

# Çocuklarda Sepsis ve Septik Şok Patojenezi

## Patogenesis of Sepsis and Septic Shock in Children

Selim Öncel

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Özet

Sepsiste ve septik şokta meydana gelen olaylara baktığımızda, bakterilerle savaşmak için silah depomuzun sandığımızdan çok daha güçlü olduğunu ve bedenimizin patojen mikroorganizmalardan çok, belki de, bu silah bolluğu yüzünden tehlike altında olduğunu düşünmemek elde değildir. Sepsis ve septik şokun oluşması için öncelikle bir patojenin insan bedenine girmesi gerekir ki buna zemin hazırlayacak olan koşullar entübasyonun, antineoplastik kemoterapinin ve kateterlerin sıkça kullanılması olarak hastane ortamında bol miktarda mevcuttur. Sepsis ve septik şok, enfeksiyona yanıtta proenflamatuar süreçlerin antienflamatuar süreçler tarafından dizginlenemeyen bir hal alması sonucunda gelişen klinik tablolar olarak görülebilir. Beden, zaten patolojik bir durum olan enfeksiyona patolojik bir yanıtla karşılık vermektedir. Bu patolojik yanıtın başlıca öğeleri hücre membranlarındaki Toll benzeri reseptörlerin mikroorganizma toksinleriyle uyarılması sonucu oluşan sitokin "fırtınası" ve fibrinolyze baskın gelen pıhtılaşmadır. Sepsisin ve septik şokun organlar üzerinde meydana getirdiği etkiler, basitçe, sitokinlerin ve pıhtılaşmanın yarattığı patolojik süreçler olarak görülebilir. Doku düzeyinde yaygın bir hipoksi mevcuttur. Tümör nekrozis faktör ve interlökin-1 $\beta$  gibi sitokinler aracılığıyla myokart baskılanır, alveollerde eksuda birikir. Yüksek enerjiye gereksinim gösteren böbrek tübülüs işlevleri, nitrik oksit ve başka sitokinlerin etkisiyle adenozin trifosfat üretiminin düşmesi sonucu bozulur. Hipotansiyonun ve endotelin salgılanmasındaki artışın sonucu olarak sodyum ve su tutulumu gerçekleşerek bir böbrek yetmezliği zemini oluşur. Yine sitokin etkisiyle ansefalopati, başışıklık baskılanması, yaygın purpura meydana gelir. Septik şoktan çıkabilmiş kişilerde psikolojik sorunlar ve mortalite, genel nüfusa göre yüksektir. Gen polimorfizmlerinin sepsise eğilimdeki rolünün araştırıldığı çalışmalar, şimdiye değin kesin sonuçlar elde edilemese de, yoğun olarak devam etmektedir. (*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 101-5*)

**Anahtar kelimeler:** Sepsis, septik şok, patojenez

### Summary

General overview of events that take place in sepsis and septic shock urge us inevitably to think that our armamentarium for fighting pathogens is so powerful that we are in danger because of this abundance of ready-to-explode weapons rather than pathogens themselves. Sepsis and septic shock may be regarded as clinical pictures in which proinflammatory processes develop to such an extent that they cannot be taken under control by antiinflammatory processes. Human body is reacting to infection, which is a pathologic state, with a pathologic response. Two major constituents of this pathologic response are stimulation of Toll-like receptors by microbial toxins leading to a cytokine "storm" and the preponderance of coagulation over fibrinolysis. The effects of sepsis and septic shock on organs may be viewed simply as pathologic processes created by cytokines and the coagulation cascade. There is extensive hypoxia at the tissue level. Myocardial depression occur by means of cytokines like tumor necrosis factor and interleukin-1 $\beta$ . Exudate accumulate in alveoli. Renal tubulus functions are disrupted because of nitric oxide and other cytokines as a result of a remarkable decline in adenosine triphosphate production. Hypotension and an increase in endothelin secretion result in sodium and water retention paving the way for renal failure. Mortality is increased compared to general population. Although no conclusive results have been obtained so far, the role of gene polymorphisms in predisposition to sepsis and septic shock is a hot topic for investigation.

(*J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 101-5*)

**Key words:** Sepsis, septic shock, physiopathology

**Geliş Tarihi:** 01.02.2011

**Kabul Tarihi:** 04.03.2011

### Yazışma Adresi

**Correspondence Address**

Dr. Selim Öncel

Kocaeli Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve

Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Enfeksiyon

Hastalıkları Bilim Dalı,

Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 262 3038513

E-posta:

selimoncel@doctor.com

## Giriş

İnsanoğlu, kendisinde hastalık meydana getiren mikroorganizmalara karşı son derece gelişmiş bir bağışıklık dizgesine sahiptir; ancak bu dizgenin yetersiz kaldığı durumlar için hiç durmadan dezenfektan, antibiyotik, aşı gibi yeni savunma silahları geliştirmekle meşguldür. Acaba bağışıklık dizgesi ne kadar güçlü ve yıkıcı olursa sonuç kendisi için o kadar iyi mi olacaktır, yoksa Dr. Lewis Thomas'ın yaklaşık 40 yıl öncesinin New England Journal of Medicine'larından birinden bize seslendiği gibi, acaba "bakterilerle savaşmak için silah depomuz o kadar güçlü ve o kadar çok savunma düzeneğimiz var ki işgalcilerden çok, bundan dolayı tehlike altında olup patlayıcı aygıtların ortasında, mayınlı bir arazide mi yaşıyoruz (1)?"

Sepsisin tanımı kanıtı ya da şüpheli bir enfeksiyon varlığında sistemik enflamatuar yanıt sendromu, diğer bir deyişle vücut sıcaklığı, kalp ve solunum hızı ve lökosit sayısında patolojik değişiklik ise, sepsisin patojenezini incelerken önce sepsisi yaratan enfeksiyonun, sistemik enflamatuar yanıt sendromunun öğelerinin ve ağır sepsisteki organ disfonksiyonuna bağlı değişikliklerin patojenezini ayrı ayrı gözden geçirmemiz yerinde olacaktır (2,3).

## Enfeksiyonun Oluşması

Sepsise ve septik şoka neden olan klinik durumların en önemlilerinden biri, bakteremidir. Baktereminin oluşması için bakterinin deri veya mukoza bariyerini aşması gerekmektedir. Baktereminin patojenezi, bakterinin kendisi ve konakçının kendisini savunabilirliği ile yakından ilişkilidir. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, ve *Haemophilus influenzae* tip b gibi nazofarenks florasının bir parçası olan mikroorganizmalar; üst solunum yolu enfeksiyonu gibi kolaylaştırıcı etmenlerin yardımıyla mukoza engelini aşarak bakteremi meydana getirmektedir. *N. meningitidis*, önce solunum yolunun silindirik epitel hücreleri tarafından fagositozla hücre içine alınır. Fagozom içinde hücre sitoplazmasını katettikten sonra epitel altı dokulara geçer. *H. influenzae* tip b, epitel hücrelerine tutunup hücreler arasındaki "tight junction"ları zayıflatarak epitel altı dokulara geçer ve farenks kılcal damarlarına doğru yol alır. *S. pneumoniae*, epitel hücrelerinin üzerindeki özgül reseptörlere bağlanır ve bunların aracılığıyla hücre içine girer. Viral enfeksiyonlar sırasında solunum yolu epiteli hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve pnömokokların kolayca bağlandığı trombosit etkinleştirici faktör reseptörlerinin miktarı artmaktadır. Bağırsak florasında yer alan gram-negatif mikroorganizmalar da kendilerine özgü reseptörlere bağlanır. Bu bağlanmada mikroorganizmanın yüzeyindeki piluslar ve adhezinler önemli rol oynar. Pilusların *Streptococcus pyogenes*'in, B grubu streptokokların ve *S. pneumoniae*'nin neden olduğu sepsisin patojenezinde de önemli olduğu gösterilmiştir (4).

Birçok nedenle savunma düzenekleri zayıflamış olan hastalarda bakteremi meydana gelir. Buna örnek olarak şunları verebiliriz :

- Hastanın entübe edilmesiyle birlikte solunum yolu salgılarında proteaz etkinliğinin artması ve hücreye bağlı fibronektinin azalmasıyla reseptörlerin "kılıfı çıkmış" olur ve yoğun bakım birimi örneğinde olduğu gibi, ortam florasındaki gram-negatiflerin ağırlıkta olduğu bakteriler bu "kılıfsız" reseptörlere rahatça tutunur (4).

- Antineoplastik kemoterapi gören nötropenik çocuklarda oluşan ağır oral mukozit sonucunda, ağız florası elemanlarından viridans streptokoklar bakteremi yapar.
- Gram-negatif bağırsak bakterileri, antineoplastik ilaçlar nedeniyle bütünlüğü bozulan bağırsak mukozasını aşarak -translokasyonla- bakteremi meydana getirir.
- Stafilokoklar, sert yüzeylere yapışabilme özellikleri sayesinde kateterlerin lümeninde kolonize olup kateter ilişkili bakteremiye neden olur.

## Sitokin Sentezi Süreci

Sepsis ve septik şok, organizmanın enfeksiyona yanıtındaki proenflamatuar süreçlerin antienflamatuar süreçler tarafından dizginlenemeyen bir hal alması sonucunda gelişen klinik tablolar olarak görülebilir. Vücut, zaten patolojik bir durum olan enfeksiyona patolojik bir yanıtla karşılık vermektedir. Enfeksiyona yanıt olarak sistemik enflamatuar yanıt sendromu ortaya hakim olursa sepsis, tam tersi yönde, telafi edici antienflamatuar yanıt sendromu gelişirse bağışıklık baskılanması meydana gelir. Telafi edici antienflamatuar yanıt sendromu, esas olarak kateşolamin deşarjına bağlı "T-helper" baskılanması ve dalaktaki B lenfositlerinin apoptozu ile giden bir klinik durumdur (5).

Etken vücuda girdiğinde önce özgül olmayan (doğuştan gelen) bağışıklık dizgesi uyarılır. Memeliler, patojen etkeni, bu dizgede yer alan patern tanıma reseptörleri aracılığıyla algırlar. Patern tanıma reseptörlerinin en önemli ve evrimsel bakımdan en eski kümelerinden biri böceklerde, bitkilerde ve memelilerde bulunan Toll benzeri reseptörlerdir. Toll benzeri reseptörler, 1995'te Nobel Fizyoloji-Tıp Ödülü alan araştırmacı Christina Nüsslein-Volhard'ın *Drosophila melanogaster*'in, yani meyvesineğinin, proteinlerinden birindeki polimorfizm sonucu garip/ilginç bir görünüm aldığını farketmesiyle hayretini ifade etmek için sarf ettiği rivayet edilen "Das war ja toll!" ("Bu gerçekten çok garipti/ilginçti!") tümcesinden esinlenilerek adlandırılan genin ürünü olan proteinlere benzerlikleri nedeniyle "Toll benzeri" olarak anılagelen transmembran proteinleridir (6). Transmembran proteinlerinin ekstraselüler, transmembran ve intraselüler kısımları vardır. İnsanlarda en az 10 değişik Toll benzeri reseptör olduğu saptanmıştır (7). Toll benzeri reseptörler, lökositler, makrofajlar ve bazı tür endotel hücreleri üzerinde yaygın olarak bulunur (5). İşin ilginç yönü, Toll benzeri reseptörlerin bazılarının sitoplazma membranında yer alırken bazılarının endositik veziküllerin membranında bulunmasıdır. Bu reseptörler bakterilerden mantarlara, protozoonlardan virüslere kadar çok değişik mikroorganizmaları tanımaktadır. Her ne kadar özgül olmayan bağışıklık dizgesinin bir parçası olsalar da, Toll benzeri reseptörler, tanıdıkları mikroorganizma ögesi ile ilişkili paternler açısından farklılık göstermektedir: Örneğin, Toll benzeri reseptörlerden TLR4 gram-negatif bakterilerin lipopolisakkaritini, *Candida albicans*'in mannanını, *Cryptococcus neoformans*'in glüküronoksilomannanını tanımakta eşsizken, *Plasmodium falciparum*'un glikozilfosfatidilinozitol parçalarını hem TLR4 hem TLR2 tanımakta, *P. falciparum*'un hemozoinini ise sadece TLR9 tanımaktadır (8).

Uyarılan Toll benzeri reseptörler, hücre içinde birçok protein kinazın fosforile olmasına, diğer bir deyişle etkin hale gelmesine yol açar. Bu son derece karmaşık biyokimyasal yolların reaksiyonları, sitozolde veya endozomda meydana gelir. Biyokimyasal yolların bazıları MyD88 adlı aracı moleküle bağımlı, bazıları ise

MyD88'den bağımsızdır. Örneğin, sepsiteki ve septik şoktaki enflamatuvar sitokinler, MyD88'e bağımlı yoldan salgılanır. Bu yollardan oluşan son maddeler [nükleer faktör kappa B (NF B), interferon regülatuar faktör 3 (IRF3)] ise çekirdek zarını geçer ve deoksiribonükleik asitin (DNA) promotor bölgelerine bağlanarak ilgili genleri indükler. NFκB'nin etkinliği, ısı şok proteinlerinden üzerinde en çok çalışılan olan ısı şok proteini (HSP)70 tarafından baskılanmakta, böylece yangısal yanıt da azalmaktadır. HSP70 apoptozisi azaltarak ve tekrar kıvrılma yoluyla hücre proteinlerini koruyarak da aşırı yangının hücreye verdiği zararı azaltmaktadır (9).

Özellikle gram-negatif bakterilerin uyardığı yangısal süreçlerin incelenmesiyle sepsis patojenezinde önemli bilgiler edinilmiştir. Gram-pozitif mikroorganizmalarda da septik şok, benzer düzeneklerle meydana gelir. Burada gram-negatif mikroorganizmalarda bol miktarda bulunan lipopolisakkarit yerine, lipopolisakkaritten daha az potent olan peptidoglikan ve teikoik asit gibi hücre duvarı molekülleri, benzer yangı yanıtlarına yol açar.

Gram-negatif bakterilerin tek sıra peptidoglikandan oluşan ince bir hücre duvarları, bunun dışında ise çok güçlü bir bağışıklık yanıtı uyarıcı madde olan lipopolisakkarit içeren hücre zarları vardır. Lipopolisakkarit, üç temel öğeden oluşmuş bir moleküldür (10):

1. Lipit A: Endotoksinin biyolojik etkinliğinden büyük ölçüde sorumlu olup yapısı değişik suşlarda hemen hemen aynıdır.
2. Çekirdek polisakkariti: Oligosakkaritlerden oluşur; ancak yapısı suştan suşa nispeten az farklılık gösterir.
3. Oligosakkarit yan zincirleri: Suştan suşa farklılık gösterir. Tekrarlayan birimlerden oluşan (O antijeninde 40 tekrar) ve O antijenine antijenik özgülüğünü sağlayan kısımdır.

Lipopolisakkarit, önce plazmada lipopolisakkarit bağlayan proteine bağlanır. Lipopolisakkarit bağlayan protein - lipopolisakkarit kompleksi, plazma membranındaki CD14 molekülüne, bu kompleks ise yine plazma membranında bulunan TRL4/MD("myeloid differentiating factor")-2'ye bağlanır (11). Oluşan bu yapı, yukarıda anlatıldığı gibi, çeşitli protein kinazları etkinleştirerek son ürünlerin DNA'daki promotor bölgeler bağlanmasıyla çeşitli sitokinlerin salgılanmasına yol açar (12).

Sepsiste ve septik şokta sayısız sitokin rol oynar. Bu mediyatörler, birbirinin salınmasına yol açarak dev bir mediyatör çağlayanı meydana getirirler. Mediyatör çağlayanı lipopolisakkarit, C5a, virüsler, enterotoksinler gibi uyarıların tümör nekrozis faktör (TNF) (kaşektin) (kaşeksin) yapımını uyarmasıyla başlar. TNF, mediyatör çağlayanını başlatan ve gelişmesinde kilit rol oynayan ana sitokin gibi görünmektedir. Monositler, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, mikrogliyal hücreler, karaciğer Kupfer hücreleri gibi birçok hücreden salınan TNF; interlökin(İL)-1β, İL-6, aykozanoitler, trombosit etkinleştirici faktör gibi sayısız mediyatörün kontrolsüz bir şekilde kana dökülmesine ve çok şiddetli bir yangısal yanıtın ve endotel hasarının oluşmasına yol açar. Bu sürecin sonucu olarak, endotoksik şokun tipik bulguları gelişecektir. Salgılanan sitokinlerin bazıları (örn. TNF-α ve İL-1 ile İL-6) diğer bağışıklık dizgesi hücrelerinden (örn. nötrofillerden) serbest oksijen radikalleri ve proteazların, endotel hücrelerinden prostanoitlerin, lökotriyenlerin, tromboksanların, nitrik oksidin ve endotelinin salgılanmasına yol açar. Bu maddelerin bir kısmı bakterinin öldürülmesinde işe yarar; ancak bazılarının, örneğin nitrik oksitin, dolaşımdaki kateşolaminleri etkisiz hale getirerek mitokondri disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir.

Lipopolisakkaritin salınımını uyardığı mediyatörler, nitrik oksit sentaz II yapımını ve sonuçta nitrik oksit (endotel kökenli rölasasyon faktörü) sentezini artırır. Nitrik oksit, potent bir vazodilatördür ve ilerlemiş septik şoktaki hipotansiyondan sorumlu olan başlıca maddedir. Nitrik oksit ayrıca vazodilatasyona, vazodilatasyon ise dokulardaki kollateral kanalların açılmasına yol açarak kılcal damar ağında perfüzyon basıncının ve kan akımının azalmasına neden olur. Kapiller akımdaki azalma sonucunda, kan akımı vazodilatasyon sonucu yüksek miktarlarda olmasına rağmen organlar hipoksiye girer.

Sepsisin ve septik şokun nasıl geliştiği konusunda epeyce bilgi sahibiyiz; ancak ağır sepsisten ölen hastalarda hücre ölümüne ilişkin çok az histopatolojik bulgu olması şaşırtıcıdır. Dalaktaki ve bağırsaklardaki hücre apoptozisi, iskelet kasındaki myopatik değişiklikler, menengokok sepsisi örneğinde olduğu gibi damar morfolojisindeki değişiklikler bir yana, belli başlı organlarda ciddi bir nekroz belirtisi yoktur.

Bunun üzerine gözler mikrosirkülasyon ve mitokondri disfonksiyonu üzerine çevrilmiş, septik şoktaki adenosin trifosfat (ATP) üretiminin normal, hatta supranormal oksijen parsiyel basınçları varlığında nasıl azalabildiği üzerine tezler üretilmiştir: Trikarboksilik asit siklusuna pirüvat girişinin azalması, poli(ADP-riboz) polimerazın etkinleşmesi ve oksidasyonun fosforilasyondan ayrılması bunlardan bazılarıdır. Doku hipoksisinin bir başka nedeni ise nitrik oksitin serbest oksijen radikalleriyle (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) birleşerek peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşturması ve adı geçen üç maddenin de elektron transport zincirindeki süksinat dehidrojenaz ve sitokrom c oksidaz gibi proteinlere tersinir veya tersinmez şekilde bağlanmasıdır. Sonuç olarak, hücrede adenosin trifosfat (ATP) üretimi düşer, enerji tüketimini karşılayamaz hale gelir ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu süreç, otopsislerde histopatolojik değişikliklerin beklenenden niçin çok daha az olduğunu açıklamaktadır. Bakteri molekülleriyle temas sonucunda veya bu moleküllere antikor veya mannoz bağlayan lektin gibi proteinlerin bağlanmasıyla kompleman dizgesi etkinleşir. C3b ve C5a gibi kompleman öğeleri, lökosit göçüne yol açar ve enflamasyonu artırır (5).

Sepsiste trombojeniz ve tromboliz arasındaki denge bozulmuştur. Mikroorganizmanın ve sitokinlerin etkisiyle oluşan endotel hasarı ile endotel işlev bozukluğunun tetiklediği fibrin depolanması söz konusudur. Bunun sonucu olarak aynı anda hem tromboz hem de kanamaların birlikte görüldüğü, tüketim koagülopatisi olarak da adlandırılan yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) gelişir. YDP, gram-negatif sepsiste (örn. menengokok sepsisi) gram-pozitif sepsise göre göre daha sık görülür. YDP'nin en sık komplikasyonları büyük damar tıkanıklığı, karaciğer enfarktı, akut böbrek yetmezliği, beyin kanaması ve beyin enfarktıdır (13).

## Sitokin Fırtınasının Doku ve Organlara Etkisi

### Kardiyovasküler sistem

Septik şokta myokart, baskılanmıştır; ancak bu baskılanmanın nedeni hipoperfüzyon değil, TNF ve İL-1β gibi, dolaşımdaki baskılayıcı sitokinlerdir. Ventriküller genişler ve ejeksiyon fraksiyonu düşer. Sonuçta periferik dokularda hipoperfüzyon meydana gelir. Periferik hipoperfüzyon ve hipoksi sonucunda üretimi artan laktik asit, başka bir myokart baskılayıcısıdır. Bu, bir kısır döngü olarak devam edip gider (13).

### Solunum sistemi

Dolaşımdaki endotoksin nedeniyle akciğerde alveoller diffüz olarak hasara uğrar. Bu hasarın eksudatif evresinde proteinli ödem sıvısı alveole dolar, tip I epitel hücreleri hasarlanır. Şok akciğeri olarak da bilinen bu tabloda alveoler kollaps, hemoraji, ödem, respiratuar bronşiyollerin ve duktus alveolarislerin epitel-yal yüzeylerinde fibrin ve nekrotik epitel hücrelerinden oluşan hyalen membran oluşumu; alveol kılcal damarlarında nötrofil birikimi vardır. Tedavi edilmediği takdirde-merkezi venöz basınçın düşük olmasına rağmen-ağır pulmoner ödem gelişir ve bunun sonucu olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ortaya çıkar. Bu tabloya akut respiratuar distres sendromu adı verilir. Rejenerasyon evresinde iyileşme normal yapıya dönüş veya pulmoner fibrozis yoluyla olur. Kaybedilen tip 1 hücrelerinin yerini çoğalan tip 2 hücreleri alır. Üste binen enfeksiyonlar ve mekanik ventilasyonun yarattığı barotravma da solunum dizgesi işlevlerini olumsuz yönde etkiler (13).

### Böbrekler

Nitrik oksit böbrek medullasında ve korteksinde kan akımı dağılımını bozmakta, yine nitrik oksitin ve sitokinlerin etkisiyle yüksek enerjiye gereksinim gösteren böbrek tübülüs işlevleri ATP üretiminin düşmesi sonucu bozulmakta, hipotansiyonun ve bir vazopressör hormon olan endotelinin salgılanmasındaki artışın sonucu olarak renin-angiyotensin-aldosteron sisteminin etkinleşmesiyle vazokonstriksiyon ile sodyum ve su tutulumu gerçekleşerek bir böbrek yetmezliği zemini oluşmaktadır. Nötrofil adezyonu ve mikrotrombüsler, glomerüler filtrasyon hızını daha da azaltmaktadır. Sepsisteki böbrek yetmezliğinin akut tübül nekrozun yanı sıra -anüriye rağmen ve sepsisten ölen hastalarda bile- akut tübül nekroz gelişmeden nasıl meydana gelebildiği ve sistemik yangının ortadan kalkmasına ve dolaşım işlevlerinin tamamen normale dönmesine rağmen böbrek işlevlerinin normale dönmesinin niçin aylar sürdüğü hâlâ bir muamma olarak karşımızda durmakta ve aydınlatılmayı beklemektedir (5,13).

### Merkezi ve periferik sinir sistemi

Sepsisin merkezi sinir sistemi etkileri arasında en önemli sepsisle ilişkili ansefalopati ve kritik hastalık polinöropatisidir. Ansefalopatinin nedenleri arasında kan-beyin bariyerinin bozulması, koagülopatiye bağlı beyin kanaması, mikroenfarktlar, hipoksik-iskemik ansefalopati, metastatik beyin apseleri, menenjit ve sitokin fırtınası gösterilmektedir. Delirium ve konfüzyonla giden bu klinik tablo, genellikle geri dönüşü olan bir durum olmakla birlikte yoğun bakımda hastanın kendisine zarar vermesine, uzun dönemde ise bilişsel ve davranışsal işlev bozukluklarının gelişmesine yol açabilir.

Ansefalopati, nöromüsküler ilaçların kullanılması ve hastanın genel durumunun bozuk olması nedeniyle, kritik hastalık polinöropatisi olarak adlandırılan ve ekstremitelerde flask parezi ile derin tendon reflekslerinin alınmasıyla kendini belli eden durumun tanısı, genellikle ancak hastanın ventilatörden ayrılması evresinde konabilmektedir. Prognoz, hastalığın şiddeti ve hastanın yaşına göre değişmekte, kas güçsüzlüğü aylarca devam edebilmektedir (13).

### Gastrointestinal sistemi

Mide-bağırsak dizgesinin sepsisten etkilenmesi, genellikle hipoperfüzyona bağlıdır. Splanknik hipoperfüzyonla bağırsak

permeabilitesi artıp bakteri translokasyonu ve stres ülserlerinin ve koagülopatinin de etkisiyle gastrointestinal kanamalar meydana gelebilir. Karaciğer, sepsise göreceli olarak dayanıklı bir organdır. Hipotansiyon sonucunda transaminaz yüksekliği ve peribilyer enfarktlar oluşabilir. Kolestatik sarılık görülebilir (13).

### Bağışıklık sistemi

Zaten bir immünolojik hiperreaksiyon olmasına karşın sepsis, bağışıklık dizgesini bozmaktadır. Sepsisten kurtulanlarda sepsisi izleyen ilk birkaç yıl içinde mortalite hızı genel nüfustan yüksek olup bu durum, sitokin ve kemokinler ile tam olarak belirlenemeyen bir bağışıklık düzensizliğine bağlanmaktadır (13,14).

### Ekstremiteler

Özellikle yaygın damar içi pıhtılaşması varlığında, dermisteki mikrovasküler trombüslere ve bunun neden olduğu perivasküler hemorajiye bağlı, deri kanamaları ve nekrozla giden bir tablo gelişebilir. Buna purpura fulminans denmektedir. Purpura fulminans, en sık olarak *Neisseria meningitidis* bakteremisinde görülmesine karşın *Streptococcus pneumoniae* ve her türden kapsüllü mikroorganizmanın yaptığı kan dolaşımı enfeksiyonunda ortaya çıkabilir. Purpura fulminanstaki nekrozların yanı sıra, sepsisteki vazokonstriksiyon, parmak enfarktlarına ve otoampütasyona yol açacak kadar şiddetli olabilir. Sıvı resüsitasyonu yapılmadan uygulanan pressör ajanlar, bu komplikasyonun gelişme olasılığını artırır (13,14).

### Psikolojik

Sepsisten kurtulanlarda posttravmatik stres bozukluğu (ARDS hastalarının %20'sinde), depresyon, panik ataklar, toplumsal yalıtım, yalnız veya kalabalıkta kalamama ve cinsel etkinlikte azalma gibi psikiyatrik rahatsızlıklar sıkça görülmektedir (13).

### Gen polimorfizmlerinin sepsise eğilimdeki rolü

Sepsis ve septik şokun ağırlık derecesiyle sitokin gen polimorfizmleri arasında bir ilişki olup olmadığı, önemli bir araştırma alanıdır. Üzerinde araştırmaların yapıldığı İL-1, İL-1 reseptör antagonisti ve İL-10 genleri ile böyle bir ilişkinin varlığı gösterilememiş olup TNF genlerinden, nadir bulunan TNF2'nin (-308 pozisyonundaki adenin) yüksek promotör etkinlikle ilişkili olabileceği ileri sürülmüş; ancak ağır sepsis ve gram-negatif enfeksiyonları sık geçiren hastalarda TNF2 aleli sıklığında bir yükseklik saptanmamıştır. TLR2'nin nadir rastlanan Arg753Gln mutasyonunun, kesin olmasa da, kişileri stafillokok sepsisine yatkın kıldığı yönünde yapılmış bir yayın bulunmaktadır (14). IL-1β genindeki tek nükleotit polimorfizmi de yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (15).

### Kaynaklar

1. Thomas L. Notes of a biology watcher - germs. N Engl J Med 1972;287:553-5.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6:1-8.
3. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2010/12/event\\_detail\\_000393.jsp&mul=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2010/12/event_detail_000393.jsp&mul=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#) [accessed Feb. 13th, 2011]

4. Kaplan SL, Vallejo JG. Bacteremia and septic shock. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (editors). *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 837-51.
5. Mitchell E, Whitehouse T. The pathophysiology of sepsis. In: Daniels R, Nutbeam T (editors). *ABC of Sepsis*. 1st edition. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 20-4.
6. O'Neill LAJ, Brint E (editors). *Toll-like Receptors in Inflammation*. 1st edition. Basel: Birkhäuser Verlag; 2005. p. xi-xii.
7. Takeda K, Yamamoto M, Honda K. Assessing the response of cells to TLR stimulation. In: Konat GW (editor). *Signaling by Toll-like Receptors*. 1st edition. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 1-22.
8. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors (TLRs) and their ligands. In: Bauer S, Hartmann G (editors). *Toll-Like Receptors (TLRs) and Innate Immunity*. 1st edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. p. 1-20.
9. Bromberg Z, Weiss YG, Deutschman CS. Heat shock proteins in inflammation. Abraham E, Singer M (editors). *Mechanisms of Sepsis-Induced Organ Dysfunction and Recovery*. 1st edition. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007. p. 113-121.
10. Silipo A, Molinaro A. The diversity of the core oligosaccharide in lipopolysaccharides. In: Wang X, Quinn PJ (editors). *Endotoxins: Structure, Function and Recognition*. 1st edition. Dordrecht: Springer; 2010. p. 69-99.
11. Gangloff M, Gay NJ. MD-2: the Toll 'gatekeeper' in endotoxin signalling. *Trends Biochem Sci* 2004;29:294-300.
12. Hoebe K, Beutler B. TLRs as bacterial sensors. In: O'Neill LAJ, Brint E (editors). *Toll-like Receptors in Inflammation*. 1st edition. Basel: Birkhäuser Verlag; 2005. p. 1-17.
13. Cilliers H, Whitehouse T, Tunnicliffe B. Serious complications of sepsis. In: Daniels R, Nutbeam T (editors). *ABC of Sepsis*. 1st edition. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 15-9.
14. Munford RS, Suffredini AF. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 987-1010.
15. Stüber F. Cytokine gene polymorphism and host susceptibility to infection. In: Kotb M, Calandra T (editors). *Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook*. 1st edition. Totowa: Humana Press Inc.; 2003. p. 23-30.