

Medicinski fakultet, Kragujevac
 Klinički centar Kragujevac
 Centar za ortopediju i traumatologiju¹
 Institut za zaštitu zdravlja Kragujevac²
 Centar za kliničku farmakologiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616-089.169-022-092
 DOI 10.2298/MPNS0708343J

PATOGENETSKI MEHANIZMI NASTANKA I RAZVOJA INFEKCIJA OPERATIVNOG MESTA

PATHOGENIC MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT OF SURGICAL SITE INFECTIONS

Zorica JOVANOVIĆ¹, Milena ILIĆ² i Slobodan JANKOVIĆ³

Sažetak - Praktično sva operativna mesta su kontaminirana bakterijama, ali mali broj pokazuje kliničke znake infekcije. Kod većine pacijenata infekcija se ne razvija jer oni poseduju efikasne urođene i stečene odbrambene mehanizme za odstranjivanje mikroorganizama iz operativnog mesta. Oštećenje ćelija izazvano hirurškom incizijom i mikroorganizmima pokreće akutni inflamatorni odgovor, koji (za razliku od imunog odgovora) nastaje trenutno, praktično neposredno po dejstvu mikroorganizama i oštećenju ćelija i tkiva. Posledica je degranulacija mastocita, aktivacija tri proteinska sistema plazme i oslobađanje supcelularnih komponenti iz oštećenih ćelija. Solubilni faktori, koji posreduju inflamatorni odgovor, dele se u četiri grupe: 1) lipidni metaboliti; 2) tri kaskade solubilnih proteaza (komplement, koagulacija i kinin); 3) azot-monoksid i 4) grupa ćelijskih polipeptida, poznatih kao citokini koji određuju izgled ćelijskog infiltrata, aktivaciju ćelija i sistemski odgovor organizma. Gubitak lokalne kontrole infekcije ili prekomerno aktivirana reakcija uzrokuju sistemske simptome koji predstavljaju sindrom sistemskog inflamatornog odgovora. Bakterijska sepsa i septički šok su rezultat prekomerne produkcije zapaljenskih medijatora kao posledice interakcije imunog sistema sa bakterijama i komponentama ćelijskog zida bakterija.

Ključne reči: Infekcija hirurških rana + komplikacije + etiologija; Septički šok; Septički sindrom; Citokini; Fagocitoza

Uvod

Infekcija operativnog mesta je najznačajnija komplikacija operativnih procedura [1,2]. Neophodan preduslov za nastajanje infekcije operativnog mesta je mikroba kontaminacija. Rizik od infekcija je direktno proporcionalan broju i virulenciji bakterija, a obrnuto proporcionalan otpornosti organizma [2]. Danas je poznato da se rizik značajno povećava ako je operativno mesto kontaminirano sa više od 105 mikroorganizama na gram tkiva [3]. Međutim, broj mikroorganizama potrebnih da izazovu infekciju može biti znatno manji ako je na tom mestu prisutan strani materijal [3].

Praktično sve operativne rane su kontaminirane bakterijama, ali mali broj pokazuje kliničke znake infekcije. Kod većine pacijenata infekcija se ne razvija jer oni poseduju efikasne odbrambene mehanizme za odstranjivanje mikroorganizama iz operativnog mesta. Osetljivost na infekciju je povećana kod dece, starijih osoba i kod osoba u imunodeficientnim stanjima [4,5].

Već sa hirurškom incizijom kože i potkožnog tkiva aktivira se pet značajnih inicijatora inflamatornog odgovora [6]. Kao deo hemostatskih mehanizama najpre se aktiviraju faktori koagulacije i trombociti, ali su oni takođe i prvi glasnici zapaljenskog procesa. Pored toga, aktiviraju se mastociti, sistem komplementa, a bradikinin nastaje iz svojih prekursora. Krajnji rezultat je vazodilatacija i aktivna hiperemija na mestu hirurške incizije (Slika 1).

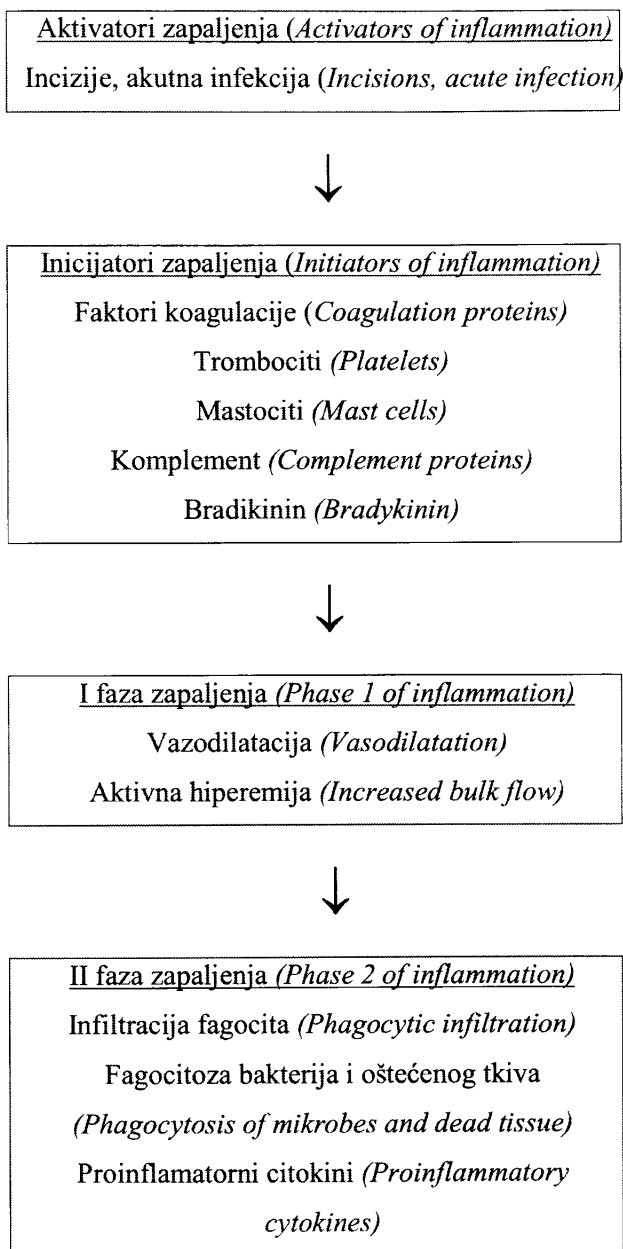
Faktori virulencije pomažu invazivnost bakterija, zatim sposobnost da uzrokuju oštećenje tkiva i da

izbegnu odbrambene mehanizme organizma. Površina nekih bakterija poseduje fimbrije ili flagele koje ometaju funkciju fagocita i komplementa, a istovremeno predstavljaju metu za dejstvo antitela. Druge imaju spoljašnju kapsulu koja ih čini rezistentnijim na fagocitozu ili opsonizaciju. Bakterijski enzimi omogućavaju invazivnost bakterija (hijaluronidaze, kolagenaze, elastaze, fosfolipaze i dr.). Brojne bakterije (kao što je koagulaza-negativni stafilokok) proizvode materije koje ih štite od fagocitoze, ili inhibišu vezivanje i penetraciju antimikrobnih agenasa [7]. Egzotoksin koji stvara *Pseudomonas aeruginosa* je dobar primer da produkti bakterija mogu da potenciraju infekciju i inhibišu specifične mehanizme za zarastanje rana.

Jedan od najčešćih uzročnika infekcija operativnog mesta, *Staphylococcus aureus*, ispoljava brojne faktore virulencije: adhezine, površne proteine koji pokreću kolonizaciju tkiva, zatim leukocidin, stafilokinazu, hijaluronidazu koje povećavaju njegovu invazivnost [8]. Kapsula i protein A štite *Staphylococcus aureus* od fagocitoze, a katalaza omogućava preživljavanje u fagocitima. S druge strane protein A i koagulaza ga čine imunološki neprepoznatljivim. Prilikom oštećenja ćelijske membrane *Staphylococcus aureus*-a oslobađaju se toksini koji dovode do lize membrane ćelija domaćina (hemolizin, leukotoksin, leukocidin). *Staphylococcus aureus* takođe proizvodi egzotoksine koji dovode do oštećenja tkiva domaćina kao i faktore koji ga čine rezistentnim na antimikrobna sredstva. Faktori virulencije *Escherichie coli* su fimbrije i hemaglutinini (pomažu adherenciju za ćelije domaćina) i antigeni ćelijskog zida (O i K antigeni).

Skraćenice

SIRS	- Systemic Inflammatory Response Syndrome
MODS	- Multiple Organ Dysfunction Syndrome
PAF	- Platelet Activating Factor
APC	- Antigen Presenting Cells
CARS	- Compensated Inflammatory Response Syndrome
CRP	- C reaktivni protein



Slika 1. Patogeneza infekcija operativnog mesta
Fig. 1. Pathogenesis of surgical site infections

Mikroorganizmi sadrže ili proizvode toksine ili druge supstancije koje povećavaju njihovu invazivnost, stepen oštećenja tkiva, ili mogućnost preživljavanja u tkivu domaćina.

Na primer, mnoge gram-negativne bakterije u spoljašnjoj membrani sadrže lipopolisaharide (endotoksine) koji ispoljavaju brojna biološka dejstva od kojih su neka toksična (pirogenost, leukopenija praćena leukocitozom, aktivacija komplementa, hipotenzija, indukcija sinteze prostaglandina i hipotermija) [8,9]. Kulminacija prethodnih dešavanja je "poplava" citokina, koja može da pokrene sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) i da dovede do sindroma multiple disfunkcije organa (*multiple organ dysfunction syndrome*, MODS). Najčešći uzrok MODS-a u modernoj hirurgiji je intrabdominalna infekcija. S druge strane određena biološka dejstva endotoksina su korisna za domaćina (pod uslovom da stimulacija nije prekomerna), a to su: indukcija proizvodnje IFN- γ iz T-limfocita, aktivacija sistema komplementa (stvaranje C3a i C5a), indukcija proizvodnje IL-1 iz makrofaga i IL-2 iz T-limfocita.

Različiti imunološki mehanizmi su uključeni u razgradnju ćelijskog zida bakterija. Svi oblici bakterija imaju unutrašnju ćelijsku membranu i peptidoglikane u zidu. Gram-negativne bakterije takođe imaju i spoljašnju ćelijsku membranu sa lipopolisaharidima. Lizozomalni enzimi i lizozimi su aktivni protiv peptidoglikana, dok je komplement veoma efikasan protiv spoljašnje lipidne membrane gram-negativnih bakterija. Određeni oblici klostridija i streptokoka proizvode potentne egzotoksine koji oštećuju ćelijsku membranu ili dovede do izmena metaboličkih procesa u ćeliji. Spoljašnja lipidna barijera gram-negativnih bakterija je veoma osetljiva na mehanizme lize ćelija (kao što je komplement i neke citotoksične ćelije). Nasuprot tome odstranjenje drugih bakterija zahteva prisustvo fagocita.

Što se tiče mehanizama patogenosti bakterija to su dva ekstremna slučaja: toksičnost bez invazivnosti i invazivnost bez toksičnosti. Većina mikroorganizama ispoljava svoja dejstva između ove dve krajnosti (npr. invazivnost *Staphylococcus aureus*-a pomažu lokalni toksini i enzimi koji razgrađuju ekstracelularni matriks).

Za većinu infekcija operativnog mesta, izvor patogenih mikroba je endogena flora bolesnikove kože, sluzokože ili šupljih organa. Prilikom incizije kože ili sluzokože i otvaranja gastrointestinalnih organa, tkivo se izlaže riziku od kontaminacije mikrobima. Drugi izvor je udaljeni fokus infekcije (posebno kod pacijenata sa prisutnim implantatima).

Egzogeni izvori infekcije uključuju hirurško osoblje (u prvom redu učesnike hirurškog tima), hiruršku salu, kao i sve instrumente i materijale koji se koriste u toku operacije.

Reakcija domaćina na infekciju

Kontaminacija operativnog mesta mikrobima pokreće brojne mehanizme najpre nespecifične (lokalne i sistemske), a zatim i specifične zaštite organizma.

Lokalna reakcija

Zapaljenje

Zapaljenje je jedan od najčešćih i najuočljivijih odgovora organizma na dejstvo mikroorganizama na mestu operativne intervencije. Akutni inflamatorni odgovor nastaje trenutno (javlja se za sekundu), praktično neposredno po dejstvu mikroorganizama i oštećenju ćelija i tkiva. Posledica je degranulacija mastocita, aktivacija tri proteinska sistema plazme i oslobađanje supcelularnih komponenti iz oštećenih ćelija. Ova tri sistema su međuzavisna tako da indukcija jednog (npr. degranulacija mastocita) rezultuje indukcijom druga dva sistema. Akutni odgovor je samoograničavajući i traje do odstranjenja štetnih agenasa. On po pravilu traje 8-10 dana, a zapaljenje se smatra hroničnim ukoliko postoji duže od 2 nedelje [7].

Akutno zapaljenje nastaje kao lokalna reakcija tkiva, što se manifestuje crvenilom (*rubor*), otokom (*tumor*), bolom (*dolor*), povišenom lokalnom temperaturom (*calor*) i poremećajem funkcije (*functio laesa*).

Zapaljenje je odgovor tkiva na oštećenje, koje se odlikuje aktivnom hiperemijom i povećanom vaskularnom permeabilnošću, akumulacijom tečnosti, leukocita i inflamatornih medijatora kao što su citokini. U toku akutnog i hroničnog inflamatornog procesa, brojni solubilni faktori su uključeni u regrutaciju leukocita putem povećane ekspresije ćelijskih adhezivnih molekula i hemotakse [10]. Neki od ovih solubilnih medijatora aktiviraju rezidualne ćelije (kao što su fibroblasti, endotelne ćelije, tkivni makrofagi i mastociti), a drugi posreduju u sistemskom odgovoru na zapaljenski proces (npr. groznica, sinteza proteina akutne faze zapaljenja, leukocitoza).

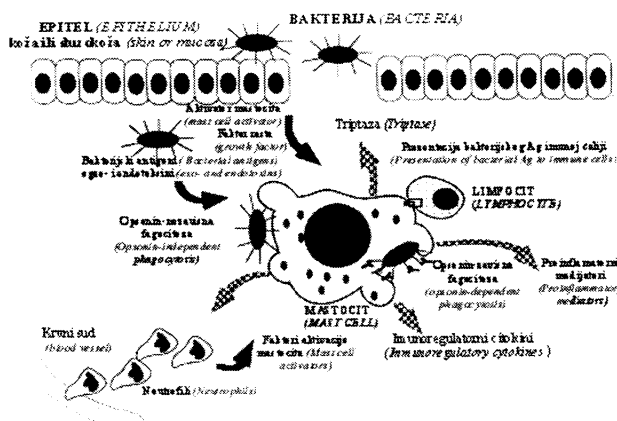
U patogenezi zapaljenske reakcije značajna su tri mehanizma:

- hemodinamičke promene,
- promene propustljivosti krvnih sudova,
- ćelijska zapaljenska reakcija.

Prvi događaj na mestu infekcije i inflamacije je kratkotrajna vazokonstrikcija arteriola, koja je praćena vazodilatacijom, otvaranjem prekapilarnih sfinktera što izaziva povećanje pritiska u mikrocirkulaciji i transudaciju u okolno tkivo [11]. Druga (ili kasna) faza počinje pola do dva sata posle rane faze. Osnovne hemodinamičke promene u ovoj fazi su jaka dilatacija i kongestija kapilara i venula, kao i još veća permeabilnost. Iz arteriola, kapilara i venula izlazi velika količina tečnosti sa proteinima (albumini, globulini, fibrinogen, komponente komplemента, faktori koagulacije), ali i ćelije (leukociti, trombociti i po neki eritrocit). Zbog usporenog toka krvi i izlaska veće količine tečnosti nastaju "fišeci" eritrocita, a leukociti zauzimaju marginalni (ivični) položaj, a zatim se pričvršćuju za zid krvnog suda. Biohemijski medijatori dovode do kontrakcije endotelnih ćelija. Leukociti predstavljaju prvu liniju odbrane u ogništu zapaljenja i infekcije. Sledeći fagociti koji stupaju na scenu su monociti i makrofagi. Druge ćelije koje se nalaze u tkivu na mestu

infekcije su eozinofilni leukociti (ispoljavaju ulogu u kontroli inflamatornog odgovora), bazofilni leukociti (uloga slična mastocitima) i trombociti. Sistem komplemента ima značajnu ulogu u zapaljenskom odgovoru i u direktnoj destrukciji ćelija (posebno bakterija). Sistem koagulacije stvara "klopu" za bakterije i zajedno sa trombocitima prevenira hemoragiju. Kininski sistem učestvuje u kontroli vaskularne permeabilnosti. Imunoglobulini su četvrta grupa proteina plazme koji učestvuju u zapaljenskom odgovoru.

Mada su mastociti otkriveni pre više od 100 godina u mezenterijumu, do danas nisu razjašnjene sve njihove fiziološke uloge. Noviji podaci iz literature ukazuju da mastociti poseduju značajan kapacitet da posreduju u različitim antimikrobnim aktivnostima. Neke od tih aktivnosti su slične funkcijama efektor-skih ćelija urođenog imunog sistema. Relativno veliki broj mastocita se u nalaze u neposrednoj blizini krvnih i limfnih sudova, ali su u značajno većem broju strateški lokalizovani na epitelijalnim površinama kože i sluzokože gastrointestinalnog (20.000/mm³), urogenitalnog i respiratornog sistema. S obzirom da su ova mesta ulazna vrata za mikroorganizme, mastociti predstavljaju jednu od prvih linija odbrane i prvu inflamatornu ćeliju sa kojom se sreću bakterije. Podaci iz literature ukazuju da mastociti reaguju sa velikim brojem bakterija i njihovim proizvodima [12]. Mastociti su ćelije koje dugo žive (nekoliko meseci ili čak godina), što je od izuzetnog značaja za njihove funkcije na mestu infekcije. Mada je pokazano da mastociti imaju fagocitnu aktivnost, u literaturi je malo podataka da je ova osobina mastocita adekvatno ispitana. Mnogo je interesantnija uloga mastocita u oslobađanju medijatora zapaljenske reakcije (Slika 2). Tradicionalni fagociti ubijaju bakterije kombinacijom oksidativnih i neoksidativnih sistema. Dokazano je da mastociti takođe poseduju fagocitne sposobnosti [13], a oksidativni stres detektovan u



Slika 2. Nespecifični i specifični imuni odgovor mastocita na bakterijsku infekciju (modifikovano prema Abrahamu i Malaviyai, 1997.)

Fig. 2. Innate and acquired immune responses of mast cells to bacterial infection (Abraham and Malaviyai, 1997.)

mastocitima je uglavnom izazvan O_2° (oksidativna eksplozija u mastocitima po fagocitozi *Escherichiae coli* se može inhibisati superoksid-dismutazom, koja je čistač superoksidnog radikala). Za aktivaciju nije neophodan direktni kontakt između bakterija i mastocita. Danas je poznato da se u mnogim infekcijama mastociti aktiviraju toksinima i komponentama ćelijskog zida bakterija (kao što su lipopolisaharidi enterobakterija).

Sve ove ćelije i proteinski sistemi, zajedno sa supstancijama koje proizvode, deluju na mestu infekcije ubijajući bakterije i odstranjujući eksudat i oštećene ćelije. Na taj način pripremaju mesto infekcije za tkivnu regeneraciju i reparaciju (proces poznat kao rezolucija).

Solubilni medijatori koji posreduju u ovim procesima dele se u četiri velike kategorije:

a. Inflamatorni lipidni metaboliti, kao što je faktor aktivacije trombocita i metaboliti arahidonske kiseline (prostaglandini, leukotrijeni, tromboksani, lipoksini) koji nastaju iz ćelijskih fosfolipida;

b. Tri sistema solubilnih proteaza (koagulacija, komplement i kinini);

c. Azotni oksid (NO) kao moćan endogeni vazodilatator;

d. Citokini - grupa biološki aktivnih molekula, koji utiču na diferentovanje i proliferaciju ćelija, a predstavljaju i sredstvo međućelijske komunikacije [11,13].

Inflamatorni citokini se dele na dve grupe:

a. Citokine uključene u akutno zapaljenje (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , IL-8 i drugi hemokini, G-CMF, GM-CSF),

b. Citokine uključene u hronično zapaljenje koji se dele u dve podgrupe:

- citokine koji posreduju humoralni odgovor (IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 i IL-13),

- citokine koji posreduju celularni odgovor (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, interferoni, transformišući faktor rasta- β , TNF- α i TNF- β),

Medijatori zapaljenske reakcije

- Histamin

Histamin se oslobađa iz mastocita i bazofila i deluje u ranoj fazi zapaljenja. Posredstvom H_1 receptora ispoljava proinflamatorno dejstvo, dok stimulacijom H_2 receptora histamin inhibira zapaljensku reakciju, suprimirajući funkciju leukocita i degranulaciju mastocita. Histamin u ranoj fazi zapaljenja dovodi do vazodilatacije, povećane permeabilnosti krvnih sudova i eksudacije [14].

- Serotonin

Serotonin je moćan medijator zapaljenske reakcije koji se oslobađa iz trombocita, ali i enterohromafilnih ćelija digestivnog trakta. Slično histaminu, i ovaj vazoaktivni amin uzrokuje vazodilataciju i povećanu permeabilnost krvnih sudova tako što dovodi do brve konstrikcije glatkih mišića velikih krvnih sudova, dilatacije postkapilarnih venula sa povećanim protokom u mikrocirkulaciji, kao i retrakcije endotelnih ćelija kapilara [14,15]. Na glatke

mišiće deluje direktno ili posredstvom oslobađanja drugih medijatora (prostaglandini, kateholamini).

- Kinini

Kinini (bradikinin, kalidin) nastaju aktivacijom neaktivnog plazma kininogena (2-globulin) kalikreinom ili fibrinolitičkim sistemom. Izazivaju vazodilataciju, povećanu kapilarnu permeabilnost, marginaciju leukocita, stimulaciju glatke muskulature i bol [11].

- Lipidni medijatori zapaljenske reakcije

Biosinteza lipidnih medijatora u inflamatornom odgovoru je bifazična, tako da eikosanidi imaju ulogu u inicijaciji, propagaciji i terminaciji zapaljenja. Inicijalna faza je povezana sa povećanom sintezom leukotrijena i prostaglandina koji indukuju lipooksigenazu i dovode do stvaranja lipoksina, a oni pokreću proces rezolucije zapaljenja [16].

- Sistem komplementa

Sistem komplementa je nesumnjivo najznačajniji proteinski sistem plazme u toku zapaljenske reakcije s obzirom da aktivirane komponente komplementa učestvuju u svakom inflamatornom odgovoru. Pored toga, poslednjih nekoliko proteina u sistemu su odgovorni za direktno uništavanje bakterije. Klasični put se aktivira kada Ag-At kompleks koji sadrži imunoglobulin (IgG ili IgM), reaguje sa prvom komponentom C1, dok alternativni put mogu aktivisati različiti agensi, kao što su polisaharidi bakterija ili gljivica (posebno endotoksini gram-negativnih bakterija), putem C3b komponente. C3b komponenta komplementa je efikasan opsonin (adherira za površinu bakterija, što olakšava fagocitozu). *In vitro* i *in vivo*, C5a privlači neutrofile, eozinofile, monocite i makrofage. Osim anafilatoksičnog i hemotaksičkog dejstva C5a podstiče oslobađanje hidroliznih enzima (β -glukoronidaze i mijeloperoksidaze) iz neutrofilnih leukocita. Kada je reč o citolitičkom dejstvu komplementa, misli se na razaranje ćelijske membrane bakterija kompleksom C5a-9, što zavisi od građe i svojstava lipidnog matriksa membrane [7,11]. Bakterije aktiviraju oba puta: *E. coli* pokreće alternativni put vezivanjem polisaharidnih komponenti (O antigen, kapsula i LPS) za C3.

- Citokini

Citokini su endogeni hemijski medijatori koji imaju značajnu ulogu u zapaljenskoj kaskadi. Proinflamatorni citokini su primarno odgovorni za inicijaciju i efikasnu odbranu od egzogenih patogena. Međutim, preterana proizvodnja ovih citokina je štetna jer može dovesti do šoka, multiple disfunkcije organa i smrti. IL-1 i TNF su proinflamatorni citokini koji dovode do endogene hipertermije (groznice), zapaljenja, destrukcije tkiva i u nekim slučajevima do šoka i letalnog ishoda [17]. Antiinflamatorni citokini su značajni za održavanje homeostaze, funkcionisanje vitalnih organa i regulaciju inflamatornog odgovora.

- Galektini

Noviji podaci iz literature ukazuju na galektine (galektin-1, galektin-3 i galektin-8) kao značajne

inflamatorne medijatore. Do danas je identifikovano dvanaest galektina kod sisara, a njihova funkcija još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Ono što se sa sigurnošću zna je da su galektini uključeni u neke faze inflamatornog procesa, kao što je regrutacija neutrofilnih leukocita na mesto infekcije i zapaljenske reakcije, prepoznavanje i uništavanje bakterija aktivacijom respiratorne eksplozije. Reaktivni oblici kiseonika proizvedeni posredstvom galektina mogu pored destruktivnog dejstva na bakterije ispoljiti i inflamatorno oštećenje tkiva domaćina [18,19].

Fagocitoza

Kod sisara fagocitoza je esencijalna za različita biološka dešavanja uključujući odstranjivanje mikroorganizama, kontinuirano odstranjivanje nekrotičnih ćelija i remodeliranje tkiva [20]. Fagocitoza predstavlja rani i kritični događaj za pokretanje različitih zaštitnih mehanizama domaćina protiv mikroorganizama. Odbrambeni mehanizmi na različite bakterije zavise u prvom redu od strukture površine bakterija a zatim i od mehanizama patogenosti bakterija [21]. Fagocitoza uključuje seriju događaja, počevši od oslobađanja i regrutacije fagocita na mesto infekcije, preko adhezije mikroorganizma za fagocit, ingestije (obuhvatanja stranog materijala), formiranja fagolizozoma, intracelularnog uništavanja i digestije.

Postavlja se pitanje na koji način cirkulišuće ćelije dospevaju na mesto infekcije operativne rane. Regrutacija aktivisanih leukocita iz krvi u okolno tkivo je esencijalna za inflamaciju i odgovor organizmu na infekciju. Ona uključuje dva procesa. Prvi je dijapedeza, odnosno migracija ćelija kroz zid krvnog suda koju pokreću medijatori zapaljenske reakcije (kinini, histamin, prostaglandini). Drugi proces je hemotaksa (kretanje ćelija u odgovoru na hemijske stimulse). Litički enzimi i reaktivni oblici kiseonika su važni za odstranjivanje mikroba i oštećenih ćelija i tkiva. Proces regrutacije i migracije leukocita je kontrolisan hemokinima ili hemotaktičkim citokinima.

Identifikovane su i opisane dve grupe hemotaktičkih faktora. "Klasični" uključuju C5a i C3a komponente komplementa, lipidne molekule kao što su leukotrijen B4 (LTB4) i faktor aktivacije trombocita. Bez obzira na njihov značaj na mestu zapaljenja i infekcije, treba napomenuti da su oni nespecifični i da dovode do migracije različitih oblika leukocita. Za razliku od klasičnih, selektivni hemotaktički faktori otkriveni i istraživani u toku poslednje decenije, predstavljaju novi oblik moćnih inflamatornih medijatora koji su odgovorni za regrutovanje pojedinih subpopulacija leukocita na mesto infekcije [22].

Poznato je da posle akutne infekcije ili povrede dolazi do oštećenja krvnih sudova. Angiogeneza je proces koji regulišu brojni biološki medijatori, a između ostalih i hemokini, koji imaju značajnu ulogu u održanju i remodeliranju krvnih sudova.

Patogene bakterije su razvile odbrambene mehanizme protiv fagocitoze:

a. Izbegavanje fagocitoze tako što se razmnožavaju u onim delovima organizma koji nisu dostupni fagocitima,

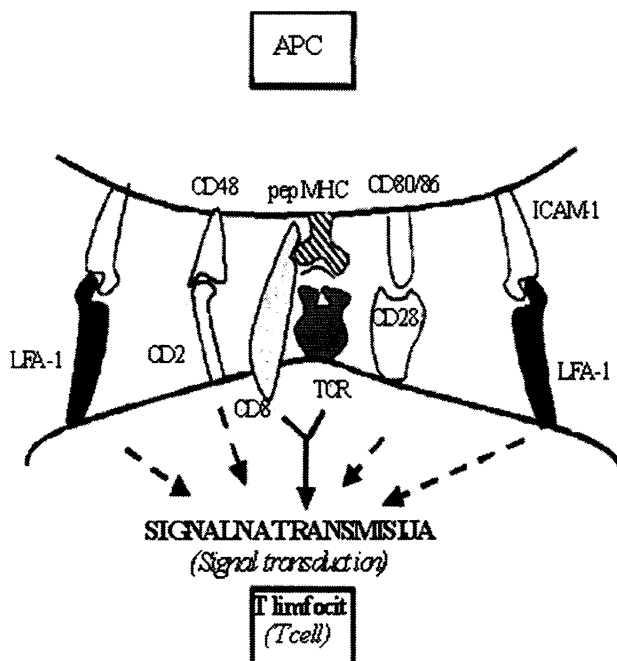
b. Izbegavanje ingestije (obuhvatanja) prilikom kontakta sa fagocitima,

c. Sposobnost uništenja fagocita pre ili po ingestiji,

d. Sposobnost da prežive u fagocitima i da perzistiraju kao intracelularni paraziti.

Neutrofilni leukociti poseduju oksidativne i neoksidativne mehanizme za kontrolu mikroorganizama. Komponente tih mehanizama su lokalizovane u različitim ćelijskim kompartmanima neutrofilnih leukocita.

Fagociti koriste četiri mehanizma za oslobađanje antimikrobnih supstancija: 1. fagocitozu, 2. sekreciju, 3. apoptozu, odnosno citolizu i 4. respiratornu eksploziju. Vezivanje liganda za Fc receptore (na neutrofilima, monocitima ili makrofazima) ili za manoza receptore (na makrofazima) povećava potrošnju kiseonika. Reaktivni oblici kiseonika igraju centralnu ulogu u patofiziologiji kliničkih infekcija. $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} , $HOCl$ i NO ispoljavaju širok spektar biotoksičnosti i izuzetno su značajni za odbranu organizma i optimalnu aktivnost neutrofilnih leukocita i drugih fagocita. Reaktivni oblici kiseonika se oslobađaju u ekstracelularni prostor u odgovoru neutrofilnih leukocita na solubilne stimulse.



Slika 3. Antigen-prezentujuća ćelija i aktivacija T-limfocita. APC internalizuje Ag, procesuje ga, a zatim eksprimira na površini u sklopu molekula II klase MHC

Fig. 3. Antigen presenting cell and T cell activation; APC takes up antigens, processes them to a recognizable form (in the groove of MHC class II molecule)

Međutim enzimske i hemijske reakcije uključene u proizvodnju oksidanasa se razlikuju između fagocitima i ekstracelularnog prostora [23]. Kontraverzni su podaci o baktericidnom dejstvu OH° . Poznata su dva značajna mehanizma za proizvodnju OH° u neutrofilnim leukocitima: u Haber-Weisssovoj reakciji iz H_2O_2 , a u prisustvu prelaznih metala, kao i u reakciji HOCl sa O_2° .

Slično eukariotskim ćelijama, aerobni mikroorganizmi su kontinuirano izloženi endogenim izvorima toksičnih oblika kiseonika kao posledica aerobnog metabolizma. Anaerobni mikroorganizmi su posebno osetljivi na oksidante s obzirom na činjenicu da je njihov antioksidativni odbrambeni sistem ograničen (u odnosu na aerobne bakterije). Podaci iz literature ukazuju da brojni mikroorganizmi uključujući *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae* i više oblika *Mycoplasma spp.* takođe proizvode ekstracelularni O_2° i H_2O_2 . Mikroorganizmi poseduju brojne zaštitne mehanizme protiv oksidanata. Neke bakterije sekretuju toksine koji ubijaju fagocite pre nego što oni ubiju njih (*Staphylococcus aureus* proizvodi leukocidin, *Streptococcus spp.* streptolizin). Takođe mikroorganizmi poseduju brojne, kako enzimske (SOD, katalaza, glutatijon peroksidaza i reduktaza) kao i neenzimske antioksidativne sisteme. Dodatne studije su pokazale da ovi oksidanti mogu ispoljiti brojne korisne, ali i toksične efekte na organizam domaćina [12], dovodeći do oksidativnog stresa organizma (Slika 3).

Sistemska reakcija

Opšte manifestacije odgovora organizma na akutno zapaljenje (odgovora domaćina na infekciju) podrazumevaju brojne reakcije od kojih su najvažnije [24,25]:

1. Povišenje telesne temperature odnosno groznica,
1. Biološko-biohemijski sindrom zapaljenja,
2. Promene u sistemima specifične i nespecifične zaštite organizma,
3. Interakcija složenih regulatornih sistema kao što su: sistem komplementa, medijatori zapaljenske reakcije, sistem koagulacije i fibrinolize hemostaznog mehanizma.

Groznica

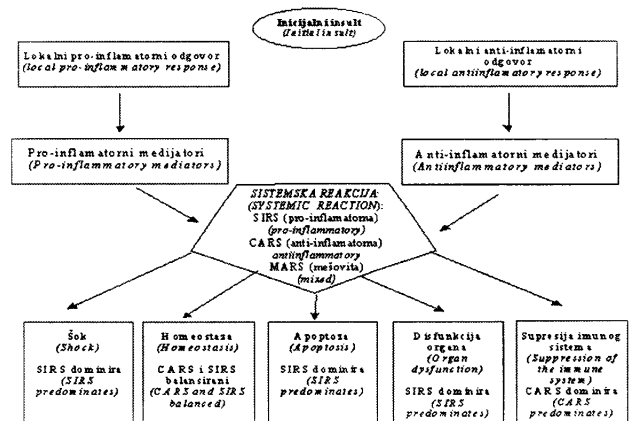
Groznica je složeni i koordinisani autonomni, neuroendokrini i bihevioralni odgovor na imuni stimulus. Egzogeni pirogeni su sastavni delovi patogenih mikroorganizma (endotoksini, tj LPS gram-negativnih bakterija). Kada su patogeni (pirogeni) opsonizovani komplementom i fagocitovani od makrofaga (npr. Kupferove ćelije u jetri) oni oslobađaju različite citokine (endogene pirogene) kao što su IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 i IL-11, zatim IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α (kahektin), TNF- β , inflamatorni protein makrofaga (MIP-1). Endogeni pirogeni krvotokom doprevaju do ventromedijalne preoptičke aree hipotalamusa gde dovode do proizvodnje PGE_2 i groznice [24,26]. Egzogeni pirogeni mogu akti-

virati preoptičku areju i putem aferentnih vlakana iz abdomena. Kod groznice je smanjena koncentracija esencijalnih metala (gvožđe, cink, bakar) koji su neophodni za replikaciju bakterija. Na taj način groznica (febris) stvara nepovoljne uslove za razmnožavanje bakterija [27]. Groznica pojačava dejstvo IL-1 na celularne i humoralne mehanizme specifične odbrane (proliferaciju B-limfocita i proizvodnju antitela, proliferaciju i aktivaciju Th limfocita koji proizvode IL-2, a IL-2 podstiče stvaranje citotoksičnih T-limfocita).

Biološko-biohemijski sindrom zapaljenja

U toku infekcije povećava se koncentracija mnogih proteina plazme, reaktanata akutne faze zapaljenja. U reaktante akutne faze se ubrajaju:

- a) faktori koagulacije (pozitivni reaktanti su fibrinogen, protrombin, faktor VIII, plazminogen),
- b) inhibitori proteaza (pozitivni reaktanti su 1-antitripsin, 1-antihimotripsin),
- c) transportni proteini (pozitivni reaktanti su haptoglobin, ceruloplazmin, feritin, a negativni je transferin),
- d) komponente komplementa (pozitivni reaktanti su C1s, C2, C3, C4, C5, C9, faktor B, C1 inhibitor, a negativni reaktant je properdin),
- e) ostali proteini (povećana je koncentracija 1-kiselog glikoproteina, serum-amiloid proteina A, CRP-a, a smanjena je koncentracija albumina, prealbumina, 1-lipoproteina, -lipoproteina).



Slika 4. Progresija sepse od inicijalnog inzulata (bakterijska infekcija), lokalne inflamacije i antiinflamatornog odgovora do sistemske poplave medijatora. Sistemski odgovora nastaje u višku proinflatormih antiinflamatornih medijatora ili kao mešoviti oblik. Jak inflamatorni odgovor (SIRS) dovodi do šoka ili disfunkcije organa. Jak inflamatorni odgovor (CARS) uzrokuje supresiju imunog sistema. Balansirani odgovor uzrokuje homeostazu (modifikovano prema: Jacobi, 2002)

Fig. 4. Progression of sepsis from the initial insults and local inflammatory response through systemic spillover of mediators. The systemic reaction may have the features of an excess of either inflammatory or antiinflammatory mediators or a mixed pattern. Excessive inflammatory response (SIRS) may produce shock and organ dysfunction. Excessive inflammatory response (CARS) suppresses the immune system. A balanced response of inflammatory mediators produces homeostasis.

C-reaktivni protein (CRP) je jedan od proteina akutne faze zapaljenja, koji deluje kao komponenta prve linije urođene odbrane. CRP pokazuje afinitet za fosfoholine polisaharida koji su široko rasprostranjeni u ćelijskoj membrani mikroorganizama i membranama oštećenih i nekrotičnih ćelija domaćina. CRP predstavlja most u praznom prostoru između urođenog i stečenog imunog odgovora i ispoljava rani, efikasan antibakterijski odgovor [28]. Osnovna biološke funkcije CRP-a su odbrana od bakterija i odstranjivanje apoptotičnih i nekrotičnih ćelija.

Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora

Gubitak lokalne kontrole infekcije ili prekomerno aktivirana reakcija sa sistemskom "poplavom" zapaljenskih medijatora pokreće generalizovanu reakciju - SIRS (Slika 4). Manifestacije SIRS-a su groznica ili hipotermija, leukocitoza ili leukopenija, tahikardija i tahipneja. Ishod SIRS-a: oporavak, multipla disfunkcija organa ili letalni ishod zavisi od ravnoteže SIRS-a i kompezatornih mehanizama [29]. Sepsa je klinički sindrom koji se javlja kao komplikacija nekih infekcija i karakteriše se sistemskim zapaljenjem i velikim oštećenjima tkiva. Za razliku od sepse bakterijemija podrazumeva prisustvo vijabilnih bakterija u krvotoku. Sepsa može progredirati u "tešku sepsu" sa disfunkcijom kardiovaskularnog, respiratornog, centralnog nervnog sistema, bubrega, jetre i promenama u krvi. Septički šok je sepsa praćena hipotenzijom, kao i posledičnom disfunkcijom organa i poremećenom perfuzijom (posledice su laktatna acidoza, oligurija).

Petti i saradnici [30] su pokazali da infekcija operativne rane *Staphylococcus aureus*-om predstavlja značajan faktor rizika za sekundarnu bakterijemiju, a da razvoj bakterijemije zavisi od oblika mikroorganizma izolovanog iz rane, a u manjoj meri od vrste i lokalizacije hirurške intervencije. Bakterijska sepsa i septički šok su rezultat prekomerne produkcije zapaljenskih medijatora [31,32] kao pos-

ledice interakcije imunog sistema sa bakterijama i komponentama ćelijskog zida bakterija (lipopolisaharidi gram-negativnih bakterija, lipoteihoična kiselina i peptidoglikani gram-pozitivnih bakterija) koji su najodgovorniji za štetna dejstva bakterija. Gram-pozitivne bakterije i gljivice, kao i endotoksini gram-negativnih bakterija mogu pokrenuti patogenetsku kaskadu septičkog šoka. Najčešći uzročnici septičkog šoka su gram-negativne bakterije (kod 13 bolesnika). Sistemska zapaljenska kaskada može biti inicirana različitim bakterijskim proizvodima, kao što su proteaze, egzotoksini, hemolizini, peptidoglikane. Ove supstancije stimulišu oslobađanje endogenih medijatora sepse od prekursora iz plazme ili ćelija (monociti ili makrofagi, endotelijalne ćelije, neutrofilni leukociti i druge). Predisponirajući faktori za nastanak septičkog šoka jesu: dijabetes melitus, ciroza jetre, leukopenije, prethodne infekcije urinarnog, digestivnog i bilijarnog trakta. Za odbrambeni odgovor organizma i nastanak sepse od velikog značaja je mesto infekcije (sepsa najčešće nastaje kod infekcija pluća, a zatim abdomena i urinarnog trakta) i vrsta mikroorganizma.

Zaključak

Praktično sva operativna mesta su kontaminirana bakterijama, ali mali broj pokazuje kliničke znake infekcije. Oštećenje ćelija izazvano hirurškom incizijom i mikroorganizmima pokreće akutni inflamatorni odgovor, koji (za razliku od imunog odgovora) nastaje trenutno, praktično neposredno po dejstvu mikroorganizama i oštećenju ćelija i tkiva. Posledica je degranulacija mastocita, aktivacija tri proteinska sistema plazme i oslobađanje supcelularnih komponenti iz oštećenih ćelija. Gubitak lokalne kontrole infekcije ili prekomerno aktivirana reakcija uzrokuju sistemske simptome i pokreću generalizovanu reakciju - SIRS. Ishod SIRS-a: oporavak, multipla disfunkcija organa ili letalni ishod, zavisno od ravnoteže SIRS-a i kompezatornih mehanizama.

Literatura

1. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SV. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(11):725-30.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML. Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(4):247-77.
3. McGarry S, Engemann J, Schmadler K, Sexton DJ, Kaye KS. Surgical site infection due to *Staphylococcus aureus* in the elderly: mortality, duration of hospitalization and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:4617.
4. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, et al. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002;103:89-95.
5. Fry DE. Sepsis syndrome. *Am Surg*. 2000;66(2):126-32.
6. Rote NS. Inflammation. In: Huether SE, McCance KL. *Understanding pathophysiology*. St. Louis: Harcourt Sciences Company; 2000:151-79.
7. Džavec E, Melnik JL, Adelberg EA. *Medicinska mikrobiologija*. Beograd: Savremena administracija; 1998.
8. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci* 1999;2:12-26.
9. Krvavica S, Upala. U: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, i saradnici. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995:375-87.
10. Milenković P. Faktori rasta kao medijatori međućelijske komunikacije i njihov značaj u patofiziološkim procesima. U: Beleslin BB, Jovanović BV, i saradnici. *Opšta patološka fiziologija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1997:105-19.
11. Abraham SN, Malaviya R. Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun* 1997;65:3501-8.
12. Jovanović B. Zapaljenje. U: Beleslin BB, Jovanović BV, i saradnici. *Opšta patološka fiziologija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1997:217-33.

13. Silbernagl S, Lang F. Inflammation. In: Color atlas of pathophysiology. Stuttgart: Thieme; 2000:48-51.
14. McMahon B, Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F189-F201.
15. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-5.
16. Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, Deventer SH, Poll TM. Proinflammatory effects of IL-10 during human endoxemia. *J Immunol* 2000;165:2783-9.
17. Almkvist J, Dahlgren C, Leffler H, Karlsson A. Activation of the neutrophil nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase by galectin-1. *J Immunol* 2002;168:2034-41.
18. Correa SG, Sotomayor CE, Aoki MP, Maldonado CA, Rabinovich GA. Opposite effects of galectin-1 on alternative metabolic pathways of L-arginine in resident, inflammatory, and activated macrophages. *Glycobiology* 2003;13:119-28.
19. Rook G. Immunity to bacteria and fungi. In: Roitt J, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. London: Mosby; 1998:17.1-17.11.
20. Colvin RA, Campanella GSV, Sun J, Luster AD. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10 and CXCL11 function. *J Biol Chem* 2004;29:30219-27.
21. Murdoch C, Finn D. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000;95:3032-43.
22. Miller RA, Britigan BE. Role of oxidants in microbial pathophysiology. *Clin Microb Rev* 1997;10:1-18.
23. Sedlak-Vadoc V. Funkcijsko ispitivanje zapaljenja. U: Borota R, Lučić A, i saradnici. Priručnik praktičnih i seminar-skih vežbi iz patološke fiziologije. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1993:67-82.
24. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Front Biosci* 2004;9:1433-49.
25. Rothwell NJ. Neuroimmune interactions: the role of cytokines. *Br J Pharmacol* 1997;121:841-7.
26. Du Clos TW, Mold C. The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;1(3):289-93.
27. Nijsten MW, Olinga P, The TH, deVries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:586-8.
28. Davis MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35.
29. Petti CA, Sanders LL, Trivette SL, Briggs J, Sexton DJ. Postoperative bacteremia secondary to surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:305-8.
30. Van Amersfoort ES, Theo JC, Van Berkel, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:379-414.
31. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
3. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital infection control practices advisory committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.

Summary

Introduction

Surgical site infections represent a major problem in modern medicine. Bacterial survival and growth in surgical wounds depends on the effectiveness of the host defense mechanisms and on the ability of bacteria to resist these defensive mechanisms. Surgical site contamination causes cellular injury and triggers the inflammatory response.

Host response to infection

An acute inflammatory response occurs within seconds to minutes of injury or invasion; it is non-specific and self-limiting. Mast cell degranulation, activation of three plasma systems and release of subcellular components from damaged cells occur as a consequence of cellular injury. Inflammation is mediated by a variety of soluble factors, including the complement system, the clotting system and the kinin system. The cell-derived mediators include histamine and serotonin, platelet activating factor, arachidonic acid metabolites (prostaglandins, leukotrienes, lipoxins), nitric oxide, and cytokines (regulators of host responses to infection, inflammation and immune responses). The main role of an inflammatory reaction is to recruit various cells and plasma components to the surgical site. Neutrophils are the

first immune cells recruited at the site infection. Intracellular killing of microbes by neutrophils is accomplished through several mechanisms, including lysosomal enzymes and oxygen-dependent mechanisms. Later, local and blood-borne macrophages also migrate to the surgical site, initiate phagocytosis, and present antigens to T-lymphocytes in a recognizable form. Sepsis is a common systemic complication of infection. Septic shock is associated with severe infection and release of inflammatory mediators into the systemic circulation. The lipopolysaccharide from gram-negative bacteria contributes significantly to the pathogenesis of septic shock. The most common clinical manifestations of sepsis include fever or hypothermia, tachycardia, tachypnea, altered blood pressure, either leukocytosis or leukopenia, and change in mental status.

Conclusion

The host response to microbial infection, also known as acute phase response, includes changes of local and systemic functions. Loss of local control or an overly activated response results in a systemic response which is clinically identified as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Key words: Surgical Wound Infection + complications + etiology; Shock, Septic; Sepsis Syndrome; Cytokines; Phagocytosis

Rad je primljen 8. VIII 2005.

Prihvaćen za štampu 19. X 2005.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:7-8:343-350.