

SEPSİS: TANIM VE PATOGENEZDE ROL OYNAYAN BAKTERİYEL TOKSİNLER

Mehmet Doğanay¹

Sepsis

Tanım: Sepsis, tıbbın bir çok branşlarını ilgilendiren önemli bir klinik tablodur. Patogeneze ilgili çalışmalar, mikrobiyal etkenlere organizmanın verdiği inflamatuvar cevap konusundaki bilgilerimizde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu gelişmelerde, sepsisin tanımının yeniden yapılması zorunluluğunu ortaya koymaktadır.

İnfeksiyona organizmanın verdiği sistemik cevap sepsis olarak isimlendirilmektedir. Yaşlılarda, immünoşüpresif hastalarda, kritik hastalarda ve yoğun bakım ünitelerinde bakılan hastalarda ölüm nedenleri arasında sepsis ön sıralarda yer almaktadır. Bu konuda yapılan klinik çalışmaların değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında, infeksiyon, bakteriyemi, sepsis, septisemi, septik sendrom, sepsis sendromu ve septik şok gibi değişen tanımların kullanılması zorluk çıkarmaktadır. Karışıklığın önlenmesi için terminolojinin standardizasyonuna gidilmesi gerekmektedir.

Bone (1), sepsis ile ilgili klinik tabloların tanımında üniformite sağlamak için yeni tarifler yaptı. Sepsis: infeksiyona sistemik cevabın; hipertermi veya hipotermi, taşikardi ve takipnenin bulunması. Sepsis sendromu ise sepsis belirtileri ile organ perfüzyon bozukluğu belirtilerinin (hipoksi, laktik asidemi, oligüri ve akut şuur değişikliği) bulunması olarak tarif etti. Bakteriyel infeksiyonlar dışında, ağır viral ve riketsiyal infeksiyonlar, geniş travmalar, yanıklar, iskemi, hemorojik şok, pankreatit ve kollejen doku hastalıklarında da sepsis sendromu geliştiğine işaret edildi. İnfeksiyöz nedenler dışındaki hastalıklarda, "sepsis sendromu"

teriminin kullanılmasının uygun olup olmayacağı konusu tartışmaya açık tutuldu.

Ağustos 1991 tarihinde, " American College of Chest Physicians / Critical Care Medicine " dernekleri tarafından düzenlenen ortak konferansta sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu "systemic inflammatory response syndrome = SIRS" için yeni tarifler önerildi. SIRS, kanıtlanmış bir infeksiyon sonucu ise sepsis adı verilir. Bu toplantı sonucu, sepsis ile ilgili önerilen tarifler aşağıdadır (2).

İnfeksiyon: mikroorganizmaların yerleşmesi sonucu verilen inflamatuvar cevap ile karakterize mikrobiyal fenomen veya mikroorganizmaların, normalde steril konak dokularına invazyonu

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

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): Sistemik inflamatuvar cevap bir çok klinik nedenlerle gelişir. Cevap, aşağıdaki iki veya daha fazla durumla ortaya çıkar; 1. Vücut ısısı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$, 2. Kalp hızı > 90 atım/dk, 3. Solunum hızı > 20 solunum/dk veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ve 4. Lökosit sayısının $> 12000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$ veya $> \% 10$ band formun bulunması.

Sepsis: İnfeksiyona sistemik cevap, infeksiyon sonucu aşağıdaki iki veya daha fazla durumun bulunması; 1. Vücut ısısı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$, 2. Kalp hızı $> 90/\text{dk}$, 3. Solunum hızı $> 20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ve 4. Lökosit sayısının $> 12000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$ veya $\%10$ band formun bulunması.

Ağır sepsis (Severe sepsis): organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İnfeksiyon Hastalıkları. Prof.Dr.¹

beraber olan sepsis. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğu, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişikliği kapsayabilir fakat bunlarla sınırlı değildir.

Septik şok: Perfüzyon bozukluğu varlığında uygun mayi verilmesine rağmen hipotansiyonun bulunması. Laktik asidoz, oligüri veya akut şuur değişikliği bulunabilir, belirtiler bunlarla sınırlı değildir.

Sepsise bağlı hipotansiyon (Sepsis-induced hypotension): Sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya 40 mmHg veya daha fazla düşmesi. Kardiojenik şok gibi diğer nedenlerin yokluğunda.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS): Akut hastalarda organ fonksiyon değişikliğinin bulunması.

Septisemi, dolaşımda mikroorganizmaların veya toksinlerinin bulunması olarak tanımlanmıştır. Bu terimin, tıp literatüründe kullanılması, sonuçların yorumlanması ve karşılaştırmasını zorlaştırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle bu terimin çalışmalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Sepsis patogeneizinde rol oynayan bakteriyel toksinler

Sepsis olgularının % 50 sinden fazlasında etken, gram negatif bakterilerdir. En sık; E.coli, enterobakter türleri, klebsiella, psödomonalar ve daha az oranda diğer gram negatifler etken olarak izole edilmektedir. Gram pozitif patojenlerden ise, en sık; S. aureus, Strep. pyogenes, Strep. pneumoniae, Strep. agalactiae izole edilmektedir, enterokoklar, klostridialar ve listeria daha az oranda etkendir (3).

İnfeksiyonun gelişmesinde bir çok bakteriyel virulans faktörleri; adhezin, pili, fimbria, kapsül ve diğer hücre duvarı yapıları, enzim ve toksinleri rol oynar. Sepsis ve onunla ilgili, şok, yaygın damar içi pıhtılaşması(DIC) ve organ fonksiyon bozuklukları gibi klinik tabloların gelişmesinde, bakteriyel invazyon ile beraber bakteriyel yapılar ve toksinler önemli rol oynamaktadır. Bu bakteriyel yapılar ve toksinler organizmada makrofaj, endotel hücreleri

ve diğer hücresel sistemleri etkileyerek inflamatuvar reaksiyona yol açarlar.Organizmada inflamatuvar cevap sonucu tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interleukin -1 (IL-1), interleukin -6 (IL-6), interleukin -8 (IL-8), trombositleri aktive eden faktör (PAF) gibi sitokinler salgınır. Bu sitokinler sepsis patofizyolojisinde ana mediatörlerdir (1,4,5).

Gram negatif bakteriyel sepsislerde, organizmada patofizyolojik olayları başlatan en önemli bakteriyel yapı; hücre duvarında yer alan lipopolisakkarid(LPS) yapısıdır. Bu yapıya endotoksin adı verilir. Endotoksinlerin, polisakkarid kısmı ve buna kovalen bağlarla bağlı bir de lipid komponenti vardır. Bu lipid komponent "lipid A" olarak isimlendirilir. Endotoksik etkiden lipid A sorumlu tutulmaktadır. Polisakkarit komponent ise O-spesifik zincir ve çekirdek"core" oligosakkarit kısımdan oluşur (6). LPS, serumda spesifik bir proteine (LPS binding protein) bağlanır. Bu protein kompleksi monositler üzerindeki spesifik reseptörlere(CD 14) bağlanır. Mesenger RNA aracılığı ile bu hücrelerden TNF-a, IL-1 ve IL-6 yapımı indüklenir.Aynı şekilde nötrofiller, trombositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler de etkilenir. Böylece bir çok sitokinler salgınır(3). Endotoksemi sonucu, koagulasyon zinciri ve kompleman sistemi de aktive olur. Bu sistemlerin aktivasyonunda, endotoksinin veya TNF-a etkisine bağlı olabilir veya her ikisinde rolü olabilir.Endotoksin, TNF-a, lökötrienler, PAF ve trombaksan A₂ damar permeabilitesini bozar (1,3,4).

Gram pozitif bakteriler bir çok ekzotoksinler oluşturmaktadır.Hastalık patogeneizinde rol oynayan bazı bakteriyel ekzotoksinler tablo 1'de görülmektedir. S.aureus'un oluşturduğu toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1) , 22 kD molekül ağırlığında bir proteindir.Bu toksin, toksik şok sendromu(TSS) adı verilen klinik tabloyu oluşturur. Hayatı tehdit eden, akut başlayan ve ağır bir klinik tablodur. Ateş, raş, hipotansiyon, deskuamasyon ve multiorgan yetmezliği ile seyredir.Benzer klinik tablo pirojenik ekzotoksin(SPE) oluşturan Strep. pyogenes infeksiyonlarında da bildirildi. Streptokokal TSS adı verildi. SPE, üç ayrı antijenik yapıda; SPE-A, SPE-B ve SPE-C toksinden oluşur (7). SPE-A ve SPE-C' nin yapısı

birbirine ve stafilokok enterotoksinlerine benzemektedir. SPE-B ise tamamen farklı bir yapıya sahiptir. Klinik olarak, streptokokal TSS, stafilokokal TSS'na benzer. Streptokokal TSS da ağır doku nekrozu ve bakteriyemi de vardır (8,9).

Stafilokok enterotoksinleri, TSST-1 ve SPE benzer biyolojik etkilere sahiptir (Tablo 2). Bu toksinler süperantijen olarak isimlendirilmektedir. Süper antijenler kuvvetli inflamatuvar sitokin indükleyicisidir. Gamma interferon, IL-1, IL-6 ve TNF salınımına neden olur. TSS ve streptokokal TSS de intravasküler alandan, interstisyel alana mayi geçişi vardır. Bu ya direk yolla toksinin damar endotelini üzerine etkisine bağlı veya sitokinler aracılığı ile vasküler permeabilitenin bozulması sonucu oluşur (8,9).

Bakteriler, fosfolipaz A₂ ve C gibi değişik faktörler ve proteolitik enzimler açığa çıkarılır. Bunlar da hücre duvarında yer alan fosfolipid membranı direk veya indirek yolla aktive eder. Araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasına yol açarlar. Hemoliziner (sitolizin) önemli bir bakteriyel patojenite faktörüdür. Hedef hücreleri, reseptörler aracılığı ile veya resöptöre bağlı olmaksızın etkilerler. Bu gruba örnek toksinler; S. aureus'un alfa toksini, hücre membranındaki thiol yapısını aktive eden toksinler (streptolizin O, alveolizin, listeriolizin), P.aeruginosa hemolizinerleri (ısıya dayanıklı glikolipid, ısıya dayanıksız fosfolipaz C) ve E.coli alfa-hemolizinerleri örnek verilebilir. Daha önceki dönemlerde hemolizinerlerin yalnızca eritrositlere toksik etkilerinin olduğu kabul edilirdi. Son yıllarda yapılan çalışmalar, hemolizinerlerin diğer doku hücreleri içinde sitolitik etkiye sahip olduğu ve inflamatuvar mediatörlerin kuvvetli uyarıcıları olduğu gösterilmiştir (10,11).

Fagositik hücrelerin fonksiyonlarını (kemotaksis, bakteriyi intraselüler öldürme, ve inflamatuvar mediatörler açığa çıkarma) erken dönemde bir çok bakteriyel toksinler etkiler (10,11).

S.aureus ve P.aeruginosa'nın oluşturduğu infeksiyonların patogeneğinde, rol oynayan diğer bir toksin, lökositler için sitotoksiktir. Diğer hücreler üzerine etkisi yoktur(12).

Tablo 1. Bazı bakteriyel toksinler

Bakteri	Toksin
Gram pozitif bakteri	
Strep. pneumoniae	Pnömolizin
Strep. pyogenes	Pirojenik ekzotoksin(A,B,C) Streptolizin O-S
S. aureus	Alfa-toksin Beta-toksin Gamma-toksin Delta-toksin Enterotoksin(A-E) Pirojenik ekzotoksin (A,B) TSST-1 Eksfoliyatif toksin Lökositidal toksin
B. cereus	Serolizin
B. alvei	Alveolizin
C. perfringens	Perfringolizin O (θ-toksin)
C. septicum	Septikolizin O (δ- toksin)
C. histolyticum	Histolitikolizin O (ε- toksin)
L. monocytogenes	Listeriolizin O
Gram negatif bakteri	
E. coli	Endotoksin Alfa- hemolizin
P. aeruginosa	Endotoksin Ekzotoksin (A,S) Hemolizin (ısıya dayanıklı, ısıya dayanıksız) Lökositidal toksin

Tablo 2. S.aureus enterotoksinleri, TSST-1 ve Strep. pyogenes pirojenik toksinlerin genel biyolojik özellikleri

1. T lenfositlerinin poliklonal mitojenik stimülasyonu
2. "Class II MHC proteinleri" ne bağlanır ve T cell VBs reseptörlerine spesifiktir (süper antijenik özellik)
3. Toksin ile stimüle edilen immünositlerden sitokin yapımı
4. Hipertermi (pirojenik etki)
5. Bakteriyel endotoksinlerin letal şok etkilerine konağın duyarlılığını artırır
6. Retikuloendotelial sistemi bloke eder (clearance fonksiyonunu bozar)
7. İmmün fonksiyonları bozar: (a) Ig M sentezini artırır veya süprese eder (b) hücrel immün cevabı artırır veya azaltır (c) tavşanlarda tolerans oluşturur

Pnömonokok bakteriyemi ve menenjitlerinde, bakterinin hücre duvarı yapısı (peptidoglycan ve teichoic acid) ve pnömolizin patogenitede önemli faktörlerdir. Pnömolizin bakterinin sitoplazma içinde bulunur. Aktif olarak sekrete edilmez. Pnömolizin negatif suşlar daha az virulandır. Bu hemolizin hücre membranındaki thiol yapısını aktive ederek, membran fonksiyonunu bozar ve

hücrenin lizisine neden olur. İn vitro koşullarda, insan hücre ve dokularına bir çok zararlı etkileri gösterilmiştir. Polimorfnüveli lökositlerin ve makrofajların migrasyonunu ve bakterisidal etkisini inhibe eder. Lenfositlerin immünoglobulin ve lenfokinin yapımı, proliferatif cevabını inhibe eder. Klasik kompleman sistemini aktive eder. Serum opsonik aktivitesini azaltır (13).

KAYNAKLAR

1. Bone R C. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115:457-469,1991.
2. Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A M, Knaus W A, Schein R A, Sibbald W J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644-1655, 1992.
3. Stevens D, Bryant A E, Hackett S p. Sepsis syndromes and toxic shock syndromes: concepts in pathogenesis and a perspective of future treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 6: 374-383, 1993.
4. Doğanay M. Sepsis patogenezi. Akalın E (yazar). *Empirik antibiyotik tedavisi (baskıda)*.
5. Wardle E N. Cytokines: an overview. *Eur J Med* 2:417-423, 1993.
6. Rietschel E, Seydel U, Zahringer U, Schade UF, Brade L, Loppnow H, Feist W, Wang M H, Ulmer A J, Flad H D, Brandenburg K, Kirikae T, Grimmecke D, Holst O, Brade H. Bacterial endotoxin: molecular relationships between structure and activity. *Infect Dis Clin Nort Am* 5: 753-779,1991.
7. Stevens D L, Tanner M H, Winship J, Swarts R, Ries K M, Schlievert P M, Kaplan E. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. *A.N Eng J Med* 321: 1-7,1989.
8. Kotb M. Role of superantigens in the pathogenesis of infectious diseases and their sequelae. *Curr Opin Infect Dis* 5:364-374, 1992.
9. Alouf J E, Knöl H, Köhler W. The family of mitogenic, shock- inducing and superantigenic toxins from staphylococci and streptococci. in: Alouf J E, Freer J H (eds). *Sourcebook of bacterial protein toxins*. Academic Press, London, 1991, p.367-414.
10. Scheffer W K J, Knölller J, Schönfeld W, Brom J, Köller M. Effects of bacterial toxins on activity and relase of immunomediators. in: Alouf J E, Freer J H (eds). *Sourcebook of bacterial protein toxins*. Academic Press, London, 1991, p.461-490.
11. Alouf J E, Geoffroy C. The family of the antigenically-related, cholesterol-binding (sulphydryl- activated) cytotoxic toxins. in: Alouf J E, Freer J H (eds). *Sourcebook of bacterial protein toxins*. Academic Press, London, 1991, p.147-186.
12. Moda M, kato I. Leukocidal toxins. in: Alouf J E, Freer J H (eds). *Sourcebook of bacterial protein toxins*. Academic Press, London, 1991, p.243-252.
13. Paton J C. Pathogenesis of pneumococcal disease. *Curr Opin Infect Dis* 6:363-368, 1993.