



© Zeynep Tuğçe Sarıkaya,
© İbrahim Özkan Akıncı

Persistent Enflamasyon, İmmünoşüpresyon ve Katabolizma Sendromu

Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome

Geliş Tarihi/Received : 21.05.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 07.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayınlanmıştır.

Zeynep Tuğçe Sarıkaya, İbrahim Özkan Akıncı
Acıbadem Altunizade Hastanesi, Yoğun Bakım
Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Dr. Zeynep Tuğçe Sarıkaya (✉),
Acıbadem Altunizade Hastanesi, Yoğun Bakım
Ünitesi, İstanbul, Türkiye

E-posta : tugcesrky@gmail.com

Tel. : +90 532 634 94 74

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1352-7667

ÖZ Yoğun bakım ünitelerinde son yıllarda gelişen tedavi modaliteleri çoklu organ yetmezliğinden erken ölümlerin azalmasını sağlamıştır. Geç dönem olgularda ise Sistemik Enflamatuvar Yanıt sendromu ile Kompansatuvar Anti-enflamatuvar Cevap sendromu arasında gelişen dengesizliğin sebep olduğu kronik kritik hasta tablosu karşımıza çıkmıştır. Enflamatuvar sürecini baskılayamadığımız, tekrarlayan enfeksiyon atakları ile seyreden, katabolik olarak düşkün hasta grubu günümüz yoğun bakım pratiğinde Persistent Enflamasyon, İmmünoşüpresyon ve Katabolizma sendromu (PICS) olarak tanımlanmıştır. On günden fazla yoğun bakım yatışı olan, persistent enflamasyon varlığı görülen (C-reaktif protein >150 µgr/dL), retinol bağlayıcı protein <10 µgr/dL, lenfopeni (<800/mm³), katabolik durum (albümin <3 g/dL, kreatinin yükseklik indeksi <%80, >%10 ağırlık kaybı ya da yoğun bakım yatışında gelişen vücut kitle indeksi <18), enflamatuvar proseslerin [interlökin (IL)-6, IL-10, IL-1ra, tümör nekroz faktörü reseptörü 1, prokalsitonin] varlığında PICS düşünülmelidir. Hastaları tekrarlayan enflamasyondan sakınmak ve sendromun spesifik komponentlerini farmakoterapi, fizyoterapi ve nütisyonel destekle tedavi etmek hedeflenmelidir. Bu derlemede günlük yoğun bakım pratiğinde PICS olgularını tanımak, gelişim mekanizmalarını anlamak ve tedaviye yönelik araştırmaların önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Persistent, enflamasyon, immünoşüpresyon, katabolizma, PICS, çoklu organ yetmezliği, Sistemik Enflamatuvar Yanıt sendromu, sepsis

ABSTRACT Treatment modalities developed in intensive care units in recent years have led to the reduction of premature deaths from multiple organ failure (MOF). In patients with late period of MOF, the Chronic Critical Patient symptoms caused by the imbalance between Systemic Inflammatory Response syndrome and Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome are observed frequently. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism syndrome (PICS) have been defined in today's intensive care practice as a catabolic patient group with recurrent episodes of infection with insuppressible inflammatory process. PICS should all be taken into consideration in the presence of persistent inflammation (C-reactive protein >150 µgr/dL), retinol binding protein <10 µgr/dL, lymphopenia (<800/mm³), catabolic status (albumin <3 g/dL, creatinine elevation index <80%, >10% weight loss or body mass index <18 occurred during intensive care unit stays) and inflammatory processes [interleukin (IL)-6, IL-10, IL-1ra, tumor necrosis factor receptor 1, procalcitonin] in more than 10 days of intensive care stay. It is aimed to avoid recurrent inflammation and to treat specific components of the syndrome by pharmacotherapy, physiotherapy and nutritional support. In this review, we aimed to recognize the phenomenon of PICS in daily intensive care practice, to understand the development mechanisms and to emphasize the importance of therapeutic research.

Keywords: Persistent, inflammation, immunosuppression, catabolism, PICS, multiple organ failure, Systemic Inflammatory Response syndrome, sepsis

Giriş

Günümüzde, 1990'lardan itibaren yoğun bakım tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler, yüksek duyarlılıklı kritik hastalık tedavileriyle birlikte bakım kalitesinin artışı, teknolojik

gelişmeler; yoğun bakım ünitelerinde erken ölüm oranlarını düşürmekte, sağkalımı artırmakta ve bununla beraber geç dönem bakım sorunları olan hastalarla yüzleşmemize neden olmaktadır. Özellikle yaşlı, malignitesi olan, septik şok tablosundan geçen hastaların uzamış yoğun bakım izlemleri

sonrası geç dönemde bu hastaların; vücut kitle indeksinde ciddi kayıpların olduğu, enfeksiyonlara açık, kırılabilir, kronik bir hasta grubuna dönüştüğünü görüyoruz. Uzun yoğun bakım süreçleri ile birlikte yüksek maliyetler, artan bakım ihtiyaçları nedeniyle bu hastaların taburcu edilmelerinde doğan problemler, palyatif bakım merkezi gereksinimlerinin doğması yanında, sepsis nedeni tekrar yatışların görülmesi, bu grubun risk faktörleri ve patofizyolojileri açısından yeniden gözden geçirilmesi gereksinimini doğurmuştur (1).

Önceleri tek organ yetmezliğinde bile hasta kaybedilirken, 1970'li yıllarda cerrahi yoğun bakımlarda hastaların sağkalımında artışlar sağlanmış, bu da çoklu organ yetmezliği (MOF) tanısı ile seyreden daha komplike uzayan tedavilere maruz kalmış, geç olguları görünür hale getirmiştir. 1980'li yıllarda önleyici tıbbın katkıları ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları ile MOF nedeni mortaliteler de azalmıştır (2).

1990'larda Abdominal Kompartman sendromu olguları incelendiğinde enflamatuvar yanıtlara göre bazı tanımlar ortaya konulmuştur. Enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerle gelişen aşırı yıkıcı sistemik cevap, Sistemik Enflamatuvar Yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak SIRS tanısı koymak için ateş, nabız, solunum sayısı ve beyaz kan hücresi değerlerinden en az ikisinde anormallik olması gerekmektedir (3).

1996 yılında Bone (4) tarafından ortaya konulan Kompansatuvar Anti-enflamatuvar Cevap sendromu (CARS), SIRS ile bağışıklık sisteminin oluşturduğu pro-enflamatuvar yanıtı karşı immün sistemin deaktivasyonu şeklinde tanımlanmıştır. Bu anti-enflamatuvar yanıt SIRS'yi takip ederek gelişebileceği gibi bağımsız olarak da gelişebilmekte olduğu görülmüştür. SIRS'nin yarattığı pro-enflamatuvar etki patojenleri ve travmatik dokuları ortadan kaldırmaya çalışırken konağa zarar verebilecek düzeye gelebileceği de görülmüştür. CARS yanıtının zamanında ve kontrollü gelişmesi ise zararın sınırlandırılmasını sağlayabilmektedir. Yanlış zamanlamalı veya ölçsüz bir CARS yanıtı konağı ikincil enfeksiyonlara karşı korumasız bırakırken, MOF sebebiyle ölümlerde de etkin bir rol oynayabildiği görülmüştür.

Erken dönemde, MOF olguları ölümlerle sonuçlanmaz ise kronik enflamasyon, immüno-supresyon ve katabolizma ile seyreden kronik kritik hastalığa (CCI) dönüşebilir. Bu olguların fenotiplerini bir çatı altında değerlendirebilmek için Persistent Enflamasyon, İmmüno-supresyon ve Katabolizma sendromu (PICS) tanımı ortaya atılmıştır (5).

PICS üzerine yapılan çalışmaların amacı; MOF epidemiyolojisini anlamak, kliniğinin ortaya çıkışını ve

acil durumları belirlemek ve klinik sonuçları görerek PICS paradigmasını oluşturmak olmuştur.

Bu derlemede özellikle yoğun bakım ünitelerinde MOF'den PICS'e uzanan süreci ve tetikleyen mekanizmaları gözden geçirmek amaçlanmıştır (Şekil 1).

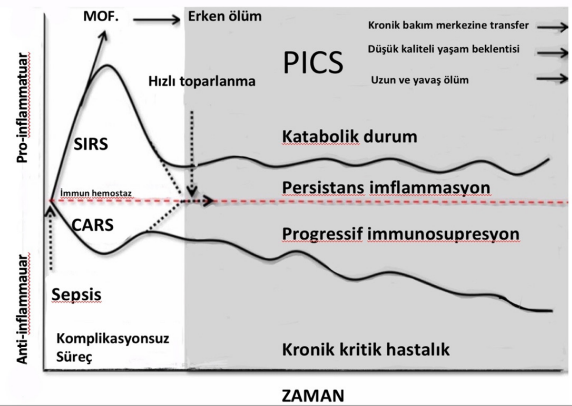
MOF-PICS Gelişimi

Yoğun bakım ünitelerinde özellikle batın içi sepsis ve Abdominal Kompartman sendromu olguları incelenmiş, patofizyolojileri tanımlanmaya çalışılmıştır.

1980'de künt batın travması olgularıyla yapılan çalışmalar sonucunda şu ortaya çıkmıştır ki; sepsis veya travma kaynaklı enflamatuvar yanıt aynı anda iki cevabın oluşumunu tetikler: SIRS ve CARS. SIRS, MOF ve erken fulminan ölüme yol açarken, CARS geç immüno-supresyon ve ikincil enfeksiyon ataklarına sebep olabilir. Bu bimodal yaklaşım MOF'yi de daha iyi açıklayabilmektedir. SIRS'nin tetiklediği erken MOF olgularında hastalar MOF ile erken dönemde kaybedilmezlerse 2 olasılık karşımıza çıkar; ya immün toparlanma ile iyileşme başlar ya da immün disfonksiyon devam edip CCI gelişir. CCI, 14 günden uzun yoğun bakım yatışı ve organ yetmezliği ile karşımıza çıkar (6).

CCI'dan PICS'ye giden süreçte en belirgin risk faktörü tekrarlayan enflamatuvar hasardır. PICS'yi oluşturan sorunlar: Pro-enflamasyon (SIRS), anti-enflamasyon (CARS) ve devam eden immüno-supresyondur. Persistent akut faz reaktanları [yüksek C-reaktif protein (CRP) ve düşük pre-albümin düzeyi], immüno-supresyon (lenfopeni), enflamasyon (nötrofili) ile laboratuvar ortamında gözlenmektedir. Çalışmalar CCI olgularının %30-50'sinin PICS'ye dönüştüğünü göstermiştir.

CCI için risk faktörleri; yoğun bakımda deliryum, benzodiazepin kullanımı, hiperglisemi, immobilizasyon,



Şekil 1. Persistan Enflamasyon, İmmüno-supresyon ve Katabolizma sendromu paradigması (5)

MOF: Çoklu organ yetmezliği, SIRS: Sistemik Enflamatuvar Yanıt sendromu, CARS: Kompansatuvar Anti-enflamatuvar Cevap sendromu

farmakolojik paralizisi ve steroid kullanımı olarak bulunmuştur (7).

PICS gelişen hastalarda tekrarlayan nozokomiyal enfeksiyonlar, kötü yara yeri iyileşmesi, kronik bakım merkezlerine yatış gereksinimi, yüksek hastaneye tekrar yatış oranı, rehabilitasyonda başarısızlık ve ölüm ile seyreden sorunlar yaşanmaktadır.

PICS Patofizyolojisi

CCI hastalarında artmış interlökin (IL)-6 düzeyi ile ortaya çıkan persistan enflamasyon (devam eden düşük dereceli enflamasyon), lenfosit disfonksiyonu ve azalmış antijen sunumu ile karakterize immünoşüpresyon, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması defektleri ile görülen katabolizma bir kısır döngü halinde izlenir.

Travma ya da sepsise fizyolojik yanıt olarak; granüositler kemik iliğinden ayrılarak hasar/enfeksiyon bölgesine göç ederler. Hematopoetik kök hücreler miyeloid yolları olgun granüositlere, makrofajlara ve dendritik hücrelere doğru ayırıştırır. Yaralanma veya enfeksiyon sonrası konak hematopoetik kök hücrelerin aktive olup bu şekilde değişim göstermesi CCI'da "acil granülopoiesis/myelopoiesis" olarak tanımlanır (8). Bu olay kemik iliği üzerinde lenfopoez ve eritropoezin baskılanması pahasına gelişirken, klinikte gördüğümüz anemi ve lenfopeni kronik süreçte böylece karşımıza çıkar.

Acil myelopoiesise; granüosit-makrofaj-koloni-stimülizan faktör, granüosit-koloni-stimülizan faktör gibi büyüme faktörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör sinyali, sitokinler (IL-6, IL-17), mezenkimal ve immün hücreler de dahil olur. İmmatür miyeloid popülasyon hücreleri olan miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSCs), T-lenfosit proliferasyonunun ve sitokin üretiminin baskılanmasına yol açarak enflamasyonun yanında immünoşüpresyona da katkıda bulunurlar (9).

Persistan enflamasyon varlığında MDSCs artışı immünoşüpresyon/lenfopeni/anerji/NO üretimi ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile seyredip, klinik olarak viral enfeksiyonlarda reaktivasyon, nazokomiyal enfeksiyon, protein katabolizması ve malnütrisyona neticelenir.

MDSCs, arginaz 1 enzimini artırıp arginin tüketimini artırır, bu da lenfosit proliferasyonunu bozar, PICS ve CCI gelişimini önlemekte arginin takviyesinin önemi çalışmalarda görülmektedir.

Yine MDSCs artışını baskılayan etkenler PICS gelişimini kontrol altına alma konusunda araştırılmaktadır; beta blokaj, anabolik hormon kullanımı, yoğun insülin tedavisi, mobilizasyon ve direnç egzersizleri (anabolik stimülasyon

üzerinden) ve optimal nütrisyonel destek koruyucu ve iyileştirici yaklaşımda incelenmektedir.

Persistan enflamatuvar durumda, pro-enflamatuvar mediyatörler (IL-6, IL-10), sitokinler artar, hafif enflamasyonda 7-14 günde normale dönerken, ağır enflamasyonda 28 günden uzun süre yüksek kalır, prognostik faktör olarak IL-6'nın hızlıca yükselip bazal seviyeye düşmesi mi, yoksa orta şiddette sürekli salınımı mı etkilidir, sorularının cevapları hala bu konudaki çalışmaların ana konularını oluşturmaktadır.

Hasarla ilgili moleküler yapı [Damage-associated molecular pattern (DAMP)] ve patojenle ilişkili moleküler yapı [Pathogen-associated molecular pattern (PAMP)] fizyolojik savunma yanıtında patojen-tanıyıcı reseptörlere (PRRs) bağlanır, reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ortaya çıkar, patojen fagositozu başlar ve kemokinlerin de katkısı ile T-lenfosit aktivasyonu ve klonlaşması sağlanır. Kalıcı/persistan enflamasyon varlığında PRRs ekspresyonu baskılanır, DAMPs ve PAMPs farklı reseptörlerle (TLRs, NLRs, RIG-like reseptör, mannose binding reseptör) bağlanır; immün, epitelyal ve endotelial yanıtlara sebep olur. CD4+ ve CD8+ T hücreleri kan, dalak, kemik iliğinde azalırken, MDSC ile IL-10 üretimi, IL-10 üreten T-reg hücrelerinin indüksiyonuna yol açar. MDSC'de programlı ölüm protein-1 ve diğer kontrol noktası inhibitörleri T-lenfosit apoptozisini tetikler (8-10).

Persistan enflamasyonun bir başka sonucu ise yaşlı insanlarda görülen tabloya benzeyen 'inflammaging' ve 'immunosenescence'dir. Travma veya enfeksiyon gibi konak hasarı olmaksızın yaşlılarda bozulmuş bir immün cevap olarak düşük dereceli sürekli enflamasyon izlenir. Bu da immün cevabın bozulduğu aslında immünoşüpresif bir tablodur. PICS'ye benzer şekilde bu hasta grubunda MDSCs'nin dolaşımdaki düzeyi yüksek bulunmuştur (11).

Sonuç

CCI ve PICS tanısı alan hastalar yüksek günlük maliyetleri, uzun yoğun bakım kalışları, mekanik ventilatörden ayrılmada gecikme ve mekanik ventilasyon bağımlılığı ile önemli bir yoğun bakım sorunudur. Bu hastaların yarısı yoğun bakım taburculuklarından sonraki 6 ay içinde farklı sebeplere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Hayatta kalanların %20'si 1 yıl sonra fiziksel ve mental olarak bağımlı hale gelmekte, yüksek yeniden yatış oranları ve kronik bakım merkezi ihtiyaçları ile sağlık sisteminin maliyetli sorunlarından olarak gözükmektedir. Hastaların iyileştiği düşünülerek taburcu edilmiş olmalarına rağmen persistan bir hastalık sürecinin

varlığı aşıkardır. PICS tanımı ile bu hasta grubunun önlenmesi ve tedavi edilmesi araştırmaların ana hedefidir.

Uzun süreli yoğun bakım kalışı olan, mortaliteleri yüksek hasta grubunda altta yatan kronik enflamatuvar, immünoşüpresif ve katabolik tabloyu tanımak önemlidir. PICS tanımıyla ilgili henüz kesin tanı kriterleri olmamakla birlikte, genel olarak; 10 günden fazla yoğun bakım yatışı, persistan enflamasyon varlığı (CRP >150 µgr/dL), retinol bağlayıcı protein <10 µgr/dL, lenfopeni (<800/mm³), katabolik durum (albümin <3 g/dL, kreatinin yükseklik indeksi <%80, >%10 ağırlık kaybı ya da yoğun bakım yatışında gelişen vücut kitle indeksi <18), enflamatuvar prosesler (IL-6, IL-10, IL-1ra, tümör nekroz faktörü reseptörü 1, prokalsitonin) varlığında PICS düşünölmelidir.

Kronik enflamatuvar hastalık (örneğin; aterosklerozis, romatoid artrit, osteoporosis, kanser) varlığında sürecin PICS lehinde hızlanabileceğı gösterilmiştir. CCI için risk faktörü olan yüksek yaş, medikal komorbidite, ağır doku yaralanmaları, septik şok, malnütrisyon varlığında, PICS de düşünölmelidir.

PICS için en önemli risk faktörünün tekrarlayan enflamasyon olduğı unutulmamalı, risk faktörlerini tespit etmek, süreci başlangıcında tanımak, sendromun spesifik komponentlerini hedefleyen multimodal tedavileri (farmakoterapi, fizyoterapi ve nutrisyonel destek) geliştirmek hedef olmalıdır.

Sepsisin erken dönem tedavilerine yönelik kılavuzlar/ tedavi şemaları olmakla birlikte PICS gibi geç dönem sorunlara yönelik tedavi ve terapi planları kesinleşmemiştir. Prescott ve ark. (12) çalışmalarında bahsedilen ağırlık kontrolü, sedasyon ve deliryum yönetimi, erken ve agresif hasta mobilizasyonu ve fizik tedavi sepsis hastalarını PICS'den koruma adına en önemli yöntemlerdir (Tablo1).

İmmünomodölasyon ile sağlanacak CCI ve PICS tedavileri ile henüz çalışma aşamasındadır. Farklı mekanizmalar ile geliştiğinden tek ilaç tedavisinin bulunması mümkün gözükmemektedir.

Tablo 1. PICS gelişimini önleyebilecek yaklaşımlar

<ul style="list-style-type: none"> - Tekrarlayıcı enflamatuvar uyarılardan kaçınmak (kateterizasyon, debrütman gibi cerrahi müdahalelerin gerekliliğini sorgulamak, dekübit gelişiminden korumak), - Rekürren enfeksiyonlardan korumak (reaktivasyonlar ve nozokomiyal enfeksiyon risklerini azaltmak), - Metabolik dengeyi sağlamak (yeterli nutrisyonel destek ve glisemik kontrol), - Hipoksiden korumak, - Kas kütle kaybını önlemek (anabolik steroid kullanımı), <ul style="list-style-type: none"> - Yoğun bakım kalış süresini kısaltıcı genel tedbirler: - Mümkün olduğunca düşük sedo-analjezi, - Yoğun bakımda kaliteli uykuyu sağlamak, - Deliryumu önlemek, - Erken mobilizasyon, - Erken rehabilitasyon ve fizyoterapi.

Bu derlemede PICS'i tanıyarak; günlük yoğun bakım pratiğinde sıkça karşımıza çıkan, bir kısır döngü ile enflamatuvar olarak baskılayamadığımız, tekrarlayan enfeksiyon atakları ile immünoşüprese süreçteki, katabolik olarak düşkün hastaları anlamak ve en önemli risk faktörü olan tekrarlayan enflamatuvar hadiseleri kontrol altına almanın önemini vurgulamak istedik.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.T.S., İ.Ö.A., Konsept: Z.T.S., İ.Ö.A., Dizayn: Z.T.S., İ.Ö.A., Veri Toplama veya İşleme: Z.T.S., İ.Ö.A., Analiz veya Yorumlama: Z.T.S., İ.Ö.A., Literatür Arama: Z.T.S., İ.Ö.A., Yazan: Z.T.S., İ.Ö.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995;75:257-77.
2. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983;23:775-87.
3. Balogh Z, McKinley BA, Cox CS Jr, Allen SJ, Cocanour CS, Kozar RA, et al. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure. *Shock* 2003;20:483-92.
4. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24:163-72.
5. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1491-501.
6. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin* 2017;33:245-58.
7. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al; BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
8. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* 2014;14:302-14.
9. Furze RC, Rankin SM. Neutrophil mobilization and clearance in the bone marrow. *Immunology* 2008;125:281-8.
10. Scumpia PO, Kelly-Scumpia KM, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Al-Quran S, et al. Cutting edge: bacterial infection induces hematopoietic stem and progenitor cell expansion in the absence of TLR signaling. *J Immunol* 2010;184:2247-51.
11. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Hollen MK, et al. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front Immunol* 2018;9:595.
12. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA* 2018 2;319:62-75.