

# Nozokomiyal Sepsis: Patogenez ve Klinik Özellikler

Dr. Ömrüm UZUN\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Sepsis esas olarak sistemik bir inflamatuvar yanıtıdır. Bu yanıtın oluşmasında rol oynayan çeşitli endojen moleküllerin etkileri ve birbirleriyle etkileşimleri sonucu ortaya çıkan karmaşık hastalık tablosu her olguda aynı olmayabilir. Gelişen olaylar dizisi kısır döngüyle devam eder ve hastanın hızla kötüleşmesine yol açar.

Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, sepsiste oluşan patolojik olayların birçoğunun anlaşılmasını mümkün kılmıştır. En çok çalışma, gram negatif bakterilere bağlı sepsis üzerinde yapılmıştır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarını içte peptidoglikan tabakası, dışta lipopolisakkaridler, protein ve fosfolipidler oluşturur. Lipopolisakkarid yapısında olan "endotoksin" molekülü hücre membranında kaldığı sürece biyolojik olarak inaktiftir, ancak hızlı hücre büyümesi veya hücre yıkımı sırasında salıverilince bir dizi olayları başlatır.

Endotoksin deney hayvanlarına verildiğinde interstisyel pnömonitis (erişkin solunum zorluğu sendromu, ARDS), akut tübüler nekroz, koagülopati ve hipoglisemi gibi letal etkiler izlenmiştir (1,2). Lipopolisakkaridin monosit ve makrofajlar-

daki reseptörlere bağlanmakla birlikte doğrudan doğruya etkili olmadığına ilişkin kanıtlar vardır. Hayvan modellerinden elde edilen en önemli sonuç, endotoksinin tek başına nisbeten zararsız olduğu ve etkisini gösterebilmesi için çeşitli endojen sitokinlerin gerekliliğidir (3).

## TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ (TNF)

TNF'nin septik şok veya endotoksinemide esas rol oynayan mediatör olduğuna ilişkin görüşler, deney hayvanlarında ve insanlarda gerçekleştirilen bir dizi araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır:

a. Sağlıklı bireylere endotoksin injeksiyonundan sonra 60-90 dakika içinde TNF düzeylerinde artış saptanır (4).

b. Lipopolisakkaridin letal etkisine duyarlılığı arttıran BCG, *Corynebacterium parvum* ve *Mycobacterium lepraemurium* gibi fakültatif intrasellüler organizmalar TNF biyosentezini de artırır (5).

c. TNF toksik bir moleküldür. TNF'nin etkileti endotoksik şokta gelişen doku yıkımı ve metabolik bozuklukları taklit eder (Tablo 1) (6,7).

d. İnsanlarda septik şokta dolaşımdaki TNF konsantrasyonu yüksektir ve TNF düzeyiyle yaşam oranı arasında ters bir ilişki vardır (8).

e. Anti-TNF antikoları ve TNF inhibitörlerinin lipopolisakkaridin letal etkisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak pasif bağışıklama lipopolisakkarid verilmesinden önce uygulandığı zaman, yani TNF'nin arttığı dönemde etkilidir (9).

**Tablo 1. TNF'nin Etkileri.**

INFLAMATUVAR	RENAL
Ateş	Oligürik böbrek yetmezliği
Lökosit mobilizasyonu	Renal kortikal nekroz
KARDIOVASKÜLER	METABOLİK-HORMONAL
Taşikardi	Asidoz
Hipotansiyon	Kemik rezorpsiyonu
Miyokard depresyonu	Kaşeksiye yol açan katabolik durum
Kapiller sızıntı	↑Hipofizer ve stres hormon yapımı
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	HEMATOLOJİK
İştahsızlık	Eritropoez ve miyelopoezin inhibisyonu
Ateş	Lökopeni
Baş ağrısı	Dissemine intravasküler koagülasyon

### İNTERLÖKİN-1 (IL-1)

İn vivo ve in vitro bulgular, IL-1'in sepsis sendromunda ko-mediatör olarak önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. IL-1 deney hayvanlarında veya insanlarda TNF ile aynı etkileri gösterir (10). Hayvanlara IL-1 verilmesi, ateş, iştahsızlık, nötrofili veya nötropeni (doza bağlı olarak) koloni-stimüle edici faktörler ve IL-6 serum düzeylerinde artış, hepatik akut faz proteinlerinde artış, kapiler sızıntı (ARDS), hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde düşme (birçok ilacın metabolizmasında azalma), adrenokortikotropik hormon saliverilmesinde azalma ve tiroksin düzeylerinde düşme ve hipotansiyona neden olur. Bakteriyemi ve endotoksinemi modellerinde TNF konsantrasyonu 60-90. dakikalarda tepe değerine ulaşır, bunu 180. dakikada IL-1'in tepe değeri izler (11).

Hayvan sepsis modellerinde TNF ve IL-1'in sinerjistik davrandığı görülmektedir; TNF veya IL-1'in tek başına hemodinamik bozukluğa yol açmayan dozlarında birlikte verildiğinde septik şok tablosu gelişir (12). Öte yandan, yenidoğan farede letal bakteriyemik sepsis modelinde çok yüksek konsantrasyonda IL-1 reseptör antagonisinin mortaliteyi arttırdığı, düşük dozda ise azalttığı saptanmıştır. Bu sonuç, bir miktar IL-1'in yararlı olduğunu düşündürmektedir, ama bu kritik konsantrasyon halen bilinmemektedir.

Sepsisli hastalarda serumda interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8)'in ölçülebilir düzeyde ol-

ması tanı, prognoz ve tedavi açısından değer taşıyabilmektedir. IL-6 hafif bir endojen pirojen olup tek başına toksik değildir. IL-8 ise esas olarak nötrofiller için kemotaktiktir (7). Bazı sitokinlerin biyolojik etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

### PROSTAGLANDİNLER, LÖKOTRIENLER ve DİĞER ARAŞİDONİK ASİT METABOLİTLERİ

Endotoksin, araşidonik asit metabolitlerinin yapımını sağlar. Tromboksan B<sub>2</sub> ve 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> düzeyleri septik şoktan ölen hastalarda ve ağır sepsisli hastalarda yüksek bulunmuştur (13). Prostaglandinlerin yanı sıra, 5-lipooksijenaz ürünleri de sepsiste artar. Deney hayvanlarında ve ARDS'li hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında lökotrien B<sub>4</sub> konsantrasyonu yüksektir.

### ENDOJEN NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit bir yarı esansiyel aminoasit olan L-argininden sentezlenir. Endotel hücrelerinde, belirli nöronlarda, endokarda, miyokarda ve trombositlerde konstitütif bir nitrik oksit sentaz bulunmaktadır. Konstitütif enzim tarafından yapılan nitrik oksit hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. Öte yandan, endotel hücrelerinde damar düz kas hücrelerinde, makrofajlarda, nötrofillerde, kardiyak miyozitlerde ve endokard hücrelerinde endotoksin, IL-1, TNF ve α-IFN gibi sitokinlerle indüklenen ikinci bir nitrik oksit sentaz enzimi bulunmaktadır. Bu enzim bir kez eksprese olduktan sonra uzun bir süre büyük miktarlarda nitrik oksit yapımını sağlar.

**Tablo 2.** Sepsiste Rol Oynayan Sitokinlerin Biyolojik Etkileri.

	IL-1	IL-2	GM-CSF	IL-4	IL-5	IL-8	TNF	IFN
<b>İN VİVO</b>								
Hipotansiyon	+	+					+	+
Ateş	+	+	+		+		+	
Ödem	+	+				+	+	
Lökositoz	+		+		+			
<b>İN VİTRO</b>								
Doğrudan sitotoksosite	+	+	+				+	
Hüresel sitotoksosite	+		+	+			+	+
Proteazlar, O <sub>2</sub> radikalleri				+		+	+	
Kemotaksis			+	+		+		
Vasküler adezyon	+			+			+	

Septik şoktaki hastalarda kardiyak debinin artmasına karşın kan basıncı düşüktür. Bu durum vazodilatasyona bağlıdır. Sepsiste bölgesel farklılıklar olmasına karşın konstrüktör ajanlara yanıt vermeyen bir vazodilatasyon sözkonusudur. Deneysel çalışmalardan elde edilen bulgular, artmış nitrik oksit yapımının endotoksin ve sitokinlerin vasküler yanıtı değiştirmedeki ortak mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, endotoksin, IL-1 ve TNF'nin endotel ve düz kas hücre kültürlerinde, izole arter, arteriol ve venlerde indüklenebilir nitrik oksit sentazın ekspresyonunu sağladığı belirlenmiştir (14). Ayrıca, deneysel şok modellerinde nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesi endotoksin veya sitokin ile oluşan şokta kan basıncını yükseltir ve alfa-agonistlere damarın yanıt vermesini sağlar (15,16).

Septik şoklu hastalarda kalp debisi artmıştır, ancak bu artış kan basıncını normal sınırlar içinde tutmak için yeterli değildir. Endotoksin veya sitokinlerin etkisiyle hem endokarda hem de miyokarda saptanan indüklenebilir nitrik oksit sentazın ventrikül fonksiyonlarında bir bozulmaya yol açması olasıdır.

#### PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR (PAF)

İnflamasyon, iskemik olaylar ve şokta mediator olarak rol oynadığı düşünülen PAF endotel hücreleri, polimorfonükleer lökositler, trombositler, monositler, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir. Endotoksin infüzyonu yapılan de-

ney hayvanları kritik olan ilk 30 dakikayı atlattıkları zaman ya da letal olmayan dozda endotoksin verildiğinde PAF, TNF pikinden önce salıverilmektedir (17).

PAF reseptör antagonistleri tromboksan B<sub>2</sub> yapımını etkin bir şekilde bloke eder, 6-ketoprostaglandin F<sub>1α</sub> salıverilmesini ise orta derecede azaltır. Öte yandan, büyüme faktörleri ve sitokinlerin PAF ile etkileştiğine ilişkin kanıtlar vardır. Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)'ün insan fagositlerinden PAF ve serbest oksijen radikallerinin salıverilmesini sağladığı ve lökotrien B<sub>4</sub> sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Aktive makrofajlardan salınan TNF ve IL-1, endotel hücreleri, nötrofiller ve makrofajlarda PAF sentezini arttırmaktadır.

Sepsis bütün organ sistemlerinde fonksiyon bozukluğuna yol açan klinik bir tablodur. Bu değişiklikler başlangıçta reversibl olmakla birlikte zamanla geriye dönülemez nitelik kazanır. Mortalite açısından en önemli olan sistemler kardiyovasküler, solunum ve hematopoietik sistemlerdir.

#### SEPSİSDE KARDİYOVASKÜLER BOZUKLUKLARIN PATOGENEZİ

Sepsiste kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, hastalarda erken ölümün en sık nedenidir. Parker ve arkadaşlarının sepsisli 20 hastada gerçekleştirdikleri seri radyonüklid sineanjiyografi ve hemodinamik değerlendirmelerde, ölen 7 hastanın başlangıç ejeksiyon fraksiyonu %40'ın

üzerinde, yaşayan 13 hastanın 10'unda ise %40'ın altında bulunmuştur (18). Yaşayan hastalarda 7-10 gün içinde ejeksiyon fraksiyonunda tedrici bir artış izlenmiş, ölen grupta ise aynı süre içinde bir değişiklik olmamıştır. Yaşayanlarda başlangıçta sol ventrikül akut dilate iken 7-10 gün sonra diyastol sonu ve sistol sonu volüm indeksleri normale dönmüş, atım volümü ise değişmemiştir. Bu çalışmada yaşayan ve ölen hasta grubunda kalp hızı, pulmoner arter oklüzyon basıncı ve uygulanan pozitif ekspirium sonu basınçlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kimchi ve arkadaşlarının radyonüklid sintigrafi ile yaptıkları çalışmada sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu da sık rastlanan bir bulgu olmuştur (19).

Miyokardın endojen substratları kullanımındaki değişiklik ve laktatın esas ekzojen enerji kaynağı haline gelmesi sepsiste gözlemlenen bu değişiklikleri açıklayabilir niteliktedir (20).

### SEPSİSDE ERİŞKİN SOLUNUM ZORLUĞU SENDROMUNUN PATOGENEZİ

ARDS tanımı hakkında kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte, MacNaughton ve Evans'ın 1992 yılında yayınladıkları kriterler günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Tablo 3) (21).

Etyolojisi ne olursa olsun, ARDS'de akciğerler makroskopik olarak karaciğer gibidir, ödem sıvısı ile ağırlaşmış ve havasızdır. Mikroskopik bulgular hastalığın evresine göre değişir. Akut fazda alveol boşluklarını proteinöz bir sıvı doldurur, esas olarak nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler, hyalin membran oluşumu ve tip II pnömositlerde proliferasyon, hem endotelial hem de epitelyal harabiyet sözkonusudur (22). İyileşme (subakut) fazında nötrofillerin yerini plazma hücreleri ve lenfositler alır, tip II pnömositler tip I pnömositlerin yerini alarak alveol içini döşer, bunun sonucunda hücre kalınlığının artmasına bağlı olarak diffüzyon bozukluğu meydana gelir. Son aşama olan fibrotik fazda ise kollajen birikimi sözkonusudur.

Bu patolojik değişikliklerle birlikte hastalarda takipne, hipoksemi ve hipokarbi izlenir. Alveol boşluğuna proteinöz sıvı sızmasıyla intrapulmoner şant artar, hipoksemi derinleşir ve oksijen tedavisine yanıt vermez. Sürfaktan kaybına bağlı olarak yüzey gerilimi azalır ve alveoller kolabe olur, akciğer kompliansı giderek düşer. Hızlı ve yüzeyel bir solunum paterniyle solunum işi

**Tablo 3. ARDS Tanı Kriterleri.**

- Presipite eden bir nedene ilişkin öykü,
- Refrakter hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 60$  torr ( $< 8.0$  kPa),  $\text{FiO}_2 > 0.4$ , arteryel/alveoler oksijen basıncı oranı  $< 250$ ),
- Akciğer grafilerinde alveoler ödemi düşündüren bilateral interstisyel pulmoner infiltratlar,
- Pulmoner arter oklüzyon basıncı  $< 15-18$  mmHg (normal kolloid osmotik basınçta),
- Total torasik komplians  $< 30$  ml/cm  $\text{H}_2\text{O}$ .

en aza indirilirken dakika ventilasyon idame ettirilir. Subakut aşamada ekspansiyon olmamış akciğer alanları konsolide olabilir ve solunum giderek güçleşir; yeterli ventilasyon sağlanması için yüksek inflasyon basınçları gerekir. Bazı hastalarda progresif fibrozis gelişerek solunum yetmezliği tablosunda kaybedilir, diğerlerinde ise fibrozis zamanla ortadan kalkar ve akciğerler fonksiyonel olarak normal nitelik kazanır. ARDS'den sonraki ilk 3 ay içinde yaşayan hastaların üçte birinde restriktif bir patern izlenir, bu durum 6 ay-1 yıl içinde düzeler (23).

ARDS'den sorumlu tek bir mediatör olmayıp endotoksin ile başlayan sepsis kaskadının birçok mediatörün de katılımıyla mikrodolaşımda permeabilite artışına yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda TNF, IL-1, gama-interferon, PAF, prostaglandinler, tromboksan  $\text{A}_2$ , lökotrienler, kompleman, koagülasyon sistemi ve oksijen radikallerinin rolü olduğu gösterilmiştir (24).

### SEPSİSDE KOAGÜLOPATİ PATOGENEZİ

Dissemine intravasküler koagülopati çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu küçük damarlarda ve kritik hedef organların mikrovasküler yatağında fibrin birikimine ve sonuçta organ yetmezliğine neden olur. Pıhtılaşma proteinlerinin tüketimi kanama ya yol açabilir; böylece aynı hastada hem kanama hem de tromboz aynı anda görülebilir. En güvenilir laboratuvar ölçümleri, trombosit sayısının ve serum fibrinojen düzeylerinin azalması, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimerlerinde artış saptanmasıdır.

Sağlıklı gönüllülerde lipopolisakkarid infüzyonu TNF, IL-1, IL-6 ve IL-8 salıverilmesine ve bunun ardından trombin yapımının artışına yol

açar (38). Tek başına rekombinan TNF ile koagülasyon sisteminin aktive olduğu gösterilmiştir, IL-1, IL-6 ve IL-8'in rolü ise henüz tam olarak anlaşılamamıştır (25). Bununla birlikte, TNF dışındaki bu sitokinlerin önemli bir rol oynadıkları açıktır; örneğin IL-6 trombosit yapımı için potent bir uyarıcıdır. Başlangıçta koagülasyon sisteminin ekstresek aktivasyonu sözkonusudur. Öte yandan, intrinsek yolun aktivasyonu koagülasyonu tetiklememekle birlikte, hipotansiyon oluşmasında önemli görünmektedir; gelişen hipotansiyon sonuçta fibrinolitik sistemi aktive eder (26). TNF fibrinolitik sistemin endotoksine yanıtında mediatördür.

### KAYNAKLAR

- Morrison DC, Ryan JL. Bacterial endotoxins and host immune responses. *Adv Immunol* 1979; 28:293-450.
- Young LS, Proctor RA, Beutler B, et al. University of California/Davis Interdepartmental Conference on Gram-Negative Septicemia. *Rev Infect Dis* 1991;13:666-87.
- Michalek SM, Moore RN, McGhee JR, et al. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980;141:55-63.
- Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *New Engl J Med* 1988; 318:1481-6.
- Beutler B. Endotoxin, tumor necrosis factor, and related mediators: new approaches to shock. *New Horizons* 1993;1:3-12.
- Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-4.
- Young LS. Sepsis syndrome. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*'de, 4. baskı. New York: Churchill Livingstone, 1995;690-705.
- Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991;21:559-73.
- Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Passive immunization with cachectin/tumor necrosis factor (TNF) protects mice from the lethal effects of endotoxin. *Nature* 1985;229:869-71.
- Pfizenmaier K, Himmler A, Schutze S, et al. TNF receptors and TNF signal transduction. In: Beutler B Ed. *Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine*. New York: Raven Press, 1992;439-72.
- Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990;161:79-84.
- Shapiro L, Gelfand JA. Cytokines and sepsis: pathophysiology and therapy. *New Horizons* 1993;1:13-22.
- Cook JA, Geisel J, Halushka PV, Reines HD. Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. *New Horizons* 1993;1:60-9.
- Busse R, Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle. *FEBS Lett* 1990;275:87-90.
- Gray GA, Schott C, Julou-Schaeffer G, et al. The effect of inhibitors of the L-arginine pathway on endotoxin-induced loss of vascular responsiveness in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 1991;103:1218-24.
- Kilbourn RG, Gross SS, Lodato RF, et al. Inhibition of interleukin-1-induced nitric oxide synthase in vascular smooth muscle and full reversal of interleukin-1-induced hypotension by N $\omega$ -amino-L-arginine. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1008-16.
- Klosterhalfen B, Hörstmann-Jungemann K, Vogel P, et al. Time course of various inflammatory mediators during recurrent endotoxemia. *Biochem Pharmacol* 1992;43:2103-9.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:945-51.
- Vincent JL, Dufaye P, Berre J, et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51.
- MacNaughton PD, Evans TW. Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:469-72.
- Cunningham AJ. Acute respiratory distress syndrome, two decades later. *Yale Biol Med* 1991;64:387-402.
- Ingbar DH, Matthay RA. Pulmonary sequelae and lung repair in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1986;2:629-65.
- Goldsberry DT, Hurst JM. Adult respiratory distress syndrome and sepsis. *New Horizons* 1993;2:342-7.
- Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993;270:975-9.
- Bauer KA, ten Cate H, Bargezar S, et al. Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostasis mechanisms of humans. *Blood* 1989;74:165-72.

### YAZIŞMA ADRESİ:

Doç. Dr. Ömrüm UZUN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi  
ANKARA