



SEPSİS VE İNTESTİNAL APOPTOZİS

Dr. İsmail CİNEL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Sepsis 1990'lı yıllarda, şiddetli infeksiyonla birlikte afeş, lökositoz/lökopeni, kardiyak debi artışı ve sistemik vasküler dirençte düşme ile karakterize, infeksiyon ile başa çıkmak üzere uygun ama yetersiz yanıt olarak tanımlanmıştır (1). İzle-yen yıllarda ise sistemik inflamasyonun infeksiyon olmadan da multi-organ yetmezliğine yol açtığı gözlenmesi ve çözünebilir medyatörlerin varlığı ile bu yanıtın benzerinin oluştuğunun saptanması ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) tanımına ulaşılmıştır (2,3). Uzlaşma toplantısının yapıldığı 1991 yılına kadar sepsis tanımının konulabilmesi için hastada infeksiyonun bakteriyolojik kanıtının saptanması ve bakteriyemi şart koşulu-ken, uzlaşma toplantısında kabul edilen yeni tanımlamada mikrobiyolojik kanıt şartı ortadan kaldırılmıştır (4, 5, 6). Sepsisre konağın pasif olmadığı, endojen inflamatuvar medyatörlerin organ hasarlanmasındaki rolleri, noninfeksiyöz tetiklenmelerle de aynı inflamatuvar yanıtın ortaya çıkabildiği ve infeksiyon eradi-ke edilse bile klinik yanıtın sürebildiği saptanmıştır (6, 7, 8). As-lında SIRS kriterleri ile infeksiyon ve doku hasarlanmasına karşı gelişen metabolik ve fizyolojik yanıtlar kapsanırken, immunolo-jik ve inflamatuvar yanıtlar kapsamamaktadır (9, 10). Ek olarak, sepsis tanılı hastaların tedaviye aynı şekilde yanıt vermeyen, he-terojen bir grup olduğu sonucuna yıllar içinde varılmıştır. Fark-lılıklar patofizyolojyiyi aydınlatmaya yönelik moleküler dü-zeyde araştırmaları gündeme getirmiş ve hücreler arası sinyal iletide rolü olan; "roll-like receptors (TLRs)", patojen mikrop-lardaki "pathogen associated molecular patterns (PAMPs)", im-mun hücrelerdeki "patterns recognition receptors (PRRs)" ve "nucleotide-binding oligomerization domain (NODs)" lardan söz edilir olmuştur (10-20).

Günümüzde hastaların immunolojik durumlarını içeren bir terminoloji henüz sepsis tanımında yerini almamasına karşın, bu konudaki gelişim immuno-inflamatuvar durumu kapsayan ta-nımların terminolojiye girmesi yönündedir (21, 22). PIRO (P; predispozisyon, I; infeksiyon hasarı, R; yanıt ve O; organ dis-fonksiyonu) konsepti bunun ilk adımı olarak değerlendirilebi-lir (22). Aslında Bone'un 1990'larda ileri sürdüğü kompanza-tuar anti-inflamatuvar yanıt sendromu (CARS) tanımı apoptosis konusundaki gelişmeler doğrultusunda güncelliğini yeniden ka-zanmaya başlamıştır (9). CARS'daki makrofaj deaktivasyonu, antijen sunumundaki azalma, T hücre anejisi ve Th2 tip yanı-rı öne çıkararak yardımcı T hücre ("T helper" =Th) paterninde-ki "shift" patofizyolojide Hotchkiss ve ark'larının son dönemde vurguladığı sepsiste apoptozis konusu ile daha da aydınlığa ka-vuşmuştur (10).

Sepsisli hasta populasyonunda apoptozis ile lenfositlerin büyük oranlardaki kaybı ya da diğer bir deyişle timus ve dalak gibi lenfoidden zengin organlardaki artmış apoptozis CARS ge-

lişiminde rol alıyor olabilir (29-32). Bu olayın lenfoid dokudan zengin organlarda TNF- α ve fas ligand ekspresyonundan bağımsız olduğu ortaya konmuşsa da, intestinal immunolojik bariyerin yetmezliği-sepsis ilişkisinin vurgulandığı bir çalışmada özellikle intestinal alanda Peyer plaklarında gözlenen apoptoziste TNF- α 'nın indüklediği mekanizmalar saptanmıştır (33, 34). Deneysel modellerde splenositler, timositler, Peyer plakları, kemik iliği kökenli B lenfositlerde apoptozis artışı mukozal ve submukozal lenfoid agregatlardaki artış ile birlikte gösterilmiştir (35). Ek ola-rak, kolon, ileum, akciğer ve iskelet kasında da parankimal hücre apoptozisinde artış gösterilmiştir (29, 36, 37). Özellikle sepsis-te ileum ve kolonda indüklenen apoptozisin bakteriyel translo-kasyonun parogenezinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (35, 36). Anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonu fazla olan ratlardaki çalışma-larda da T ve B hücre apoptozisinde artışı önleyerek sepsis-te yaşamın uzadığı saptanmıştır (38). Postmortem sepsis tanılı insan çalışmaları belirlenen lenfosit apoptozisinde artışın lenfositlerin damar dışına kaçışı kökenli olabileceği olasılık ola-rak gündeme gelse de dalaktaki CD4+ T "helper" ve B hücrele-rindeki azalma apoptozise vurgu yapmaktadır.

Sepsiste intestinal apoptozisin arttığını ortaya koyan tek insan çalışması postmortem 36 hastada gerçekleştirilmiştir (29). Etyolojisinde sepsisin bulunmadığı ölen hastaların sade-ce %10'unda artmış apoptozis saptanırken, bu oran sepsis ta-nılı hastalarda %50'lere çıkmaktadır. hayvan çalışmalarında ise CLP sonrası 16. saatte başlayan intestinal apoptozisin 24 saat-te doruk noktaya çıktığı saptanmıştır (35, 39). Bu artışın Bcl-2 aşırı ekspresyonu olan transgenik farelerde önlenmesi, apo-ptozisteki artışın mitokondrial ölüm yollarıyla ilişkisini ortaya koymaktadır (40, 41). Coopersmith ve ark. tarafından aynı so-nuçların *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisinde de gözlemlendiği saptanmıştır (42).

Noninfeksiyöz inflamasyonun tetiklendiği travma veya şok olgularında da vurunun şiddetiyle paralel olmak üzere 2 saat içinde intestinal apoptozisin artışı gözlenmiştir (43). Benzer sonuçlar nekrotizan enterokolitli prematur infantlarda da sap-tanmıştır (44). İskemi /reperfüzyon (45,46,47,48), termal hasarlanma (49,50,51), LPS uygulanması (36) gibi farklı hayvan modellerinde de noninfeksiyöz inflamasyonun intestinal apo-ptozise yol açtığı ortaya konmuştur.

Kritik hastada tetiklenen intestinal apoptozisin sağkalım açısından önemi ise daha sonraki çalışmalarla açıklığa kavuştu-rulmaya çalışılmıştır. Genetik olarak modifiye edilmiş, intesti-nal epitelde anti-apoptotik protein Bcl-2 aşırı ekspresyonu olan farelerde CLP sonrası 8 gün sonunda değerlendirilme yapılmış ve sağkalımın %44'e oranla %88'lere çıktığı saptanmıştır (39). Sepsisin odağının intraabdominal yetine torasik olduğu Pseudo-



monas aeruginosa pnömonisinde de Bcl-2 aşırı ekspresyonunun sağkalım açısından benzer avantajı sağladığı gösterilmiştir (42). İntestinal apoptozisteki azalma ile sağkalımın artması arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte intestinal permeabilite-nin değişmesi mekanizmalardan birisi olabilir. Permeabilite de-ğişikliklerinin Bcl-2 ekspresyonu ile değişip değişmediği ise henüz ortaya konmamıştır.

Gelinen noktada; moleküler ve genetik tekniklerdeki gelişmelerle paralel yürütülecek çalışmalar sonucu sepsis-intestinal apoptozis-multi-organ yetmezliği sıradizini kırılabilir, pato-genez-sağkalım arası ilişki aydınlığa kavuşacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
2. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724-6.
3. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42.
4. Maor I, Sprung CL. Definitions of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 3-9.
5. Lewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 10-32.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
7. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine* 2003; 9(5): 517-24.
8. Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 952-3.
9. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndrome: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16: 83-96.
10. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
11. Armstrong L, Medford AR, Hunter KJ, et al. Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin Exp Immunol* 2004; 136(2): 312-9.
12. Netea MG, Van Der Graaf C, Van Der Meer JW, Kullberg BJ. Toll-like receptors and the host defense against microbial pathogens: bringing specificity to the innate-immune system. *J Leukoc Biol* 2004; Apr, 1-5.
13. Møller AS, Øvstebo R, Westvik AB, et al. Effects of bacterial cell wall components (PAMPs) on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha) and the chemokine receptor CCR2 by purified human blood monocytes. *J Endotoxin Res* 2003; 9(6): 349-60.
14. Triantafyllou M, Brandenburg K, Kusumoto S, et al. Combinational clustering of receptors following stimulation by bacterial products determines LPS responses. *Biochem J* 2004; Mar 24.
15. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nar Rev Immunol* 2003; 3(5): 371-82.
16. Myrtar B, Gawlicka M, Szatanek R, et al. Induction of intracellular cytokine production in human monocytes/macrophages stimulated with ligands of pattern recognition receptors. *Inflamma Res* 2004; 53(3): 100-6.
17. Kim JG, Lee SJ, Kagnoff ME. Nod1 is an essential signal transducer in intestinal epithelial cells infected with bacteria that avoid recognition by toll-like receptors. *Infect Immun* 2004; 72(3): 1487-95.
18. Chamailard M, Girardin S, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microb* 2003; 5(9): 581-6.
19. Cinel I. Sepsiste patojenik mekanizmalar. *Yoğun Bakım Der Derg* 2003; 1(4): 15-28.
20. Cinel I, Oral U. SIRS, Sepsis MODS patofizyolojisinde apoptozis. *Türk Anest Rean Der Derg* 2001; 29: 52-8.
21. Efron B, Moldawer LL. Sepsis and dendritic cell. *Shock* 2003; 20(5): 386-401.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCMM/ACPP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
23. Beutler B, Poltorak A. sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 2001; 29(7): S2-S6.
24. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-53.
25. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-44.
26. Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 114-9.
27. Lipscomb MF, Masten BJ. dendritic cell: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev* 2002; 82: 97-130.
28. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 170: 1859-67.
29. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.
30. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001; 166: 6952-63.
31. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol* 2002; 168: 2493-500.
32. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002; 18: 487-94.
33. Fukuzuka K, Edwards CK, Clare-Salzer M, Copeland EM, Moldawer LL, Mazingo DW. Glucocorticoid and ligand induced mucosal lymphocyte apoptosis after burn injury. *J Trauma* 2000; 49: 710-16.
34. Woodside KJ, Spies M, Wu XW, et al. Decreased lymphocyte apoptosis by anti-tumor necrosis factor antibody in peyer's patches after severe burn. *Shock* 2003; 20: 70-3.
35. Hotchkiss RS, Swanson PE, Cobb JP, et al. Apoptosis in lymphoid and parenchymal cells during sepsis: findings in normal and T- and B-cell-deficient mice. *Crit Care Med* 1997; 25: 1298-307.
36. Cinel I, Buyukafsar K, Cinel L, et al. The role of poly (ADP-ribose) synthetase inhibition in preventing endotoxemia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Pharm Res* 2002; 46(2): 119-127.
37. Özdülger A, Cinel I, Köksel O, et al. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in CLP-induced sepsis model. *Shock* 2003; 19(4): 366-72.
38. Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM, et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 1999; 162: 4148-56.
39. Coopersmith CM, Chang KC, Swanson PE, et al. Overexpression of Bcl-2 in the intestinal epithelium improves survival in septic mice. *Crit Care Med* 2002; 30: 195-201.
40. Mahidhara R, Billiar TR. Apoptosis in sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28(suppl): N105-N113.
41. Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzer M, et al. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J* 2001; 15: 879-92.
42. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287: 1716-21.
43. Hotchkiss RS, Schmieg RE Jr, Swanson PE, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3207-17.
44. Ford H, Watkins S, Reblock K, et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 275-82.
45. Coopersmith CM, O'Donnell D, Gordon JI. Bcl-2 inhibits ischemia-reperfusion induced apoptosis in the intestinal epithelium of transgenic mice. *Am J Physiol* 1999; 276: G677-G686.
46. Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, et al. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischemia and ischemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998; 42: 530-7.
47. Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K, et al. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Am J Physiol* 1998; 274: G270-G276.
48. Cinel I, Avlan D, Cinel L, et al. Ischemic preconditioning reduces intestinal apoptosis in rats. *Shock* 2003; 19(6): 588-92.
49. Jeschke MG, Debroy MA, Wolf SE, et al. Burn and starvation increase programmed cell death in small bowel epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 415-20.
50. Ramzy PI, Wolf SE, Irtun O, et al. Gut epithelial apoptosis after severe burn: effects of gut hypoperfusion. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 281-7.
51. Lightfoot E, Horton JW, Maass DL, et al. Major burn trauma in rats promotes cardiac and gastrointestinal apoptosis. *Shock* 1999; 11: 29-34.