



Mustafa Akker,
Tuğhan Utku

Sepsis ve Lipit Metabolizması

Sepsis and Lipid Metabolism

Geliş Tarihi/Received : 20.03.2019
Kabul Tarihi/Accepted : 24.10.2019

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

Mustafa Akker
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tuğhan Utku
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Koşuyolu
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Dr. Mustafa Akker (✉),
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta : mustafaakker@gmail.com

Tel. : +90 541 537 74 20

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-9140-2731

ÖZ Sepsis, bilindiği üzere yoğun bakım ünitelerinde sık izlenmekle birlikte mortalite ve morbiditesi yüksek olabilmektedir. Sepsis, lipit metabolizması başta olmak üzere, karbonhidrat ve protein metabolizmasında önemli değişikliklere yol açmaktadır. Şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak, ön planda hipertrigliseridemi ve hipokolesterolemi meydana gelmektedir. Lipit metabolizmasında gerçekleşen değişimler, ayrıca ateroskleroz riskini de artırmaktadır. Sepsiste gözlenen hipertrigliseridemi ve hipokolesterolemi, gerçekte akut enflamasyon bulguları olan ateş ve akut faz reaktanlarının artışı gibi beklenen bir yanıttır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, lipoprotein, sitokin

ABSTRACT Sepsis, as it is known, is frequently seen in intensive care units and may have high mortality and morbidity. Sepsis causes significant changes in carbohydrate and protein metabolism, especially in lipid metabolism. It causes changes in chylomicron, very low density lipoprotein, low density lipoprotein and high density lipoprotein levels, leading to hypertriglyceridemia and hypocholesterolemia in the foreground. This change in lipid metabolism also increases the risk of atherosclerosis. Hypertriglyceridemia and hypocholesterolemia observed in sepsis is an expected response, such as an increase in fever and acute phase reactants, which are actually signs of acute inflammation.

Keywords: Sepsis, lipoprotein, cytokine

Giriş

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılı itibari ile Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi verilerine göre; 2000 yılına oranla sepsis birincil tanısı ile hastaneye yatırılan hasta sayısı 2 kat artarken, yatıştan sonra ikincil tanı olarak sepsis %70'lere varan oranlarda artış göstermektedir (1).

Görülme sıklığının giderek artması ve yüksek düzeyde ölümcül seyredebilmesi birçok noktadan sepsisin araştırma konusu olmasına yol açmıştır. Sepsis multi-sistemik bir hastalık olması nedeniyle, lipit metabolizması başta olmak üzere bir takım metabolik değişikliklere neden olabilmektedir.

Lipit metabolizmasındaki meydana gelen değişiklikler glukoz ve protein metabolizmasına nazaran, daha kompleksir.

Ayrıca sepsisin ciddiyeti ile oluşan bu metabolik değişikliklerin şiddeti birbiri ile paralel seyretmektedir (2).

Sepsis sürecinde hipertrigliseridemi ve hipokolesterolemi ile "sepsis lipidemisi" olarak adlandırılan klinik tablo ortaya çıkmaktadır (3), bu durum ateroskleroz oluşumuna da destek olmaktadır (4).

Sepsis lipidemisi ayrıca kritik hastanın ciddiyetini gösteren bir biyogösterge olarak değerlendirilmektedir. Sepsis esnasında lökosit artışından daha sensitif bir belirteç ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz cevabının bir göstergesi olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (5,6). Bu derlemedeki amacımız, bugüne kadar üzerinde pek durulmayan, sepsisin lipit metabolizmasında oluşturduğu patofizyolojik süreç ve bunun klinik yansımasından bahsetmek olacaktır.

Sepsis ve Metabolizma

Organizma karşılaştığı düşmana karşı "savaş ya da kaç" şeklinde yanıt gösterir. David Cuthbertson'a göre stres durumunda metabolik yanıt "ebb" ve "flow" fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Üçüncü faz olan "kronik faz" ise genellikle yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaştığımız hasar sonrası (post injury) dönemine denk gelmektedir (1,7). Bu 3 fazın son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmasına başlanması, sepsis gibi stres durumlarında metabolik yanıtta olan patofizyolojik sürecin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır.

Sepsiste metabolik olarak en göze çarpan klinik bulgu hiperglisemidir. Kontrolsüz hiperglisemi sepsisli hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Lipoliz, hepatik glikojenoliz ve özellikle septik şok halinde kas dokusundan salınan laktatin karaciğerde metabolize edilerek glukoz üretiminde kullanılması başlıca hiperglisemi nedenleridir. Ayrıca katekolamin, kortizol, büyüme hormonu üretiminin anormal olması da insülin rezistansına yol açarak hiperglisemi gelişimine destek olur. Çok sayıda pro ve antiinflamatuvar sitokinler özellikle reseptör düzeyinde etki ederek, insülin rezistansı oluşumuna yardımcı olur.

Hiperglisemi, immün sistem üzerinde olumsuz etki göstererek, kemotaksin ve fagositozun azalmasına, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, proenflamatuvar sitokinlerin [interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa gibi] konsantrasyonunun artmasına ve endotelial nitrik oksit salınımında bozulmaya yol açar. Sonuçta konağın enfeksiyonla mücadele yeteneğine olumsuz etki eder (8,9).

Stres durumunda kontrolsüz katabolizmanın progrese olmasının yanında, anabolizan süreçlerin de sekteye uğraması söz konusudur. Azalan protein sentezi ve artan protein katabolizması negatif azot dengesi ile sonuçlanarak kaşeksi, sarkopeni ve yoğun bakımda kazanılmış güçsüzlüğe yol açar (10). Ne yazık ki nütrisyon desteğinin yeterince verilmiş olması bile bu süreci olumlu şekilde değiştiremez (8).

Sepsis ve Lipit Metabolizması

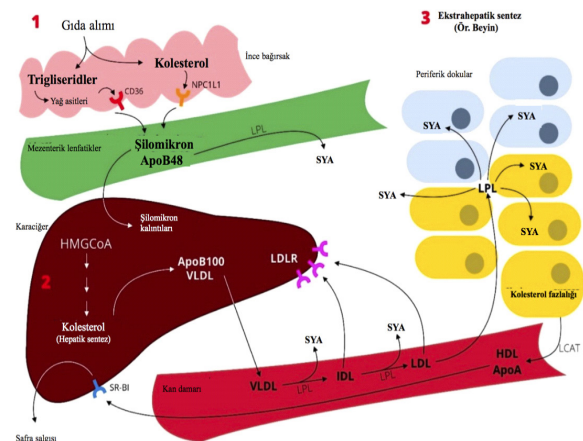
Lipitlerin fonksiyon göstermesi ve plazmada taşınabilmesi için lipoprotein formunda bulunması gereklidir (3). Lipoproteinler, lipit ve protein içeriğine göre; şilomikron, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olarak sınıflandırılır. Şilomikronlardan HDL'ye doğru trigliserid (TG) içeriği giderek azalır, kolesterol içeriği ise artmaktadır. Şilomikronlar, LDL ve intestinal mukozadan lenfatik sistem aracılığı ile plazmadaki lipitlerin transferinde görev alır. VLDL, TG'yi karaciğerden periferik dokulara transfer ederken,

LDL kolesterol esterlerini periferik dokulara transport eder. HDL ise LDL'nin aksi yönünde kolesterol esterlerini hepatik sisteme yönlendirir.

Enteral beslenme sonrasında kolesterol emilimi, spesifik taşıyıcı olan Niemann-Pick C1-Like 1 aracılığıyla enterositlerden gerçekleştirilir. TG emilimi için ise önce lipolize edilmesi gereklidir. Ortaya çıkan serbest yağ asidi (SYA) ise pasif difüzyon veya CD36 gibi spesifik taşıyıcı aracılığı ile emilir. Emilimi gerçekleşen SYA dolaşıma salınabilir ya da periferik dokuda (özellikle adipoz dokuda) TG oluşumu için yönlendirilebilir. TG içeriği açısından zengin olarak dolaşıma salınan şilomikronlardan, lipoprotein lipaz (LPL) enzimi aracılığı ile periferik dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere yeniden SYA meydana getirilebilir. Bu süreç çok dinamik olarak işlemektedir.

Yapısından SYA ayrılan şilomikron kalıntıları ise LDL reseptörleriyle hepatik sistem tarafından metabolize edilir. Hepatositler bu arada ApoB100, TG ve kolesterolden oluşan VLDL'yi meydana getirmektedir. Hepatik sistemden dolaşıma salınan VLDL, lipolize uğrayarak LDL'ye dönüşür. Sonrasında LDL reseptörleri tarafından dolaşımdan temizlenmeye çalışılır. Periferik dokudan hepatik sisteme doğru olan kolesterol transferi ise HDL ve apoA1 tarafından, scavenger receptor class B type 1, ATP-binding cassette ve ATP-binding cassette subfamily G member1 aracılığı ile gerçekleştirilir (11) (Şekil 1).

Lipit metabolizması ve immün sistem arasında fizyolojik bir denge söz konusudur. Birinde meydana gelen anormallik diğer sistemin sağlıklı çalışmasını engeller. Terminolojik olarak



Şekil 1. Normal lipit metabolizması

NPC1L1: Niemann-pick-like 1, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, IDL: Ara yoğunluklu lipoproteinler, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, SYA: Serbest yağ asidi, LPL: Lipoprotein lipaz, LCAT: Lesitin-kolesterol asiltransferaz, HMGCoA: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA

literatürde "lipit" terimi "lipoprotein" ile eşdeğer olarak kullanılabilir. Başlıca lipitler; TG, kolesterol esteri ve serbest kolesteroldür. Birçok reseptör, ligand ve enzimatik reaksiyon için kofaktör olarak görev alan apolipoproteinler ise lipit ve proteinlerden meydana gelir. Enflamatuvar süreçte önemli yer tutan, başlıca lenfositler tarafından üretilen 60'tan fazla IL tanımlanmıştır (11). Bunlar içerisinde üzerinde en çok durulan; TNF -alfa, TNF-beta, IL-1, IL-6, interferon (IFN)-alfa, IFN-beta ve IFN-gamadır (1). Literatürde immünomediatörler, metabolizma üzerindeki etkilerinden dolayı birer metabolik hormon olarak da değerlendirilmiş ve "immünometabolizma" terimi ortaya çıkmıştır. Örneğin; yapılan bir çalışmada TNF-alfa'nın inhibe edilmesinin insülinin periferik doku direncini azalttığı gösterilmiştir (11).

Sepsiste lipit metabolizmasında meydana gelen temel değişiklik; lipopolisakkarit yapıdaki bakteriyel endotoksinlerin, lipit metabolizmasında önemli yer teşkil eden lipoproteinleri nötralize etmesidir. Bu sadece lipit, protein ve lipoprotein metabolizmasında anormalliklere yol açmaz ayrıca; obezite, kronik kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, ateroskleroz, metabolik sendrom gibi hastalıkların da patofizyolojisinde rol oynar (6).

LPL enzim aktivitesinin baskılanması, adipoz doku lipolizi, hepatik yağ asit sentezi artışı ve VLDL'nin klirensinin azalması neticesinde oluşan VLDL düzeyinin artışı meydana gelen hipertrigliserideminin başlıca sebeplerindedir (11).

Patofizyolojik sürecin başlamasında rol oynayan ilk etmen; Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında yer alan "lipoteikoik asit" ve Gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan "lipopolisakkarit" yapısıdır (12). Lipoproteinlerin lipopolisakkaritlere bağlanması, lipopolisakkaritin neden olduğu sistemik enflamatuvar yanıt düzeyini azaltmaktadır (13). Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HDL verilen hayvanların bakteriyemi ve şoka karşı daha dirençli olduğu izlenmiştir (14). Yapılan başka bir çalışmada ise, endotoksin verilmesinden 2 saat sonra hepatik TG üretiminde %50'ye kadar artış tespit edilmiştir (15). Lipit metabolizmasında meydana gelen bu sürecin, enflamasyonun başlangıcıyla birlikte 2 saat içinde başladığı ve en az 24 saat boyunca devam ettiği gözlenmiştir (16,17). Yine yapılan bir çalışmada endotoksine glukoz ve adipoz doku lipolizinden kaynaklanan yağ asidi cevabının bifazik olduğu, ilk 12 saatte hipoglisemi ve esterleşmemiş yağ asit düzeyinin arttığı, ikinci 12. saatte ise hiperglisemi ve esterleşmemiş yağ asit düzeyinin azaldığı izlenmiştir. Dolayısıyla ilk 12 saatte hipertrigliserideminin daha belirgin

olduğu, normal düzeyinden yaklaşık 6,8 kata kadar artış gösterebildiği ifade edilmiştir (3).

Sepsiste akut faz cevabının yansıması olarak "sepsis lipidemisi" ortaya çıkmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi burada kastedilen esas mekanizma VLDL'den kaynaklanan TG artışıdır (3). Lipopolisakkaritler öncelikli olarak HDL sayesinde nötralize edilmeye çalışılırken, endotoksemi düzeyinin artmasıyla birlikte HDL serum düzeyi azalarak, VLDL düzeyi artmaya başlar. Bakteri hücre duvarında yer alan lipopolisakkaritin nispeten düşük dozlarında; adipoz doku lipolizi, hepatik yağ asit oksidasyonunun süprese olması ve hepatik yağ asit sentezinin artmasının sonucu olarak VLDL üretimi artar (18). Normal koşullar içerisinde de karaciğere alınan yağ asit düzeyi arttıkça VLDL, yani serum TG düzeyi artacaktır. Lipopolisakkaridin yüksek dozlarında ise LPL enzimi aktivitesinin süprese olmasına bağlı olarak TG katabolizması gerçekleşemez ve yine serum TG düzeyi artar. Görüldüğü gibi bakteriyeminin hafif ya da ciddi olması, nihayetinde serum TG düzeyinin artmasına yol açacaktır (12). Sitokinlerin TG metabolizması üzerine etkileri kompleks olmakla birlikte nihai sonuç hipertrigliseridemi lehinedir. Örneğin; TNF-alfa, TNF-beta, IL-1, IL-6, IFN-alfa, trombosit aktive edici faktör hepatik TG üretimini artırırken, IL-2, IL-4 ve IFN gama TG üretimini artırmaz (12). Enflamasyona yol açan başka bir faktör olmasa da, izole hipertrigliserideminin kendisi de proenflamasyonla ilişkilidir. Hipertrigliseridemi ile CRP, IL-6, IL-8, Monocyte Chemoattractant Protein-1 ve TNF-alfa düzeyi artar (11).

Literatürde, hipokolesterolemi ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1920 yılların başlarında bildirilmiştir. Bu çalışmalarda özet olarak, tüberkülozlu hastaların ateş periyodunda genel durumu "çok kötü" olarak ifade edilen dönemde serum kolesterol düzeylerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (7). Ancak o dönemden günümüze kadar, özellikle son yıllarda bu konu ile alakalı çok fazla çalışmaya rastlamak mümkün değildir. Belki de bunun en büyük nedenlerinden biri, hipolipideminin hiperlipidemi kadar klinisyenler tarafından dikkat çekmemesidir.

Hipokolesteroleminin erişkin yaş grubunda olan etiyolojik sebepleri arasında başta sepsis ve malabsorbsiyon olmak üzere; malignite, hipertiroidi, kronik karaciğer hastalıkları ve statin gibi antihiperlipidemik ilaçlar sayılabilir (5). Hastanede yatan hastalarda hipokolesterolemi prevalansı %0,5-6,2 arasında değişmekte ve erkeklerde daha yüksek oranda izlenmektedir. Bu durum hastanede yatış sürecinin uzaması ve yeniden hastaneye yatış oranı artışı ile ilişkilidir (2). Hipokolesterolemi, doku düzeyinde özellikle serebral kortekste kolesterol düzeyinin azalmasına yol açar.

Bu durum nöroenflamasyona giden sürecin tetikleyicisidir ve klinik olarak deliryum benzeri semptomların nedeni olarak gösterilmiştir (11). Son yıllarda üzerinde durulan "ketojenik diyet" epilepsi başta olmak üzere nörolojik bozuklukların tedavisinde önemli yer alabilir (19).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hasta ve postoperatif hasta grubunda, hipokolesterolemi ile artmış mortalite ilişkisi üzerinde durulması, klinisyenler için durumun ciddiyetini göstermektedir (5). Ayrıca yapılan çalışmalarda etnik ve ırksal farklılığı göz ardı etmemek gerekir. Çünkü, Uzak Doğu ülkeleri gibi diyet alışkanlığı olarak az lipit tüketimi olan yerlerde, batı ülkelerine nazaran serum TG ve HDL düzeyleri daha düşük bulunmuştur (20).

Bakteriyel endotelinde yer alan LPS'lerin kolesterol biyosentezinde anahtar basamak olan skualen enzim sistemini baskılaması sonucu hipokolesterolemi meydana gelir. Burada kolesterol ve skualen düzeyi azalırken, mevalonat metabolitlerinin serum düzeyi artmaktadır (11).

Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, HDL'nin yapısında bulunan Apo A-I'in azaltılması farelerin septik koşullara daha duyarlı olmasına ve LPS nötralizasyonunda düşük kapasiteye sahip olmasına yol açmıştır. Casas ve ark. (14) yoğun bakımda yatan hastalarda Apo A-I düzey düşüklüğü ile sistemik enflamatuvar yanıt arasında yakın ilişki göstermiştir.

Intraabdominal sepsisli hastalarda total kolesterol düzeyinin postoperatif 7. günde, 61 mg/dL'den yüksek olması, sağkalımda artış ile ilişkilendirilmiştir. Aynı hasta grubunda preoperatif hipokolesterolemi belirgin mortalite artışına yol açmıştır. Hastalarda hipokolesterolemi düzeyi kadar, postoperatif dönemde bu sürecin persistan devam etmesi de cerrahi komplikasyon ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (21).

Hücre membranının önemli bir kısmını (%44'ünü) lipitler oluşturmaktadır. Hipokolesterolemi durumunda endotel frajil hale geldiğinden, intrakraniyal kanama başta olmak üzere (22) hemoliz ve anemiye yatkınlık artmaktadır (5). Steroid hormonlarının sentezinde kolesterol önemli bir basamak teşkil ettiğinden, hipokolesterolemi durumunda özellikle stres hallerinde yeterli kortizol artışı olamayacağı düşünülmektedir (23,24). Hipokolesteroleminin; kritik hastanın ciddiyetini gösteren bir markır, sepsis esnasında lökosit artışından daha sensitif bir belirteç ve CRP gibi akut faz cevabının bir göstergesi olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (5,6). HIV enfeksiyonunun asemptomatik fazında başlayan hipokolesteroleminin, hastalığın semptomatik olmasıyla

birlikte daha ciddi düzeylere gerilediği tespit edilmiştir (5).

Epidemiyolojik çalışmalarda, total kolesterol düzeyinin 130 mg/dL'den düşük olması altta yatan etiyolojik sebep ne olursa olsun mortaliteyle birebir ilişkilendirilmiştir. Ayrıca postoperatif septik komplikasyon oranının total kolesterol düzeyi 105 mg/dL'nin altında olan hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (25). Çeşitli çalışmalarda; pnömosepsis (26), intraabdominal sepsis (27), febril nötropeni (28) ve tüberkülozlu hasta (5) grubunda hipokolesterolemi ile sağkalımda azalmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde hematolojik maligniteler ve solid organ malignitelerinde de mortaliteyle serum lipit düzeylerindeki düşüklük arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (29).

Sepsis lipidemisinin; insülin, kortizol ya da katekolamin gibi hormonal yolak (14) ve hastanın enteral beslenmesi ile ilişkisiz olduğu söylenebilir (30).

Enflamasyon ve lipit metabolizma patofizyolojisi arasında diğer önemli mediyatörlerden biri de son yıllarda popüler olmaya başlayan toll like receptor-4 (TLR-4)'dür. Stella ve ark. (11) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, TLR-4 mediyatörünü azaltarak, yüksek lipit içerikli beslenmeden sonra bile enflamatuvar sitokin düzeyinin artmadığını göstermişlerdir. Sonrasında yapılan çalışmalarda da TLR-4 süpresyonu ile enflamasyonun baskılandığı ve insülin direncinin azaldığı tespit edilmiştir (11).

Sepsis, Lipit ve Ateroskleroz Birlikteliği

Karaciğerde sentez edilen, günlük klinik pratikte sık kullanılan akut faz belirteçlerinden biri olan CRP; VLDL ve LDL ile olan ilişkisi nedeniyle ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır. Yüksek düzey CRP, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmiştir. Okside LDL ve fosfolipite bağlanan CRP, ateroskleroz oluşumunda temel rol oynayan köpük hücre formasyonunun oluşumunu destekler (12). Proaterojenik olarak yaygın bilinenin aksine, sadece LDL kolesterol değil, aynı zamanda TG'den zengin lipoproteinler de suçlanmaktadır (31-33). TG içeriği açısından zengin olan VLDL bu noktada önem taşır. VLDL; LDL reseptörleriyle yakın ilişkide bulunmakla birlikte köpük hücre oluşumunda da önemli rol oynar (12). Bu sebeple hipertrigliseridemi tablosuna yol açan sepsis gibi durumlarda, aynı zamanda ateroskleroz gelişimi de söz konusu olabilmektedir.

LDL serum düzeyinin sepsis sırasında azalmasıyla birlikte, LDL metabolizmasındaki birtakım değişiklikler ateroskleroz oluşumunu destekler. Örneğin; HIV hastalarında plazma LDL düzeyi ile birlikte LDL hacminin azalması da söz konusudur.

Normal LDL molekülünden daha küçük olan bu partiküller, LDL reseptörüne daha düşük afiniteye sahiptirler. Ayrıca normal LDL molekülleri gibi algılanıp metabolize edilemediklerinden yaşam süreleri uzundur. Bu nedenle bu küçük hacimli LDL'ler normal LDL molekülünden daha aterojenik etkiye sahiptir (4). Üstelik bu LDL molekülleri endotel bariyerinden daha etkin bir şekilde geçerek vasküler yapıdaki proteoglikanlara daha kolay bağlanır (12). Bu küçük moleküller ayrıca oksidatif modifikasyona normal LDL'den daha duyarlıdır. Bu durum da aterosklerozun temel patofizyolojisini oluşturan, özellikle makrofajlarda kolesterol birikimiyle sonuçlanan bir seyir izler (34). Sepsis esnasında serumda dolaşan mevcut LDL'nin daha aterojenik olmasının diğer gerekçesi ise yapısında sfingomyelin, seramid ve glukozilseramid gibi diğer lipit formlarının da zengin oranda bulunmasıdır (35).

In vitro yapılan çalışmalarda IL-1 beta, TNF-alfa ve IL-6 ile LDL ilişkisi hücre düzeyinde gösterilmiştir. Bu moleküllerin, makrofajlar tarafından okside LDL'nin alınmasını ve okside edilmesini destekleyerek, köpük hücre oluşumunu hızlandırdığı ve buna ilaveten HDL düzeyini azaltarak ateroskleroz gelişimine yol açtığı tespit edilmiştir (11).

Kısacası; enflamasyonda LDL kolesterol düzeyinin azalmasına rağmen koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Hipokolesterolemiye rağmen az da olsa sürekli devam eden bir enflamasyon, lipoprotein fraksiyonlarında anormalliklere yol açarak ateroskleroz riskini artırmaktadır (11). HDL enflamasyon sırasında antioksidan özelliğini kaybederek pro-oksidan ve pro-aterojenik yapıya dönüşür. Bu durumun en önemli gerekçelerinden biri; periferik dokudan hepatik sisteme olan kolesterol transferinin LCAT enziminin süprese olması neticesinde gerçekleşmemesidir (36,37). HDL; aslında doğal immün sistemin bir parçasıdır. LPS'yi nötralize ederek, LPS'nin indüklediği enflamatuvar cevabı süprese eder ve bakterilerin ve onların toksik metabolitlerinin etkisiz

hale getirilmesinde önemli rol oynar. Benzer şekilde, HDL'nin major apolipoproteini olan Apo A1 de T hücre aktivasyon ve proliferasyonunu baskılamaktadır (11). De Nardo ve ark. (38), makrofajların HDL ile inkübasyonunun, negatif bir transkriptör regülatör olan activating transcription factor 3 ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığını ve böylece makrofajın TLR-4 aracılı aktivasyonunu önleyerek enflamasyonu azalttığını bildirmişlerdir (38).

Endotoksemi sırasında lipoproteinler immün sistem açısından yaşamsal rol oynamaktadır. Bakteriyemi sırasında serum lipopolisakkarit düzeylerine oranla yaklaşık 10 ila 1000 kat daha fazla lipoprotein konsantrasyonu artabilse de sepsis sırasında bu bazen sağkalıma olumlu etki oluşturamayabilir. Lipoprotein/lipopolisakkarit oranı arttıkça lipopolisakkaritlerin zararlı etkileri tolere edilmeye çalışılır (11).

Sonuç

Sepsiste tespit edilen, hipertrigliseridemi ve hipokolesterolemi gerçekte akut enflamasyon bulguları olan ateş ve akut faz reaktanlarının artışı gibi fizyolojik bir yanittir. Sepsisli hasta grubunda SOFA ve APACHE-II skorunun yanında lipit düzeylerinin de değerlendirilmeye alınması sağkalım açısından belirleyici olabilir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A., T.U., Konsept: M.A., T.U., Dizayn: M.A., T.U., Veri Toplama veya İşleme: M.A., T.U., Analiz veya Yorumlama: M.A., T.U., Literatür Arama: M.A., T.U., Yazan: M.A., T.U.

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. Michael OL, Julie LG, Edward JS. National Center for Health Statistics Health. United States:2008.
2. Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med* 1991;20:1935-8.
3. Harvey R, Ferrier D. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry fifth Edition. USA:2011.
4. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern BJ Clin Endocrinol Metab 1993;76:1423-7.
5. Elmehdawi RR. Hypolipidemia: Word of Caution. *Libyan J Med, AOP*: 071221.
6. Bonville DA, Parker TS, Levine DM, Gordon BR, Hydo LJ, Eachempati SR. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg Infect* 2004;5:39-49.
7. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Crit Care* 2003;7:413-4.
8. Jyotirmoy R, Marcel G. The metabolic response to sepsis: relevance to treatment. *Surgery (Oxford)* 2012;30:679-86.
9. Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. *Med Clin North Am* 2012;96:1095-105.
10. Victor DD, Lisa AF, Elizabeth C, Pedro AMT, Carl BS, Nancy DC et al. Muscle weakness and 5 year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 2017;45:446-53.
11. Stella B, Annalisa M, Elisa P, Alberto T, Bruno F. The Complex Interplay between Lipids, Immune System and Interleukins in Cardio-Metabolic Diseases. *Int. J. Mol Sri* 2018;19:4058.
12. Weerapan K, Min-Sun K, Riaz AM, Kenneth RF, Carl G. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169-96.
13. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993;91:1028-34.
14. Casas AT, Hubsch AP, Doran JE. Effects of reconstituted high-density lipoprotein in persistent gram-negative bacteremia. *Am Surg* 1996;62:350-5.
15. Feingold KR, Soued M, Staprans I, Gavin LA, Donahue ME, Huang BJ, et al. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1989;83:1116-21.
16. Feingold KR, Hardardottir I, Memon R, Krul EJ, Moser AH, Taylor JM et al. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. *J Lipid Res* 1993;34:2147-58.
17. Nonogaki K, Moser AH, Pan XM, Staprans I, Grunfeld C, Feingold KR. Lipoteichoic acid stimulates lipolysis and hepatic triglyceride secretion in rats in vivo. *J Lipid Res* 1995;36:1987-95.
18. Takeyama N, Itoh Y, Kitazawa Y, Tanaka T. Altered hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and ketogenesis in endotoxic rats. *Am J Physiol* 1990;259:498-505.
19. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017;30:187-92.
20. Sang HL, Moo SP, Byung HP, Won JJ, In SL, Song YK, et al. Prognostic Implications of Serum Lipid Metabolism over Time during Sepsis. *BioMed Research International* 2015;1-8.
21. Lee SH, Lee JY, Hong TH, Kim BO, Lee YJ, Lee JG. Severe persistent hypocholesterolemia after emergency gastrointestinal surgery predicts inhospital mortality in critically ill patients with diffuse peritonitis. *PLoS ONE* 2018;13:e0200187
22. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1999;18:185-93.
23. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:151-9.
24. Vermont CL, den Brinker M, Kákeci N, de Kleijn ED, de Rijke YB, Joosten KF. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:1610-5.
25. Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003;95:813-7.
26. Ichikawa Y, Tokunaga N, Kakizoe Y, Tanaka Y, Ninomiya H, Tanaka M. Host factors which influence the outcome of pneumonia in the elderly. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:209-15.
27. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Piccioni E, Sgadari A, Gui D. Prognosis in intraabdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996;131:641-5.
28. Fraunberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:304-7.
29. Tomiki Y, Suda S, Tanaka M, Okuzawa A, Matsuda M, Ishibiki Y, et al. Reduced low-density lipoprotein cholesterol causing low serum cholesterol levels in gastrointestinal cancer: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:233-40.
30. Feingold KR, Soued M, Serio MK, Adi S, Moser AH, Grunfeld C. The effect of diet on tumor necrosis factor stimulation of hepatic lipogenesis. *Metabolism* 1990;39:623-32.
31. Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr. Open Lipidol* 2000;11:615-20.
32. Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med* 2001;47:111-36.
33. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 2002;106:2137-42.
34. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype pattern. *B Am J Med* 1993;94:350-6.
35. Schissel SL, Tweedie-Hardman J, Rapp JH, Graham G, Williams KJ, Tabas I. Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein. Proposed role for arterial-wall sphingomyelinase in subendothelial retention and aggregation of atherogenic lipoproteins. *J Clin Invest* 1996;98:1455-64.

36. Khovidhunkit W, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein. Role of lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 2001;42:967-75.
37. Khovidhunkit W, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of scavenger receptor class B type I in hamster liver and Hep3B cells by endotoxin and cytokines. *J Lipid Res* 2001;42:1636-44.
38. De Nardo D, Labzin LI, Kono H, Seki R, Schmidt SV, Beyer M, et al. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. *Nat Immunol* 2014;15:152-60.