, en fazla gram negatif bakteriyel sepsislerde görülür. Benzer klinik sendrom gram pozitif, bakteriyel, viral, mantar, mikobakteriyel, riketsia ve protozoer infeksiyonlarda da görülebilir (2). Değişik klinik çalışmalarda, gram negatif sepsis, *S. aureus*, *S. epidemidis* ve *S. pneumoniae* sepsislerinde şok görülme oranı Tablo 5'de verildi (12, 15,16).

Sepsiste açığa çıkan mediatörlerin bir çoğu vazoregülatördür. Bunlar; PGI₂, tromboksan A₂, histamin (kompleman aktivasyonunu takiben mast hücrelerinden salınır) ve serotonin (aktive olan trombositlerden salınır)'dir. Son yıllarda, sepsiste güçlü vazoregülatör rol oynayan iki yeni mediatör tanımlanmıştır. Endotelden salınan gevşetici faktör (endothelium derived relaxing factor-EDRF) ve endotelin-1. EDRF, düz kası gevşetir. Endotelin ise kuvvetli vazokonstrüktördür (2).

Septik şokun patogenezi Şekil 2'de şematik olarak görülmektedir. Sepsiste gelişen fizyopatolojik olaylar sonucu, vazoaktif mediatörler salınır. Bunla-

rın etkisi ile sistemik damar direnci azalır. Bu da dokulara giden kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca sepsiste miyokardı deprese eden bir madde "myocardial depressant substance" izole edilmiştir. Bu madde ventrikül dilatasyon, miyokardda depresyon ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma yapar (2,17,20,22). Diğer mediatörler de kalbi etkiler. TNF-α, miyokardı deprese eder. PAF, kalp üzerine negatif inotropik etkilidir ve arteriyel kan basıncını düşürür. Lökotrienler C₄, D₄ ve E₄, koroner ve miyokard kan akımını azaltır. IL-2'de kardiovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açar (20,22). Sepsisteki hemodinamik değişiklikler Tablo 6'da görülmektedir (23).



Şekil 2. Septik şokun patogenezinin şematik açıklaması.

Tablo 5. Sepsiste Etkenlere Göre Şok Görülme Oranı (%).

Gram negatif basiller	26-53
<i>Staphylococcus aureus</i>	20-29
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14-46
Bakteroides türleri	25

Tablo 6. Sepsiste Hemodinamik Değişiklikler.

	Preşok Şok	Erken Şok	Geç
Kan basıncı	→↓	↓	↓↓
SVR	↓	↓↑	↓→↑
CI	↑↑	↑	↑→↓
Volum-Cevabı	++	+	-
Asid – Baz durumu	RA	RA, MA	MA

SVR : Sistemik damar direnci RA : Respiratuvar alkaloz
CI : Kardiak indeks MA : Metabolik asidoz

Sepsiste, bütün organlarda patolojik değişiklikler görülebilir. En fazla organ hasarı akciğerler, karaciğer, böbrekler, kalp ve barsaklarda görülür. Bu değişiklikler, bakteriyel invazyon, bakteriyel toksinler ve enzimlerin direkt etkisi, mediatörler aracılığı ile oluşan etki, perfüzyon bozukluğu ve DIC sonucu gelişen patolojik değişikliklerdir. Histopatolojik değişiklikler; konjesyon, ödem, fibrin trombüsleri, hemoraji ve nekroza kadar giden lezyonlarla karakterizedir. Akciğerde hemorajik değişikliklere sık rastlanır ve ağır solunum yetmezliğine yol açar. Akciğerlerden sonra ikinci sıklıkla lezyonlar, barsaklarda akut iskemik enterokolit ve karaciğerde zonal nekrozlar şeklinde gelişir. Diğer organlarda da hemoraji ve nekrotik değişiklikler gözlenir (11,24).

KAYNAKLAR

- Doğanay M. Sepsis patogenezini. Kanra G, Akalın HE, (yazarlar). Empirik Antibiyotik Tedavisi kitabında. Ankara:Güneş Kitabevi,1994:131-44.
- Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115:457-69.
- Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. Infect Dis Clin North Am 1991;5:739-52.
- Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. Arch Intern Med 1993;153:2241-47.
- Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-73.
- Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med 1994;154:26-34.

- Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors septic shock in the early management of bacteremia. Am J Med 1992;93:283.
- Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM. Anaerobic bacteremia: Decreasing rate over a 15-year period. Rev Infect Dis 1991;13:633-88.
- Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definition. Ann Intern Med 1991;114:332-33.
- Bone RC, Fein AM, Balk RA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-55.
- Doğanay M. Gram negatif bakteri sepsislerinde patogenez ve tedavi. Tümbay E, Ağı Ö, Karakartal G, (yazarlar). 1. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabında. İzmir:Bilgehan basımevi, 1987:48-63.
- Hamill RJ, Maki DG. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. In: Proctor RA, ed. Handbook of Endotoxin. Vol. 4, Amsterdam: Elsevier, 1986:55-126.
- Weinstein MB, Reller LB, Murphy JR, lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adult. I. Laboratory and epidemiologic observation. Rev Infect Dis 1983;5:35-53.
- Threlkeld MG, Cobbs CG. Gram-negative bacteremia and the sepsis syndrome. In: Stein JH, (ed) Internal Medicine. Boston:Little Brown and Company, 1990:1324-31.
- Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Ann Intern Med 1989;110:9-16.
- McCabe WR, Treadwell TL, DeMaria A. Pathophysiology of bacteremia. Am J Med 1983;75:7-18.
- Wage A, Brandtzaeg P, Espevik T, Halstensen A. Current understanding of the pathogenesis of gram negative shock. Infect Dis Clin North Am 1991;5:781-93.
- Stevens DL. Invasive group A streptococcus infection. Clin Infect Dis 1992;14:2- 13.
- Doğanay M. Sepsis: tanım ve patogenezde rol oynayan bakteriyel toksinler. Erciyes Tıp Dergisi 1993;15:333-5.
- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. Lancet 1991;338:732-6.
- Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Chest 1992;101:816-22.
- Voyce SJ, Becker RC, Mass W. Adaptive and maladaptive cardiovascular response in human sepsis. Am Heart J 1991;122:1441-8.
- Harris RL, Musher DM, Bloom K, et al. Manifestation of sepsis. Arch Intern Med 1987;147:1985-96.
- Archer LT. Pathologic manifestations of septic shock. In: Proctor RA, (ed) Handbook of Endotoxin, Vol. 4, Amsterdam: Elsevier, 1986:18-45.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları ABD KAYSERİ