

Sepsisin İmmünopatogenezi

Dr. Yıldız CAMCIOĞLU, Dr. Erman AYTAÇ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Sepsis, bakteri, virüs, mantar, protozoa veya riketsiya gibi enfeksiyöz etkenlere karşı zarar veren sistemik yanıt ile karakterize birden fazla organ bozukluğu sonunda ölüme götüren karmaşık olaylar ağının sonucudur. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetersizliği (MOF) bu karmaşık hastalığın evrelerini betimlemek üzere kullanılan tanımlardır. Bu makale, doğal ve edinsel immün sistem elemanlarının sepsis immünopatogenezinde etkinliklerine ışık tutacaktır.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, doğal immün sistem, sitokinler

SUMMARY

Immunopathogenesis of sepsis. Sepsis is a result of complex network of events characterized by an overwhelming systemic response to infection with bacteria, viruses, fungi, protozoa or rickettsiae which can rapidly lead to multiorgan dysfunction and ultimately death. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, septic shock and multiorgan failure (MOF) are used to characterize the stages of this complex disorder. This review highlights the interplay of different elements of innate and adaptive immune system in the immunopathogenesis of the sepsis.

Key Words: Sepsis, innate immunity, cytokines

Sepsis, bakteri, virüs, mantar, protozoa veya riketsiya gibi enfeksiyöz etkenlerin immün sistemi uyarması ile başlayan birden fazla organ bozukluğu sonucunda ölüme götüren karmaşık olayların bir sonucudur. Hücrel ve hümorale immün sistemin uyarılması ile pro-ve anti-inflamatuvar sitokinler salgılır. Salınan mediyatörler kompleman sistemi, inflamatuvar yanıt (lökositlerin birikmesi) ve koagülasyon ve fibrinolitik yollarını yani hem üç majör arayolu etkin kılar hem de kendi aralarındaki iletişimin oluşmasını sağlar (1-5). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu(SIRS), sepsis, ağır sepsis, septik şok ve multiorgan yetersizliği (MOF) bu karmaşık düzenin evrelerini betimleyen tanımlardır. SIRS, nedeni ne olur ise olsun doğal immün yanıtın sistemik yanıtının bir sonucu iken, sepsis, ağır sepsis ve septik şok enfeksiyona ve multiorgan yetersizliğine (MOF) eşlik eder (4).

Süt çocuklarında ve çocuklarda bakteriyemiye yol açan etmenler aşağıda sıralanmıştır (1,2):

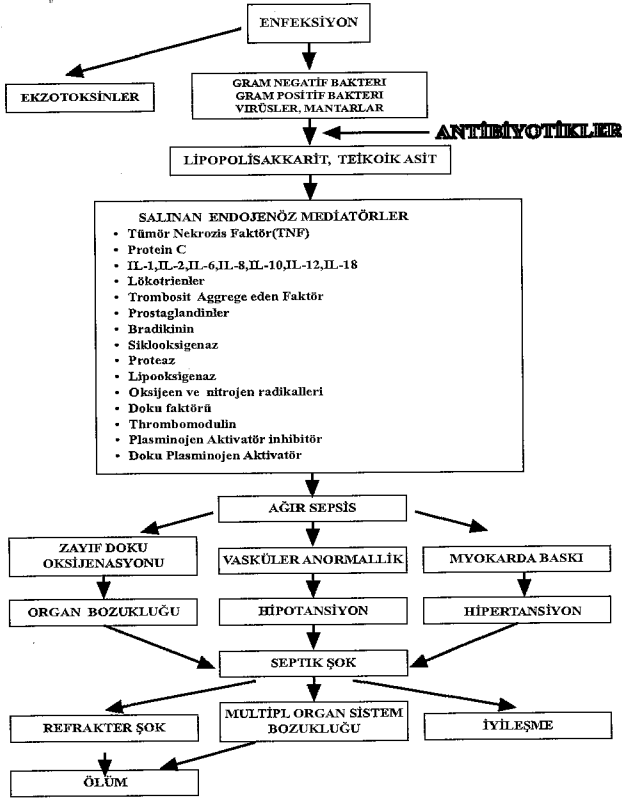
- Agammaglobulinemi
- Edinsel immün yetersizlik sendromu (AİDS)
- Aspleni
- Kemoterapi
- Kompleman ve properdin eksikliği
- Doğumsal kalp hastalığı
- Yaygın yanık
- Yabancı cisim
- Solunum, gastrointestinal ve genito-üriner sistemde kullanılan yabancı materyel içeren aletler
- Süt çocuğunun inatçı ishali
- İntravasküler veya invazif monitör aleti
- Malignite
- Birden fazla travma
- Nötropeni
- Prematürelite
- Orak hücreli anemi
- Cerrahi girişim
- Transplantasyon
- Üriner sistem malformasyonu

Klinik Belirtiler:

Bakteriyel sepsis hipermetabolik ve hipometabolik evre olmak iki evrede seyreder. Başlangıçta ateş, titreme, taşipne, deri lezyonları (peteşi, eritem, purpura fulminans), konfüzyon, letarji veya koma gibi bilinç değişiklikleri görülür, daha sonra kalp atım hacmi, doku perfüzyonu, metabolik hız artar ve pro-inflamatuvar mediyatörlere bağlı hiperglisemi ve hiperinsulinemi gelişir. Hipometabolik evre ise septik şok olarak bilinir ve belirgin immün baskılanma sonucu birden fazla organ bozukluğu olur.

İmmünopatogenezi

Hücrel ve hümorale immün sistemin mikroorganizmanın vücuda girmesi ile uyarılır ve pro-ve anti-inflamatuvar sitokinler salgılır (6-8). Sitokinlerin yanı sıra, koagülasyon faktörleri, adezyon molekülleri, myokardı baskılayan maddeler ve ısı şok proteinleri de salgılır (6-14) (Şekil 1).



Şekil 1. Sepsisin Patogenezi

Bakterilerin toksinlerine karşı gelişen hücrel immün yanıt, normal koşullarda konağı enfeksiyondan korumasına karşın, hücrel yanıtın aşırı tepkisi konağın kendisine zarar verebilir. Normalde hücrel immün yanıtta oluşan sitokinlerin biyolojik etkilerini baskılayan medyatörler sepsis sırasında dengeyi sağlayamaz. Bundan dolayı sepsisin patogenezi "pro- ve anti-inflamatuvar eşitsizlik sendromu" olarak da tanımlanabilir (15-18). Sepsiste immün sistem baskılanması çeşitli düzenekler ile gelişir:

- İnflamatuvar Th 1 yanıtı ve antiinflamatuvar Th 2 yanıtı arasındaki etkileşim
- Hücreler arası anerji
- CD 4 (+) T hücrelerinin, B hücrelerinin ve Dentritik hücrelerin apoptozu
- Makrofajlardaki MHC II ekspresyonunun azalması
- Apoptotik hücreler ile etkileşim

Nötrofiller

Kemotaktik faktörlerin salınımı ile inflamasyon bölgesine nötrofiller göç ederler ve enfeksiyonlarda kemik iliğinden aşırı miktarda nötrofil perifere çıkar. Herhangi bir mikrobu fagositik hücreler tarafından fagositoz edilebilmesi için partikülün bir madde ile kaplanması gerekir. Bu görev için IgM ve IgG tipi immunglobulinler nötrofil yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerine, kompleman komponentleri de kompleman reseptörlerine bağlanırlar. Nötrofiller yabancı materyeli hücre içine alarak fagozomu oluştururlar. Lizozim, proteazlar ve laktoferrin gibi bakterisid ve antimikrobiyal

peptidler (defensinler) yabancı maddenin parçalanmasına yardımcı olurlar. Hücre aynı zamanda fagozom içine hidrojen iyonları pompalayarak pH'yı düşürür, böylece laktoferrin bakterinin çoğalması için gerekli demiri daha kolay bağlar, lizozim, kollagenaz, elastaz gibi enzimlerin aktiviteleri artar ve hedef hücre daha hızla tahrib edilir. Nötrofiller iki tarafı keskin kılıç gibidir (11,19). Örneğin, nötrofillerin akciğerlerde aşırı birikimi erişkin tipi solunum yetersizliği sendromuna (ARDS) yol açabilir.

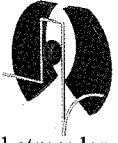
Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptors, TLR), mikroorganizmanın farklı bölgelerine özgüllük gösterirler. Ondan fazla toll-benzeri reseptör vardır. TLR-2 birçok bakteri lipoglikanına karşı makrofajların yanıt vermesinde rol oynarken, TLR-4 bakteri lipopolisakkaritlerine (LPS veya endotoksin), TLR-5 flagelline ve TLR-9 bakterilere özgü metillenmemiş CpG nükleotidlerine özgüdürler. TLR lerin aktivasyonu sonucu NF-kB (nükleer faktör kB) transkripsiyon faktörünü aktive eder ve böylece sitokinler ile enzimlerin ve aktive fagositlerin anti-mikrobiyal etkinliklerinde rolü olan diğer proteinlerin üretimi uyarılır. TLR'ler edinsel bağışıklık sistemi de uyarır ve etkin kılar. Deneysel araştırmalar, toll-benzeri reseptörlerin geçici eylem dışı kalması ile sepsis tedavisi ve önlenmesinde yarar sağladığını göstermiştir. Ölümcül dozdaki LPS'ye IRAK-4 eksikliği olan fareler dirençli bulunmuştur. Ancak toll benzeri reseptör 4 geninde (TLR4) mutasyon olan insanlarda enfeksiyonlara daha duyarlı olduğu da saptanmıştır (20-24).

Endotelial Hücreler

Septik şoka götüren patolojik bulguların tümünden endotelial hücre hasarı sorumludur (25,26). Endotelial hücreler bakterilerin yapısal bileşenlerini tanıyarak LPS, tümör nekroz faktör-(TNF) ve interferon-(IFN)'nın denetiminde büyük oranda TLR-4, daha az TLR-2 ekprese ederler (27-30).

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemini oluşturan proteinlerin bir kısmı enzim, bazıları kofaktör, bazıları inhibitör veya inaktivatör ve diğerleri de membrana bağımlı proteindirler. Bu karmaşık sistemin aktivasyonu ile inaktif durumdaki proteinler birbirlerini saniyeler içinde aktive ederek üç temel biyolojik etkilerini ortaya koyarlar. En iyi bilinen işlevleri yabancı hücre, bakteri ve zarflı virüsleri harab etmesidir, ikincisi, yabancı cisim, bakteri, virüs, mantar gibi hücreleri fagositoza hazırlayan opsonizasyona aracılık etmesidir. Üçüncü işlevi ise enflamasyon ve immün yanıtta düzenleyici rolü oynayan biyolojik olarak etkili peptid parçalarını açığa çıkarmasıdır. Kompleman sisteminin aktivasyonu yüzünden bir taraftan bakteri ve virüslerin çoğalması fagositoz ve enflamasyon yoluyla önlenirken, diğer taraftan aktivasyonun denetimden çıkmasıyla kan damarlarında vaskülit, böbrek bazal membranında nefrit, eklem sinovyumunda artrit ve eritrositlerde hemolize neden olup hastalığa yol açılır.



Kompleman sisteminin aktivasyonu temel olarak birbirinden farklı 3 yol ile olur: Klasik, Lektin ve alternatif yol. Her üç yolun amacı membran atak kompleksi (MAK) oluşturarak, yabancı hücre duvarında delik açmaktır. Hücre içindeki yüksek onkotik basınç suyu içeri çeker ve sonuç olarak hücre şişer ve patlar. Bu olayların gelişimi sırasında açığa çıkan C5a plazmada kompleman kaynaklı kemotaktik aktivitenin % 85'ini oluşturur. Çok miktardaki intravasküler C5a, C5a reseptörüne bağlanarak azalır. C5a'nın nötralizasyonu sepsis sendromunda koruyucudur (9,29-33).

Sitokinler

Araştırmacılar, sepsis sırasında salınan ana pro-inflammatuar mediatörlerin, tümör nekroz faktör-a (TNF-a), interlökin-1 (IL-1), IL-1, IL-12, IFN-, IL-6 ve IL-18 olduğu konusunda hemfikirdirler. Konak savunma düzeneklerini uyaran tehlike sinyallerini taşırlar. TNF-a, IL-2, IL-12, IFN-, ve IL-6 hücre ve organ işlev bozukluğuna yol açarak sepsis ve multiorgan yetersizliğine (MOF) yol açtığı bildirilmektedir (34-6). Ancak sepsisin erken evrelerinde pro-inflammatuar sitokinlerin serum düzeyi düşük iken geç evrede dalak lenfositlerinin IL-1 ve IFN-X yapımı anlamlı derecede baskılanmış ve IL-4 ve IL-10 gibi baskılayıcı sitokinlerin yapımı artmıştır yani Sepsiste bir nevi "sitokin fırtınası" oluşmaktadır (36-3900).

Doğal immün sistem mikroorganizmayı, 'patojene-eşlik eden moleküler örgü'(PAMP) aracılığı ile tanıır, etkin kılındıktan sonra Toll-benzeri reseptörler (TLR), interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF-a), interlökin-6 (IL-6), ve interlökin-8 (IL-8) yapımı başlar. Bazı sepsis tablolarında örneğin, meningokokseminde serumda dolanan TNF düzeyi yüksektir ve mortalite ile paralellik gösterir (40).

T Hücreleri

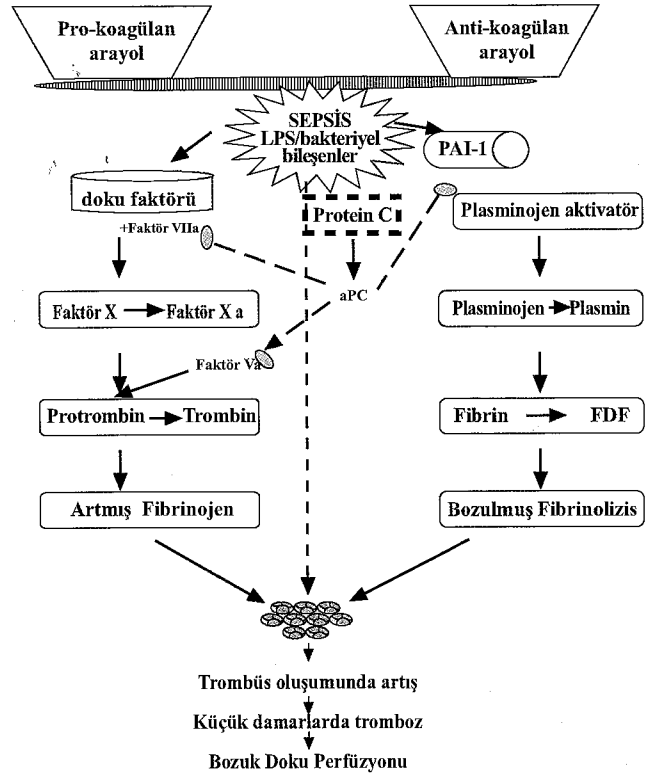
Sepsis, konağın yaşamını sürdürmesi ile ters ilişkili olan lenfopeniye yol açar. Sepsiste apoptoza-özellik immün-aktivasyon ve aktivasyonunun-başlattığı hücre ölümünün rolü hala kesin olarak anlaşılamamıştır. Onbeş sepsisli hastada yapılan bir araştırmada T-hücre proliferasyonu, CD3+ ve CD4+ T hücreler ve CD19+ B hücreleri anlamlı derecede azalmış iken IL-10, sCD95, sTNFRI, ve ICE anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bulgular sepsiste Th2 baskın bir immün yanıt geliştiğini göstermiştir (37-39). İnterferon- γ (IFN- γ), lenfotoksin (LT) ve IL-2 gibi Th1 sitokinleri ve kemokinlerin uyarılması ile nötrofil ve makrofajların mikrobisidal gücü artar (1,2,5).

Koagülasyon Arayolları

Sepsis sırasında koagülasyon sistemi, fibrinoliz ve inflamasyonun denetimi aşağıdaki gibidir:

1. İnflamasyon başlar
2. Koagülasyon etkin kılınır
3. Fibrinolizis baskılanır
4. Homeostaz kaybolur

Organ işlev bozukluğu ve ölüme götüren birincil etmenler, homeostazi dengede tutan pro-trombotik ve anti-trombotik düzeneklerdir (Şekil 2) (1,2,5,6).



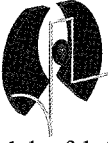
Şekil 2. Sepsiste Koagülasyon Mekanizması

Homeostazın kaybolması ile sepsisli hastada, aşağıda verilen bulgular görülür:

- Intravasküler koagülopati (DIC)
- Mikrovasküler tromboz
- Akut birden fazla organ işlev bozukluğu (MOD)

Aktive Protein C

Sepsiste koagülasyon ve inflammatuar ataklar koruyucu protein C tarafından dengede tutulmaktadır. Aktive protein C, endotelial hücre tarafından proteaz ile aktif kılınan reseptör-1'i parçalamak üzere protein C reseptöre eş-reseptör olarak kullanır. Endojen aktif protein C, anti-inflammatuar etkisini sitokin yapımını azaltarak ve lökositlerin endotele yapışmasını engelleyerek gösterir. Endojen aktive protein C, TNF-a ve IL-1 yapımını sınırlar ve lipopolisakkarit ve CD14 ile interferens gösterir. Böylece endojen aktive protein C, sepsisi yöneten koagülasyon, baskılanmış fibrinolizis ve infiamasyonda rol oynar (Şekil 2). Denetimden çıkan koagülasyon, trombüs çözülmesinde bozukluk, ve inflamasyon sepsisi daha da kötü duruma götürür. Lökosit, trombosit(platelet) aktive eden faktör (PAF), oksijen serbest radikalleri (ROI) de dokü hasarı, organ bozukluğunu takiben ölüme yol açabilir. Pro-koagülasyon işleminde görev alan



doku faktörlerini (tissue factors) ayıran antitrombin III ve protein C, pro-koagülasyon kaskadında daima dengeyi sağlamak zorundadır (40,41).

Genetik Faktörler

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile insanlarda genetik faktörlerin konağın enfeksiyon hastalıklarına karşı duyarlılığını belirlediğini göstermiştir. Sitokin genlerinde polimorfizm (TNF-a, TNF-A, IL-1-ra) çalışmaları, Fc reseptörler, toll-benzeri reseptörler, mannoz bağlayan proteinde mutasyonların ağır pnömokok, meningokok enfeksiyonlarına ve septik şoka yol açtığı bulunmuştur (42-44).

Sinir Sistemi

Sinir Sistemi, inflamatuvar yanıtı refleks olarak denetler. Doku hasarına bağlı olarak üretilen inflamatuvar ürünler, traktus solitarius çekirdeğini afferent sinyaller ile etkin kılar; kolinerjik anti-inflamatuvar refleks (the inflammatory reflex) ile sitokin yapımını baskılar. Bu bilgiler hipotalamusu ulaştırılır ve dorsal vagal kompleks ACTH salınması için uyarılır böylece humoral anti-inflamatuvar arayollar etkin kılınır. Sempatik sistemin ağrı veya doğrudan uyarılması ile yerel olarak inflamasyonu baskılayan adrenalini ve noradrenalin düzeyini artırır (45).

Sonuç olarak, sepsisin immünpatogenezinde saptanan en son gelişmeler ve enfeksiyon etkenlerine karşı gelişen immün yanıtın sorumluları genlerin belirlenmesi ile sepsise ve sepsisin farklı klinik tablolarına duyarlılığın patofizyolojisini anlamada katkıda bulunmaktadır. Doğal immün sistem, enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı etkenlere karşı fizyolojik savunma mekanizması içinde önemini korumaktadır. Sepsisin ilerleyen evrelerinde enerji hakimdir, immün sistem hücrelerinin apoptozu sonucu azalması da sepsiste görülen immünsupresyonu artırır (46). Sepsis hastalarında pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF-a) salındığı hiperaktif evreyi, hipoaktif immün sistem yani immünoparalizi evresi izlemektedir. Sepsisin hayvan modellerinde pro-inflamatuvar sitokinlerin blokajı yaşam için ümit verici bulunmuştur (4,20,21).

KAYNAKLAR

1. Lebe MH, Tapiero B. Bactermia, Sepsis and Sepsic shock. in Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice. Jenson H, Baltimore RS (eds 2.edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 2002; 279-295
2. Darville T. Fever, Bactermia and Septisemia. In Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). 2nd edition. Churchill Livingstone, Newyork 2003; 90-93.
3. ACCP-SCCM Consensus Conference. Definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
4. Hoesel LM ve Ward PA., Mechanisms of inflammatory response syndrome in sepsis Immunological diseases. ,2004;1;3;345-350

5. Camcıoğlu Y, Aytaç Y Immunopathogenesis of Sepsis; New Insights. Türk J Immunol, 2003;8;27-38
6. Piette W. W., Lentz S. R., Kao N., Hazelzet J. A., de Kleijn E. D., de Groot R., Faust S. N., Heyderman R. S., Levin M. Endothelial Protein C Activation in Meningococcal Sepsis. N Engl J Med 2001; 345:1776-1777.
7. Fujihara M, Muroi M, Tanamoto K, Suzuki T, Azuma H, and Ikeda H: Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. 2003;100:2 - 171-194.
8. Cohen J. The Immunopathogenesis Of Sepsis. Nature Immunology. 2002;420:6917:19-26 .
9. Ungerstedt J. S., Blomback M., Soderstrom T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. Clinical & Experimental Immunology. 2003; 348:138-150.
10. Dofferhoff A.S., Bom V.J., de Vries-Hospers H.G. et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. Crit Care Med. 1992;185-192.
11. Gutierrez-Ramos J. C and Bluethmann H., Molecules and mechanisms operating in septic shock: lessons from knockout mice. Immunol Today. 1997;18:329-334.
12. Klosterhalfen B., Hauptmann S., L. Tietze et al. The influence of heat shock protein 70 induction on hemodynamic variables in porcine model of recurrent endotoxemia. Shock 1997; 7:358-363
13. Muller A.M., Cronen C, Muller K.M. and Kirkpatrick C.J., Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS. J Pathol. 2002;198:270-275.
14. D.C Morrison and R.J. Ulevitch, The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems; a review. Am J Pathol. 1978;93:526-617
15. Henneke P. and Golenbock D. T, Innate immune recognition of lipopolysaccharide by endothelial cells. Crit Care Med. 2002;30:207-213.
16. Peters K., Unger R. E., Brunner J. and Kirkpatrick C J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. Sitokin. 2003:
17. Fisher C.J., Agosti J. M., Opal S.M., Clevry S.F, Balk R. A., Sadoff J.C, Abraham E., Schein R. M.H., Benjamin E, for The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group Treatment of Septic Shock with the Tumor Necrosis Factor Receptor Fc Fusion Protein. N Engl J Med. 1996;334:1697- 1702
18. Schimke J., Mathison J., Morgiewicz J. and Ulevitch R., Anti-CD14 mAb treatment provides therapeutic benefit after in vivo exposure to endotoxin. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:13875-13880
19. Opal S.M., Palardy J.E., Parejo N. and Jasman R.L. Effect of anti-CD14 monoclonal antibody on clearance of Escherichia coli bacteremia and endotoxemia. Crit Care Med 2003;31:929-932
20. Axtelle T. and Pribble J., IC14, a CD14 specific monoclonal antibody, is a potential treatment for patients with severe sepsis. J Endotoxin Res. 2001;7:310-314
21. Lawton J. A and Ghosh P Novel therapeutic strategies based on toll like receptor signaling. 2003;7:446-451
22. Blum M.S., Toninelli E., Anderson J.M. et al., Cytoskeletal rearrangement mediates human microvascular endothelial tight junction modulation by cytokines. Am J Physiol 1997;273:286-294
23. Frey E.A. and Finlay B.B., Lipopolysaccharide induces apoptosis in a bovine endothelial cell line via a soluble CD14 dependent pathway. Microb Pathol 1998;24:101-109.
24. Kobayashi K., Inohara N., Hernandez L.D., Galan J.E., Nunez G., Janeway, CA. Medzhitov R. and Flavell R. A. , RICK/Rip2/CARDIAK mediates signalling for receptors of the innate and adaptive immune systems. Nature. 2002;416:194-199.



25. Toshchakov Ғ., Jones B. W., Perera P. Y, Thomas K., Cody M.J., Zhang S., Williams B.R., Majör J., Hamilton TA., Fenton M.J. and Vogel S.N., TLR4, but not TLR2, mediates IFN-beta-induced STAT1 alpha/beta-dependent gene expression in macrophages. *Nat. Immunol.*2002;3:392-398
26. Gerard C, Compièreni C 5 a in The Sepsis Syndrome-Too Much Of A Good Thing? *NEnglJMed*:2003; 348:167-169.
27. Walport MJ. Complement— First of Two Parts. *N Engl J Me*, 2001; 344:1058-1066
28. Molnes TE C5a in sepsis - a novel link between complement and coagulation. ,2002;23:475
29. Laudes I.J Anti-C5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am. J. Pathol*, 2002; 160:1867-1875
30. Ikeda K. et al C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb. Haemost*, 1997;77:394
31. Abraham E et al., Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis syndrome. *JAMA*,1995;273:934-941.
32. Arbour NC et al TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet* 2000;25:187-191
33. Tracey KJ et al., Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-664
34. Mira JP et al Association of TNF2, a TNF promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA* 1999;282:561-568.
35. Weissensteiner T, Lanchbury JS TNFB polymorphisms characterize three lineages of TNF region microsatellite haplotypes. *Immunogenetics* 1997;47:6-16
36. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors 2003; 14:185-191
37. Roth G, Moser B, Krenn C, Brunner M, Haisjackl M, Almer G, Gerlitz S, Wolner E, Nitulescu G B, Ankersmit HJ Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance, 2003;308:4:840-84
38. Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol. Med. Today*, 1999;5:123-132.
39. Hotchkiss R S, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege R E Jr, Hui JJ, Chang KC, Osborne DF, Freeman BD, Cobb JP, Buchman T G, Karlie E, Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J. Immunol* 2001; 166:6952-6963
40. Faust SN, Levin M, Harrison OB, Goldin RD, Lockhart MS, Kondaveeti S, Laszik Z, Esmon CT, Heyderman R S Dysfunction of Endothelial Protein C Activation in Severe Meningococcal Sepsis. *NEnglJMed*, 2001; 345:408-416
41. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W Activation of endothelial Cell Protease Activated Receptor 1 by the Protein C Pathway. *Science* 2002; 296:1880-1882
42. Somech R, Amaglio N, Spirer and Rechavi G. Genetic predisposition to infectious pathogens; a review of I e s s familiar variants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22;457-61
43. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, Rothe G, Schmitz G. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001 ;29(3):557-61.
44. Emonts M, Hazelzet A R, de Groot J and Hermans P W M . Host genetic determinants of
45. Tracey K C. The Inflammatory Reflex. *Nature Immunology insight Review Articles*, 2002;420;853-859
46. Oberholzer C, Oberholzer A., Salzler M., Moldaver L.L, Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration *FASEB*, 2001 ;15.