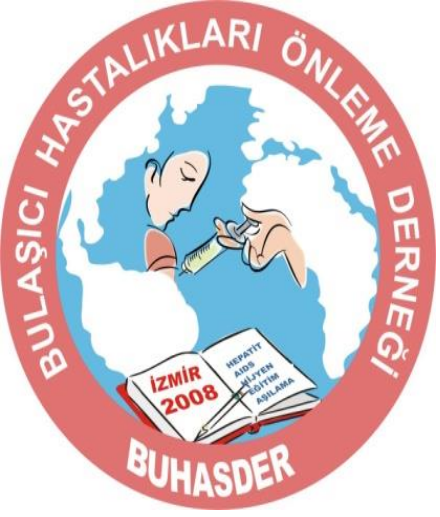




Sepsis Fizyopatogenezi

Dr. Şükran Köse

**Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**

Alerji ve İmmünoloji

7 Şubat 2015



Enfeksiyon

- Mikroorganizmalara (m.o.) ya da bu m.o.'ların steril olan konak dokusuna invazyonuna karşı vücudun geliştirdiği yangısal cevap



Sepsis

- Vücudun bağışıklık
- Enflamasyon
- Koagülasyon sistemlerini etkileşimidir
- Hemodinamik değişikliklere yol açar
- Şok ve organ yetmezliğine ilerler
- Ölüme neden olur



Sepsis Kriterleri

Enfeksiyon ve aşağıdakilerden en az ikisi;

- Ateş
 - $>38.0^{\circ}\text{C}$ veya $<36.0^{\circ}\text{C}$
- Taşikardi
 - $> 90/\text{dakika}$
- Takipne
 - solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{pCO}_2 <32/\text{mmHg}$
- Lökosit sayısı
 - $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ veya genç formların %10'un üzerinde olması



Septik Şok

- Kanlanma veya dolaşım bozukluğu durumu
- Yeterli sıvı tedavisine cevap vermez
- Sepsisin neden olduğu hipotansiyon mevcuttur



Çoklu Organ Yetersizliği Sendromu (MODS)

- Akut
- Müdahale edilmeksizin düzeltilemeyen
- Organ fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlayan klinik tabludur
- Primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır



Primer MODS

- Organ hasarı, akut olarak erken dönemde organın kendisinde meydana gelir
- Sepsisteki anormal ve aşırı yangısal cevap, sekonder MODS'daki kadar belirgin değildir



Sekonder MODS

- Anormal ve aşırı yangısal cevaba bağlı meydana gelir
- Sepsis tablosu (fizyopatogenezinde) içinde tanımlanan sekonder MODS'tur



Epidemiyoloji

- YBÜ'lerinde önde gelen ölüm nedenidir (ABD)
- ABD'de yılda 750.000'den fazla sepsis olgusu
- Dünyada günde 1400'den fazla hastanın sepsis nedeniyle ölüm
- Ülkemizde YBÜ'de nozokomiyal bakteriyemi/sepsis insidansı %7.6-15.8



Konak Savunma Mekanizmaları

- Anatomik bariyer
- Hücresel defans (fagositik hücreler, lenfositler, doğal öldürücü hücreler vb.)
- Spesifik ve non-spesifik humoral defans



Anatomik Bariyer

- Bakteriyel enfeksiyonlara karşı organizmayı koruyan en önemli defans sistemidir
- Sağlam deri ve mukozalar m.o'ların daha derin dokuya girmelerini engeller
- Travma, yanık, perkütan damar içi kateterler, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon bu bariyere zarar verir



Sepsis Oluşumu

- Multifaktöriyeldir
- Lokal yangısal yanıtın hangi mekanizmalarla sepsise dönüştüğü tam olarak bilinmemektedir

Sepsiste Risk Faktörleri

Genetik polimorfizm

Sitokin yanıtı
Koagülasyon
Mannoz bağlayan protein
düzenleyen gen grupları

İntrinsik faktörler

Yaş
Korbiditeler
İmmünsüpresyon
Aşılama
Beslenme
Mukoza

Cerrahi

Yaralar
Kırlı ve temiz girişim
Acil veya elektif
Prostetik materyal



Toplumsal faktörler

Seyahat
Salgın hastalıklar
Temas

Hastane faktörleri

Yatış süresi
Yoğun bakım yatışı
Lokal antibiyotik direnç
oranları
Salgınlar

Prosedür

Üriner kateter
İntravenöz kanül
Yara örtü materyali



Sepsis

- Bakterilerin organizmaya yerleşmesi konak defansı ile etkileşimi sonrası oluşur
- Ortaya çıkışını konağın immün sistemi ve bakteriyel virölans faktörleri belirler



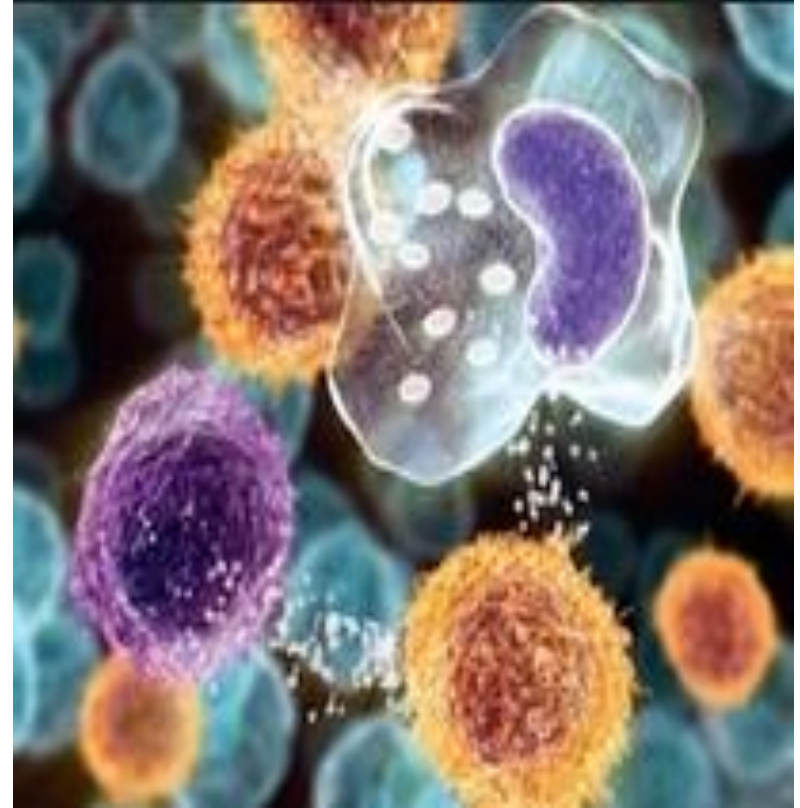
Sepsis

- Dokularda oluşan enfeksiyon ve travmatik hasar sonucu
 - Humoral sistem aktive olur
 - Çeşitli sitokinler salınır
- Sonuçta,
 - Hemostatik değişiklikler
 - Organ hasarı ortaya çıkar



Sepsis

- M.o.'ların bazı antijenik yapıları ve toksinleri yangıyı başlatır





Mikroorganizma Etkileri

- Gram (-)'lerde lipit A
- Gram (+)'lerde
 - Peptidoglikan
 - Teikoik asitler
 - Kapsül antijenleri
 - Ekzotoksinler
- Mantarların hücre duvarı antijenleri
- Viral veya paraziter antijenler yangıya neden olabilir

Sepsiste Rol Alan Bakteriyel Yapılar

Bakteriyel yapı	Kaynak	Örnek
Endotoksin (LPS, lipid A)	Bütün gram negatif bakteri	E. coli sepsisi Meningokoksemi
Peptidoglikan Lipoteikoik asit	Bütün bakteriler Gram pozitif bakteri	
Ekzotoksinler	S. aureus S. pyogenes E.coli Aeromonas spp.	a- hemolizin Streptolizin - O E. coli hemolizini Aerolizin
Süperantijenler	S. aureus S. pyogenes	Toksik şok sendromu toksini-1 Enterotoksin A-F Pirojenik ekzotoksin A+C, SPE*
Enzimler	S. pyogenes Clostridium perfringens	1L-1b konvertaz Fosfolipaz C

*SPE: Streptokokal pirojenik ekzotoksin.



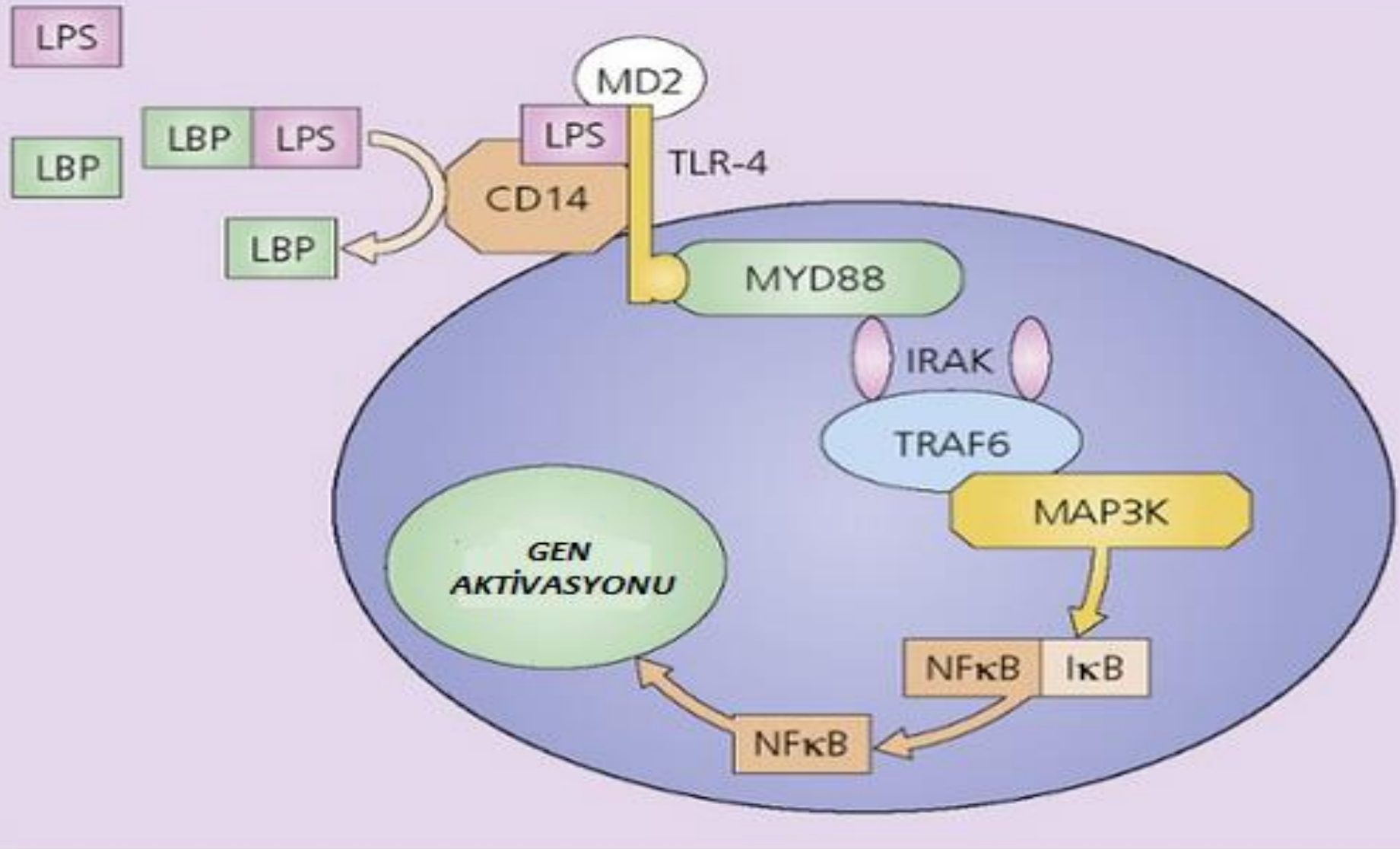
Reseptöre Bağlanma

- Antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki CD14 reseptörüne bağlanarak makrofajları uyarır
- CD14 vasıtasıyla makrofaj yüzeyinde bulunan Toll-like reseptör-4 (TLR-4) uyarılır
- Makrofajlardan
 - TNF- α
 - IL-1
 - IL-6
 - IL-8
 - Trombositleri aktive eden faktör (PAF) salınır



LPS, CD14 aracılığıyla makrofaj yüzeyinde bulunan TLR-4'ü uyarır





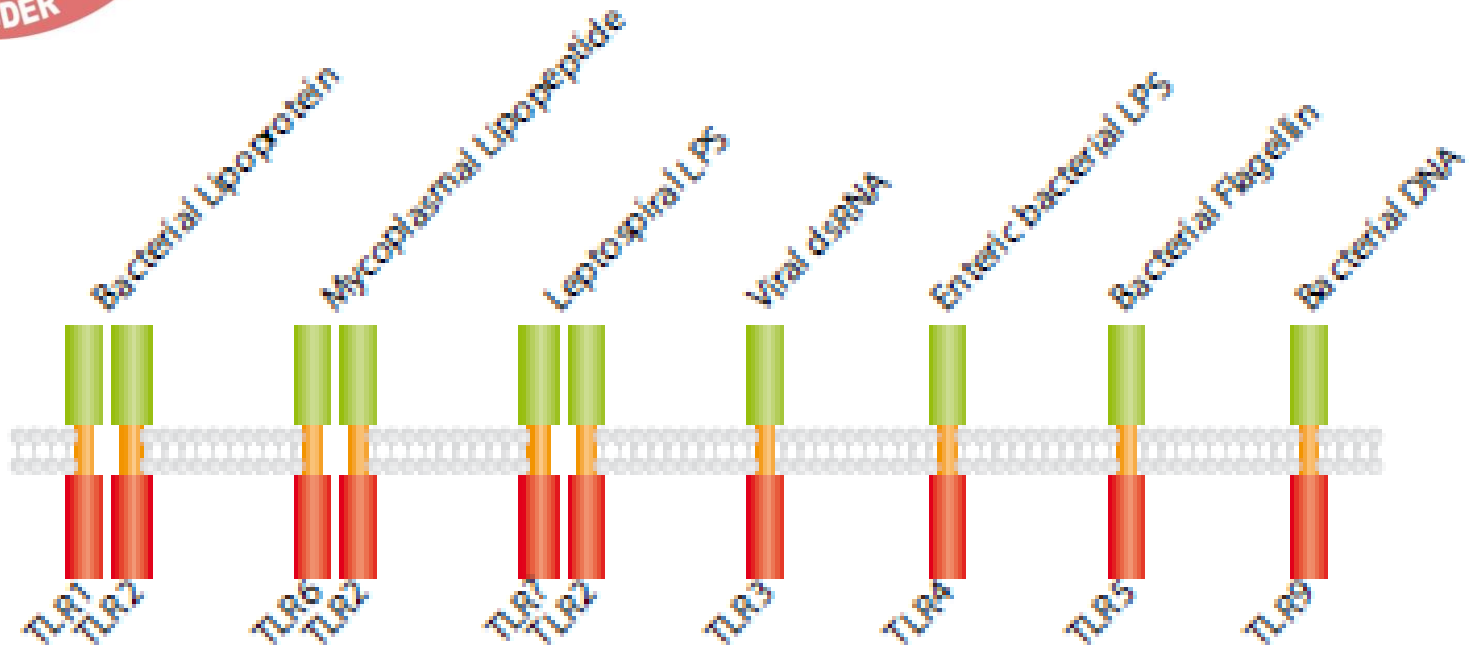
LPS'in CD14 ve TLR-4 yoluyla hücreyi aktive etmesi

Etken-Reseptör İlişkisi

Kaynak	Uyarı	Salgılanan kaynak	Reseptör
Bakteriler	<i>Lipopolisakkarid, Endotoksin, Peptidoglikan Lipoteikoik asit Triaçil lipopeptidler Porinler Flagellin CpG DNA</i>	<i>Gram negatif bakteriler Gram pozitifler Bütün bakteriler Bütün bakteriler Neisseria spp. Flajelli bakteriler Bütün bakteriler</i>	<i>TLR-4 (Toll like reseptör) TLR-2 TLR-1-2 TLR-1-2 TLR-2 TLR-5 TLR-9</i>
Mantarlar	<i>Zimosan Fosfolipomannan Mannan O bağımlı mannozil rezidüler Glukanlar</i>	<i>Sakkaromyces Candida albicans Candida albicans Candida albicans Candida albicans</i>	<i>TLR-2-6 TLR-2 TLR-4 TLR-4 TLR-2</i>
Parazitler	<i>Glikozil fosfatidil inozitol</i>	<i>P.falciparum</i>	<i>TLR-2</i>
İnsan hücreleri	<i>Isı şok proteinleri</i>	<i>Doku hasarı</i>	<i>TLR-4</i>



Toll-Like reseptör agonistleri



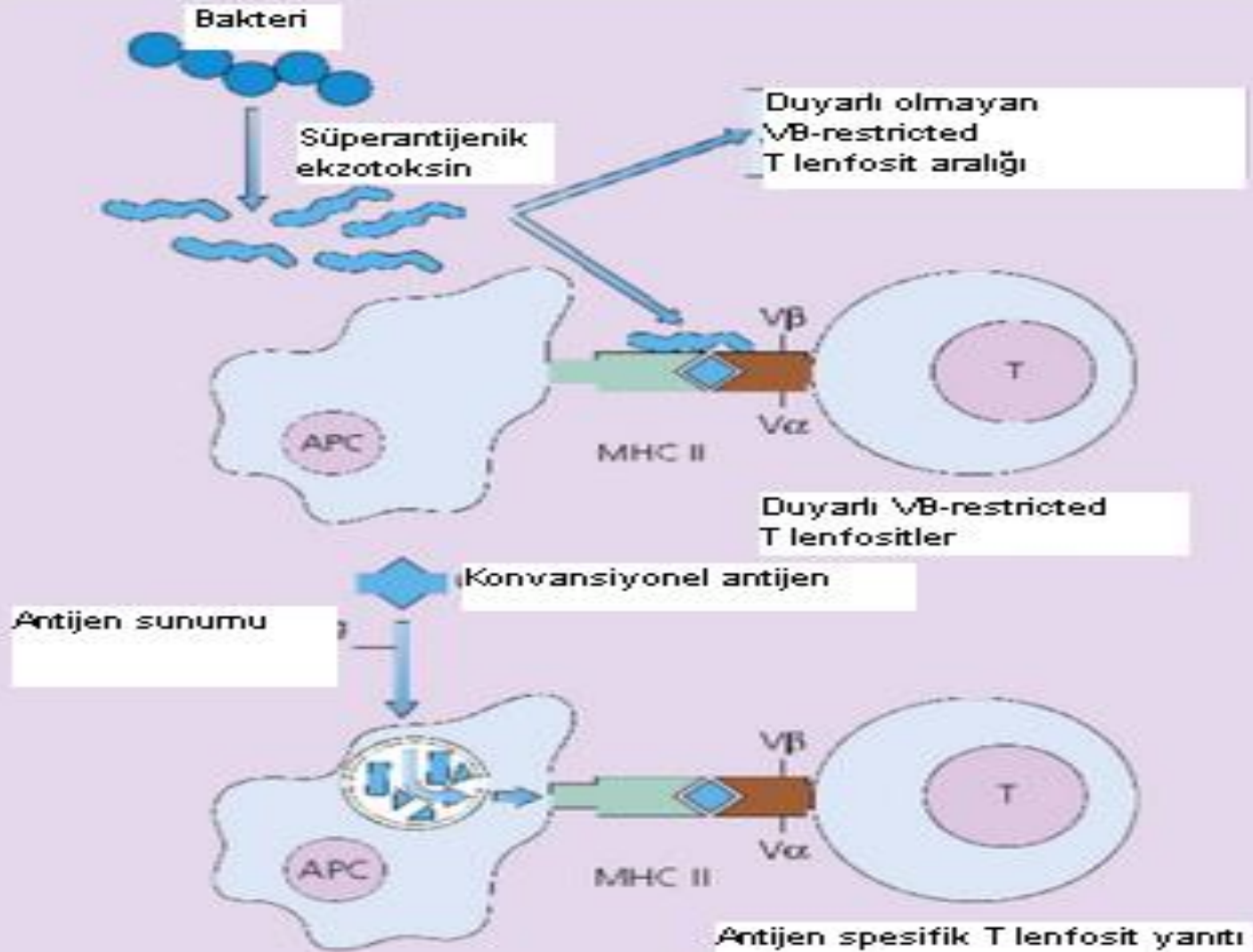
Doğal immun sistem aktivasyonu



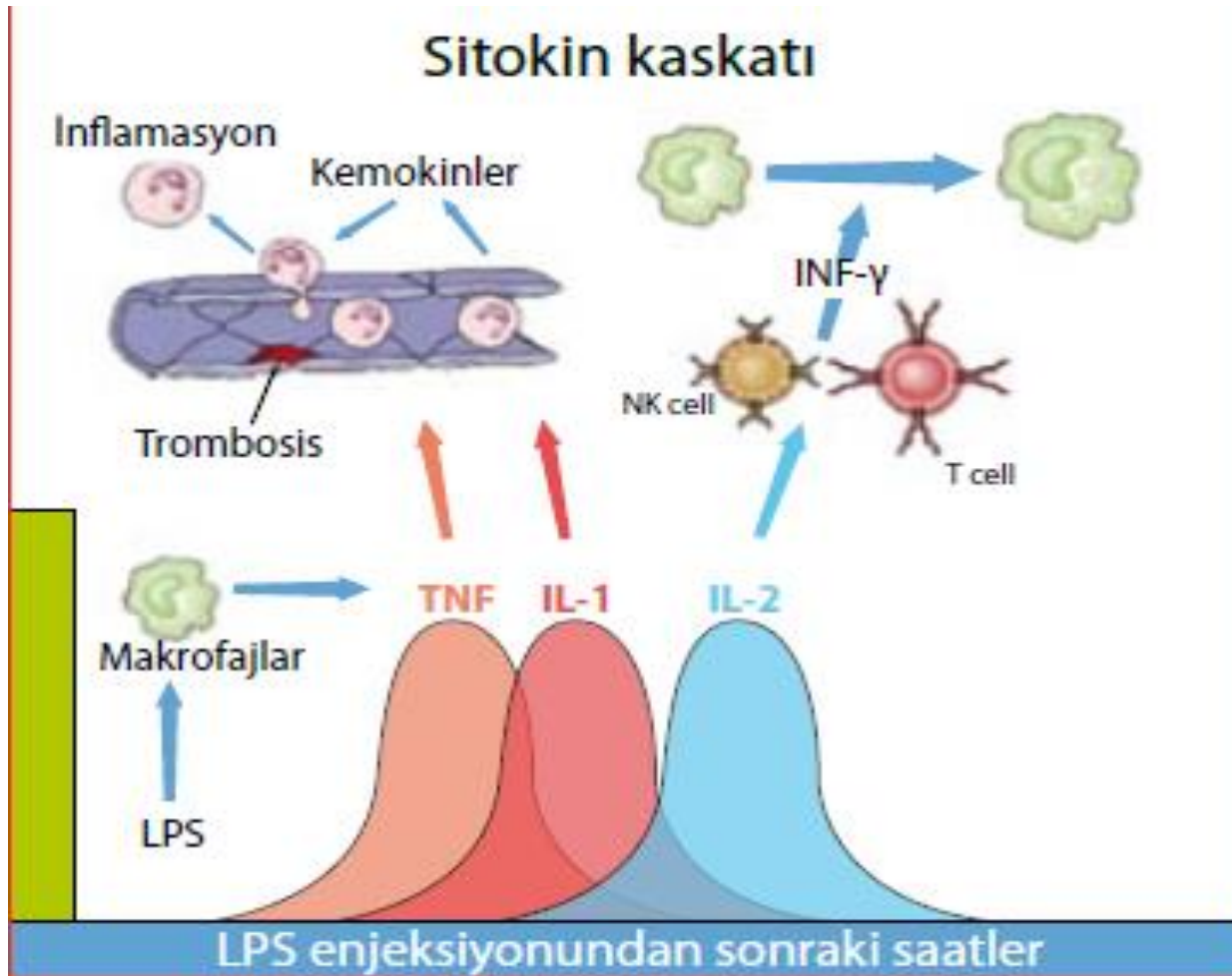
T hücre Aktivasyonu

- Sitokin
 - TNF- α
 - IL-1
 - IL-12
- Kemokin
 - IL-8
 - Makrofaj yangısal protein-1 α
 - Prostoglandinler
 - Lökotrienler ile T hücre alt gruplarının farklılaşması tetiklenir
- IL-1 ve IL-6
 - T hücrelerini aktive eder
 - İnterferon gama, IL-2, IL-4, granülosit-monosit-koloni-stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) salgılanmasını sağlarlar

Süperantijenler aracılığıyla T lenfosit aktivasyonu



İmmün Sistemin Aktivasyonu





Mediyatörlerin Etkileri

Sitokinler

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18,
IL-12, IL-15, MIF, HMGB-1



Nötrofil, lenfosit, endotel aktivasyonu, koagülasyon/kompleman sistemi aktivasyonu, adezyon molekülleri, prostaglandin, nitrik oksid sentetaz, akut faz proteinleri, ateş

Kemokinler

IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3



İnflamatuar hücrelerin mobilizasyonu ve aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu

Lipid Mediyatörler

Tromboksan A₂, PAF,
Prostaglandinler, Lökotrienler
Doku faktörü (TF)



Vasküler endotel ve ekstrinsek koagülasyon yolunun aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon

Oksijen Radikalleri

Süperoksit ve hidroksil radikaller NO



Antimikrobik etki, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon



TNF- α

- Ateş
- Lökositoz
- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Miyokart depresyonu
- Kapiller sızıntı
- Oligürik böbrek yetmezliği
- Renal kortikal nekroz
- Asidoz
- Eritropoez baskılanması
- Dissemine damar içi koagülopati (DİK)



IL-1

- Ateş
- İştahsızlık
- Nötrofili veya nötropeni
- Kapiller sızıntı
- Koloni stimüle edici faktör salınımında artış
- Hepatik akut faz proteinlerinde artış
- Hepatik P-450 oksidaz aktivitesinde azalma
- ACTH ile tiroksin seviyelerinde düşme
- Hipotansiyon
- IL-6 düzeylerinde artış



Sitokinler

- IL-6 endojen pirojendir
- IL-8 kemotaktik ve nötrofil aktive edici faktördür



Lökosit - Endotel Etkileşimi

- TNF- α
 - Lökosit yüzeyindeki adezyon moleküllerini aktive eder
 - Nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasına neden olur



Polimorfonükleer Lökosit

- Yuvarlanma (rolling)
- Adezyon
- Diapedez
- Kemotaksis yaparak hasarlı bölgeye doğru hareket eder
- Aktive olmuş nötrofillerin degranüle olur
 - Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerini zedeler

LÖKOSİT HAREKET

ROLLING

ADHEZYON

MİGRASYON

LOKOSİT

SİALYL LEWIS-X

İNTEGRİNLER

P-SELEKTİN

E-SELEKTİN

İNTEGRİN RESEPTÖRLERİ

ICAM-1

VCAM-1

CD-31

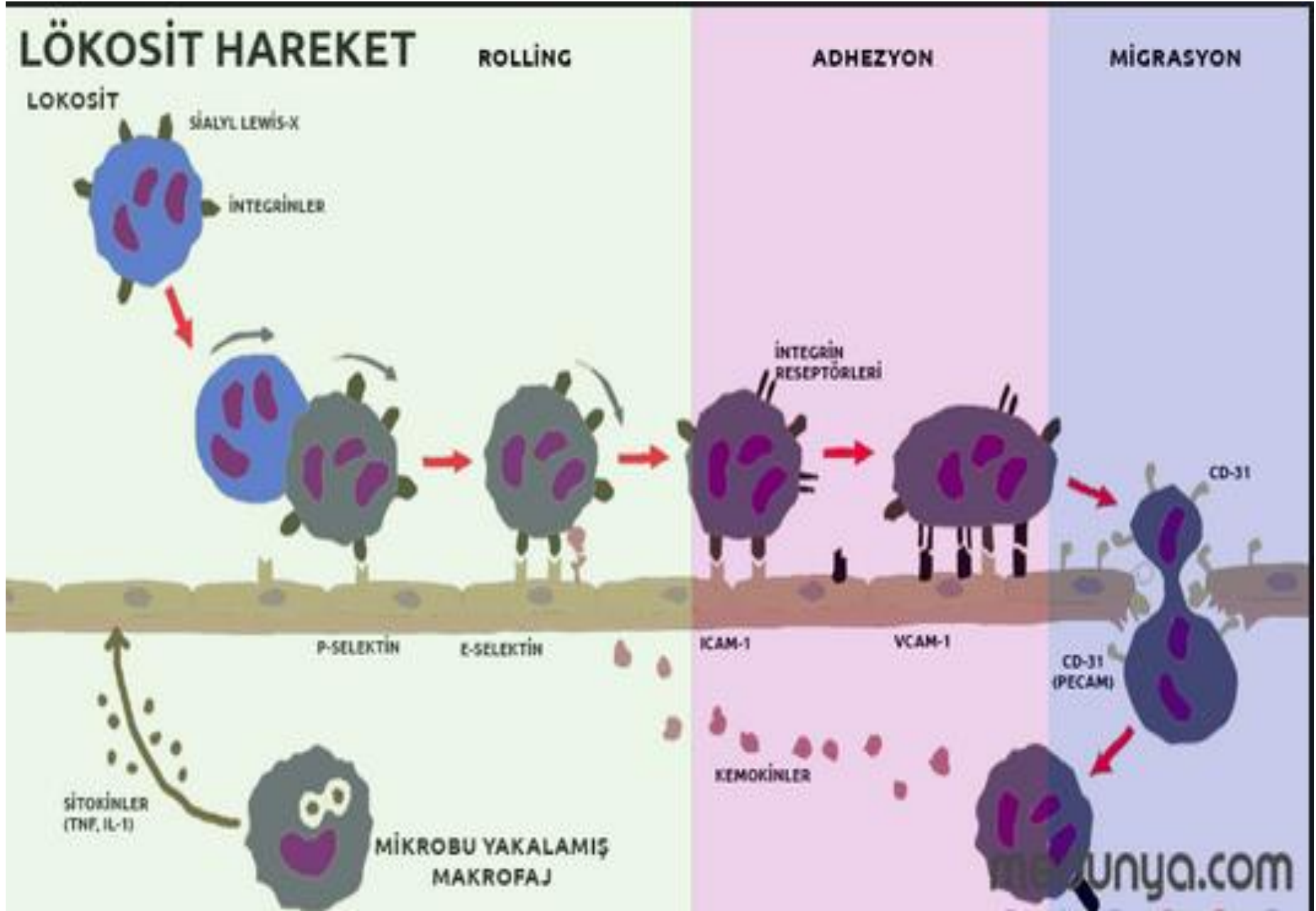
CD-31
(PECAM)

SİTOKİNLER
(TNF, IL-1)

MİKROBU YAKALAMIS
MAKROFAJ

KEMOKİNLER

mezunya.com





Endotel Hasarı

- Tromboksan
- Prostoglandin
- Lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınması ile
 - Kapiller permeabilite artar
- Endotel hasarı
 - Kapiller permeabilite artışı
 - Kanın mikrosirkülasyonda göllenmesi
 - Dolaşımdaki kan volümünün azalması
 - Şok ve organ yetersizliği ile sonuçlanır



Endotel Disfonksiyonu

- Endotel permeabilitesini artıran nedenler;
 - Endotoksin
 - TNF- α
 - IL-1
 - PAF
 - Lökotrienler
 - Tromboksan A2
 - Nitrik oksit (NO)
 - Kompleman sisteminin aktivasyonu
 - Toksik oksijen radikalleri
 - Lizozomal enzimler



Endotel Disfonksiyonu

- Salınan mediyatörler sonucu;
 - Lokal vazodilatasyon ile,
 - Sıcaklık
 - Eritem
 - Hiperemi
 - Mikrovasküler permeabilite artışı ile ödem

Van der Poll T, et al. Shock 1995; 3:1.

Pruitt JH, et al. Shock 1995; 3:235.

Barriere SL, et al. Crit Care Med 1995; 23:376.



Endotel Hasarı

Endotel permeabilite
artışı



Endotel hasarı,
ekstrasvazyon ve
mikrotrombüslerin
oluşumu



Organ perfüzyonunun
bozulması



Çoklu Organ Yetmezliği

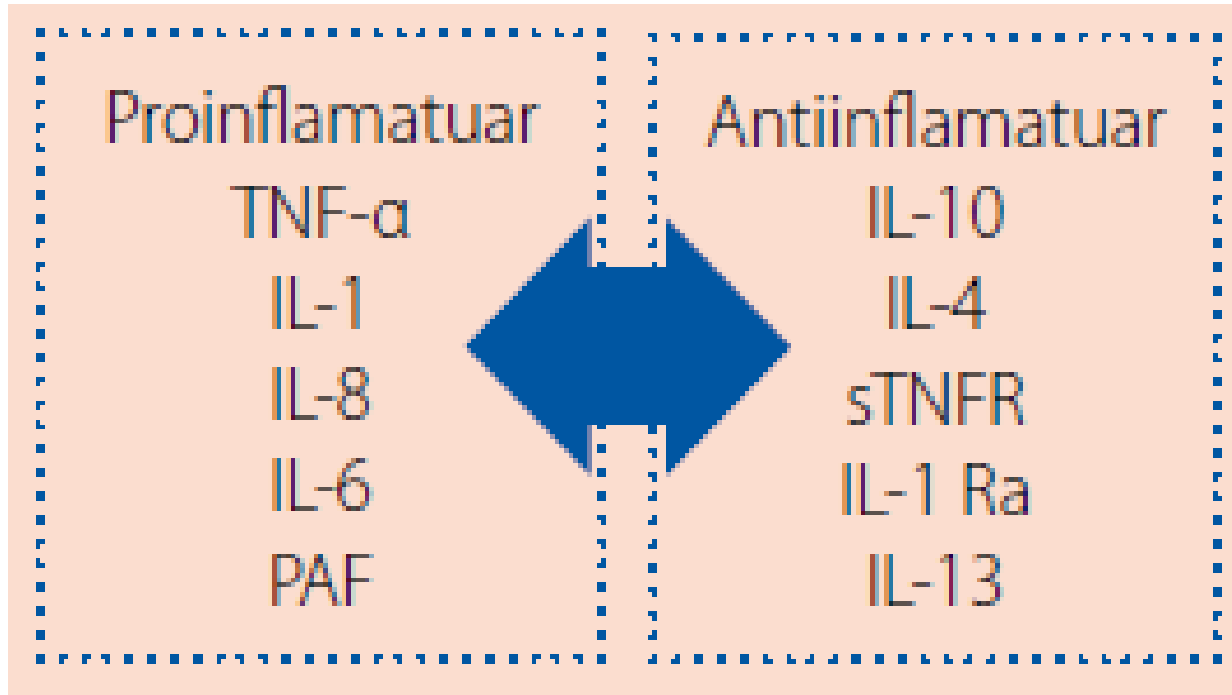


Kompleman Sistemi

- Kompleman sistemi aktivasyonu
 - C3a ve C5a salgılanır
 - Bazofil ve mast hücrelerini uyarır
 - Histamin salınır
 - Hipotansiyon gelişir
 - C5a
 - Nötrofillerin aktivasyonunu ve endotel hücrelere yapışmasını sağlar
- Endotel hücresi tarafından salgılanan nitrik oksit (NO)
 - Sepsisteki yaygın vazodilatasyondan sorumludur

Yangısal Yanıt

- Sepsiste ortaya çıkan aşırı yangısal yanıt, çeşitli mediatör ve sitokinlerle dengelenmeye çalışılır





Proinflamatuvar ve Antiinflamatuvar Mediyatörler

Konak hücre	Proinflamatuvar mediyatörler	Düzenleyici mediyatörler	Anti-inflamatuvar mediyatörler
Monosit/makrofaj	TNF-a, IL-1, IL-8, IFN-g, doku faktörü, prostonoidler, lökotrienler, PAF, NO	IL-6 IL-12	IL-1Ra sTNFr TGF-b
Nötrofiller	integrin ekspresyonu, süperoksit, TNF-a IL-1		BPI, defensinler, asikloksiasilhidrolaz
Lenfositler	IFN-g, TNF-a	IL-12	IL-4, IL-10, sIL-2r
Endotel hücresi	selektin, VCAM, ICAM, NO, doku faktörü		
Trombositler	serotonin, prostonoidler	PDGF	
Plazma komponentleri	koagulasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin	CRP, LBP	

BPI, bakteriyel/permeabilite arttıran protein; CRP, C-reaktif protein; ICAM, hücre içi adezyon molekülü; IFN-g, interferon g; IL-1Ra, interlökin-1 reseptör antagonisti; LBP, lipopolisakkarid bağlayan protein; NO, nitrik oksit, PAF, trombosit aktive eden faktör; PDGF, trombositlerden açığa çıkan büyüme faktörü; sIL-2r, solubl IL-2 reseptör; sTNFr, solubl TNF reseptör; TGF-b, transforming büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü; VCAM, damar hücre adezyon molekülü.



Enflamatuvar Yanıt

- T-helper 1 (Th-1) hücreleri
 - TNF- α
 - IL-1
- T-helper 2 (Th-2) hücreleri
 - IL-4
 - IL-10



Enflamatuvar Yanıt

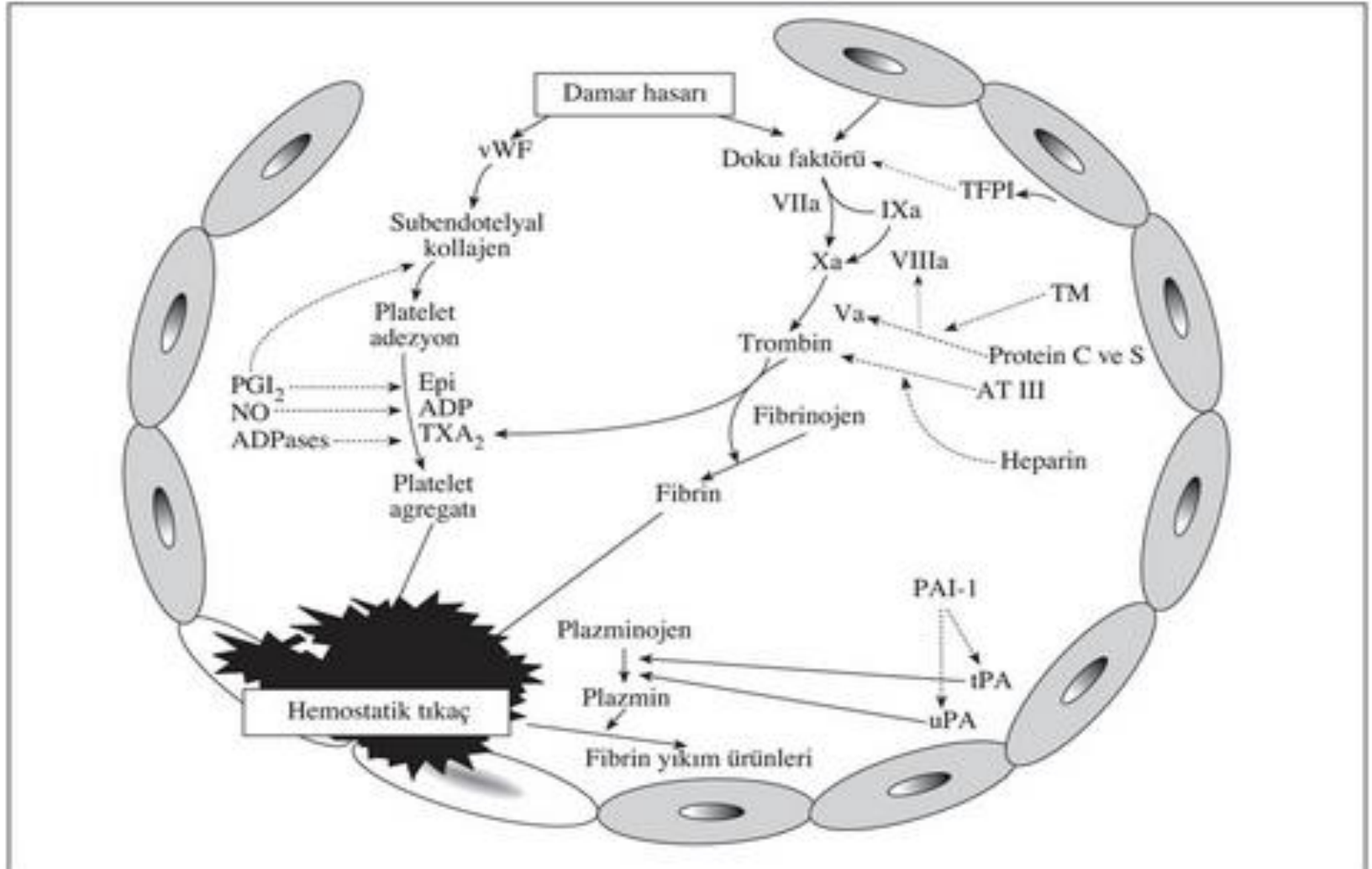
- Sepsiste bağışıklık sistemi baskılanır
 - Nedeni lenfosit apopitozudur
 - B ve CD4 T lenfosit subgrupları azalır
 - T-hücre yanıtında azalma ve anerji gelişir



İmmünsüpresyon nedenleri

- Proinflamatuvar yanıttan (Th-1), antiinflamatuvar yanıtı (Th-2) kayma
- Anergji
- Apopitoz
 - CD4-T hücre kaybı
 - B hücre kaybı
 - Dendritik hücre kaybı
- Makrofajlarda MHC klas-2 (Th) ekspresyonunun azalması
- Apoptotik hücrelerin immünsupresif etkisi

Koagülasyon Fizyolojisi





Koagülasyon Kaskadı

- Mononükleer ve endotel hücrelerindeki
 - Doku faktörü
 - LPS
 - Mikrobiyolojik ürünler tarafından aktive edilir
- Doku faktörü, daha sonra bir dizi proteolitik kaskadı aktive eder
 - Protrombin, trombine dönüşür
- Trombin aracılığıyla fibrinojenden fibrin oluşur



Koagülasyon Kaskadının Bozulması

- Eş zamanlı olarak fibrinolitik mekanizmalar da bozulur
- Bunun en önemli nedeni plazminojen-aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1)'in artmasıdır
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 plazminojenden plazmin oluşumunu önler
- Kontrolsüz koagülasyon aktivasyonu meydana gelir



Koagülasyon Kaskadının Bozulması

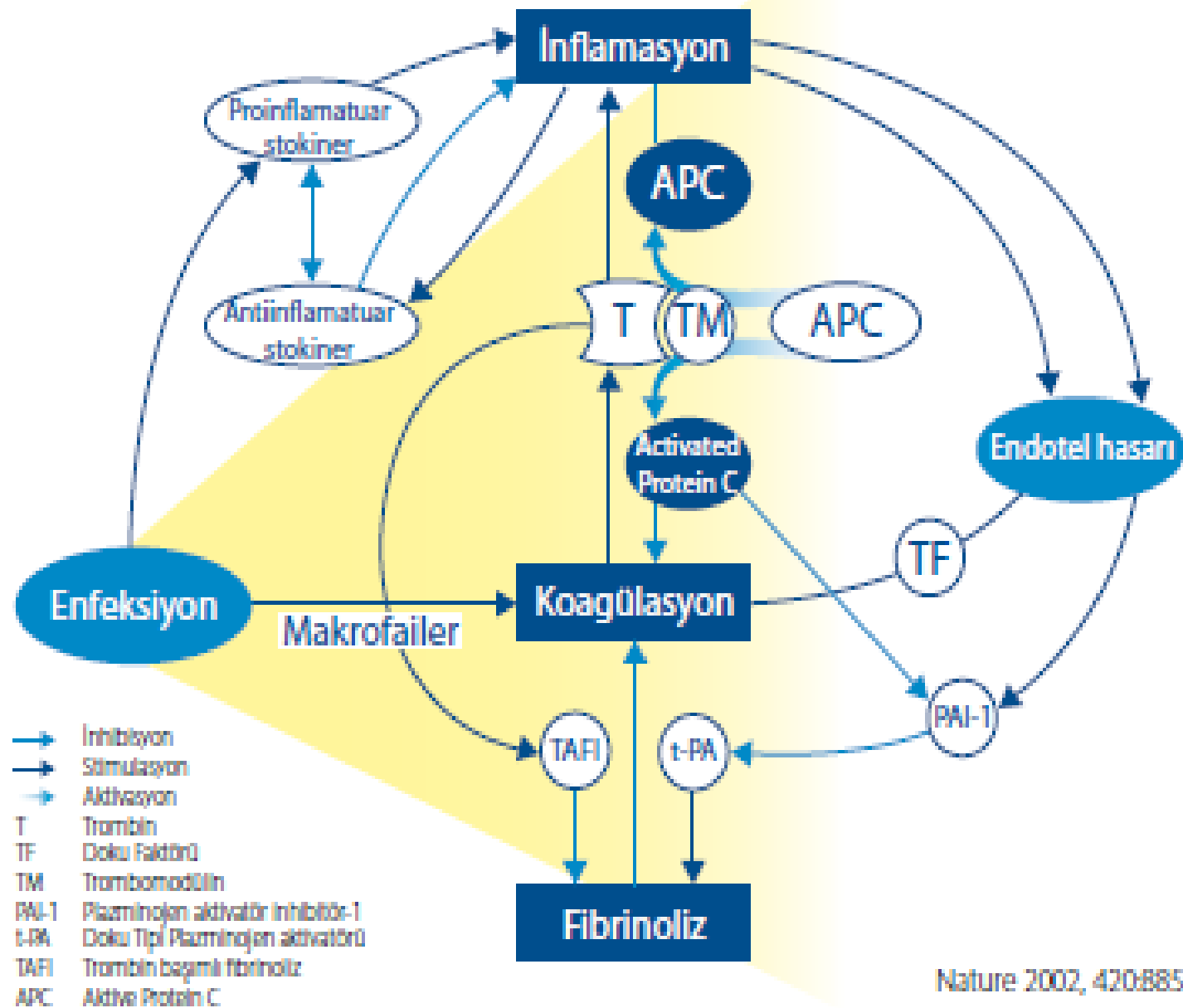
- Fibrin yapımında artış ve yıkımında azalma olur
- Kontrol edilemeyen koagülasyon aktivasyonu
- Tromboz
- Trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi
- Yaygın intravasküler koagülasyon (DIK) tablosu oluşur
- Küçük kan damarlarında fibrin tıkaçlar oluşur
- Doku perfüzyonu bozulur
- Organ yetersizliği gelişir



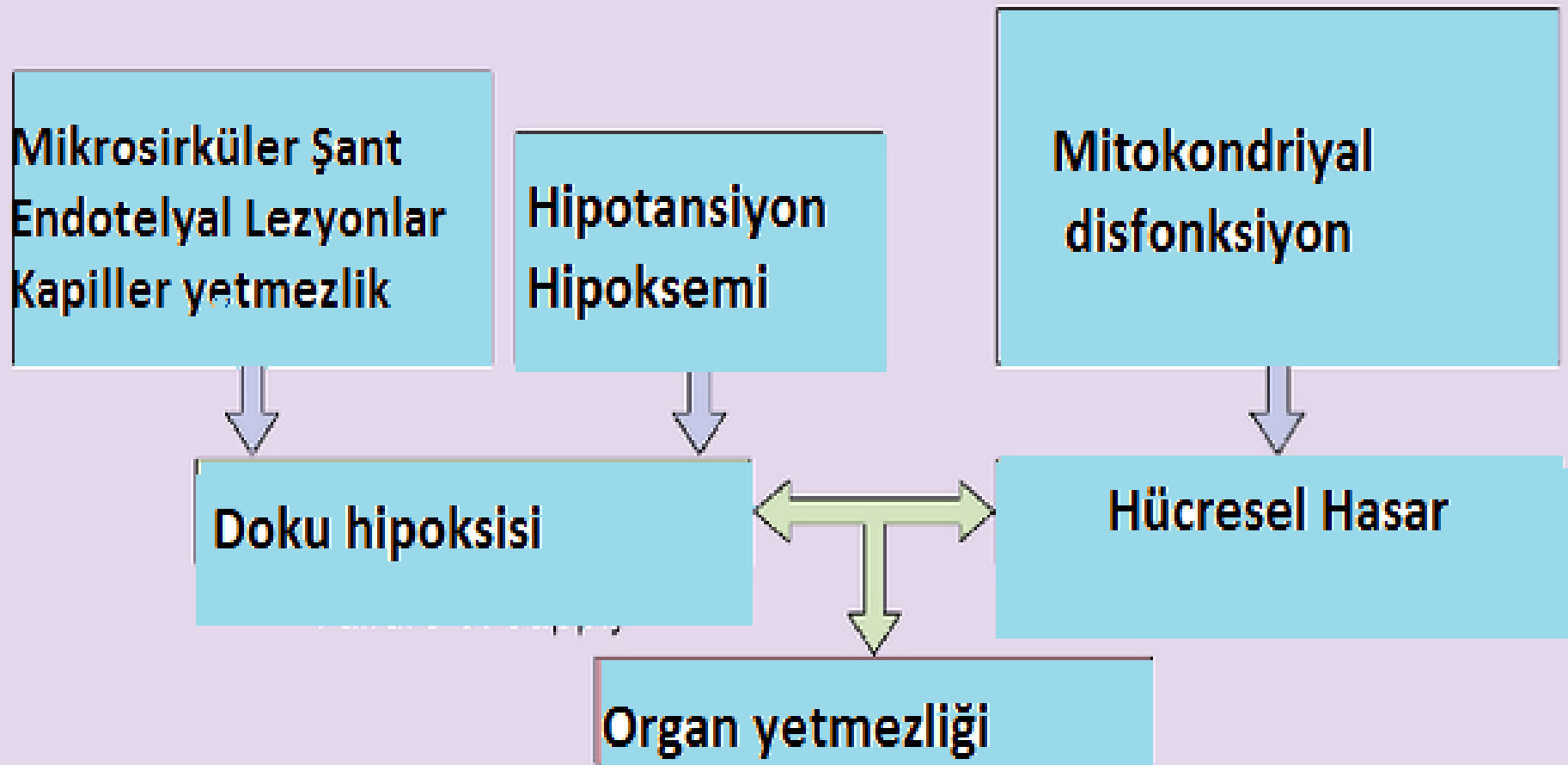
Aktive Protein C (APC)

- Antikoagülandır
- Trombomodulin ile trombinin ortak bir kompleks oluşturması sonucu aktive olur
- Koagülasyon kaskadını bloke eder
- Septik hastalarda APC düzeyleri düşüktür
- APC replasmanı sepsis tedavisinde etkili bulunmuştur

Aktive Protein C (APC)



Sepsiste Organ Hasarı





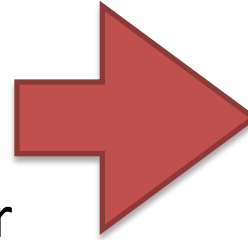
Çoklu Organ Yetersizliği Gelişimi

- Organ yetersizliğinin sayısı ile mortalite arasında yakın bir ilişki vardır
- Çoklu organ yetersizliği gelişen hastalarda mortalite %90'ın üzerindedir



Çoklu Organ Yetersizliği

- Fibrin birikimine bağlı olarak mikrovasküler oklüzyon
- Doku eksüdasının birikimi ile oksijenizasyonun bozulması
- Trombosit aktive edici faktör
- Histaminler
- Prostanoidler gibi vazoaktif ajanlar



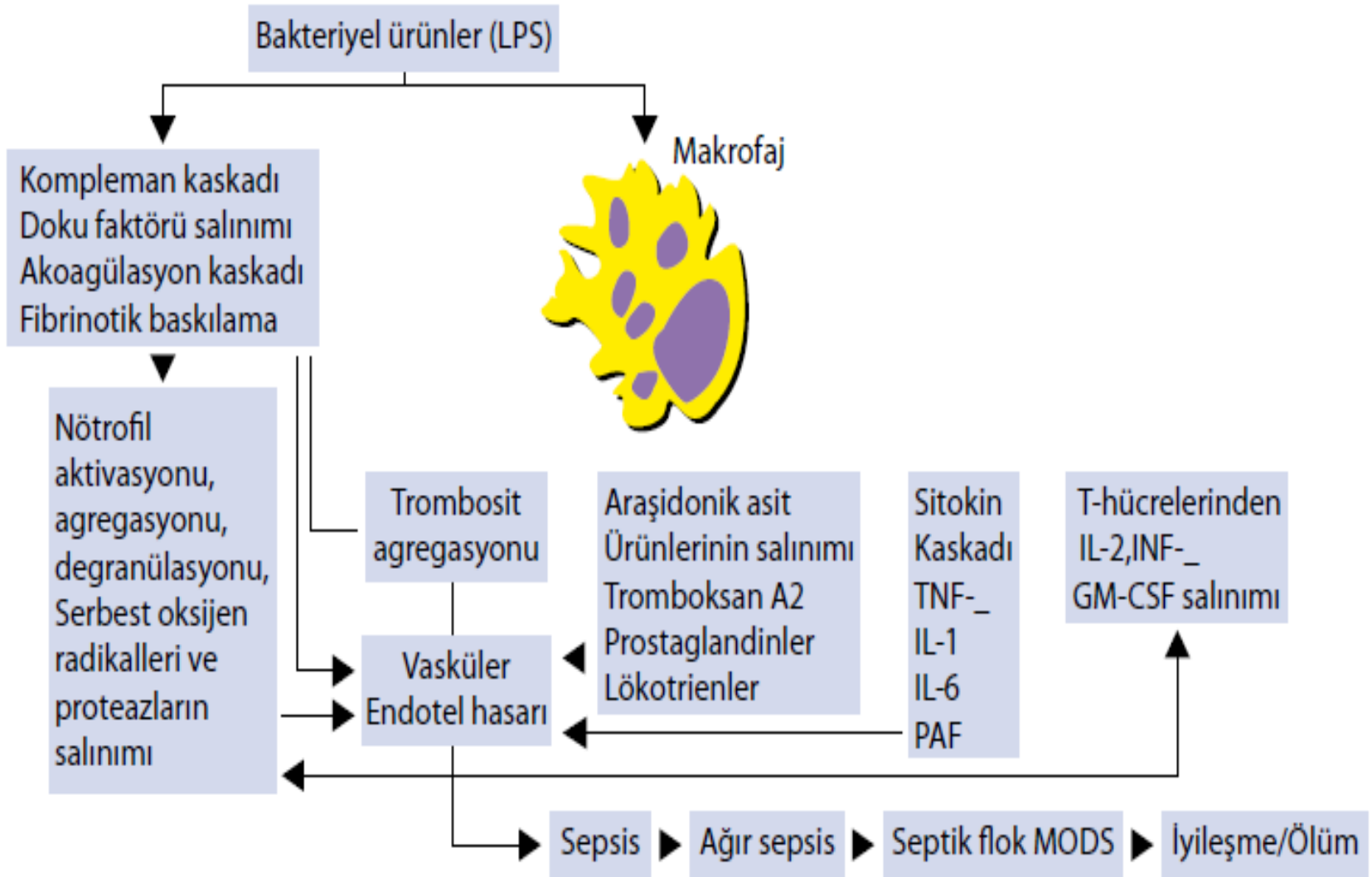
Mikrovasküler
homeostazi bozar



Çoklu Organ Yetersizliğinin Patogenezi

- Lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri ile doku hasarı oluşması
- Nitrik oksit salınımı ile vasküler instabilite ve miyokard depresyonu
- Mitokondri disfonksiyonu ve hipoksi

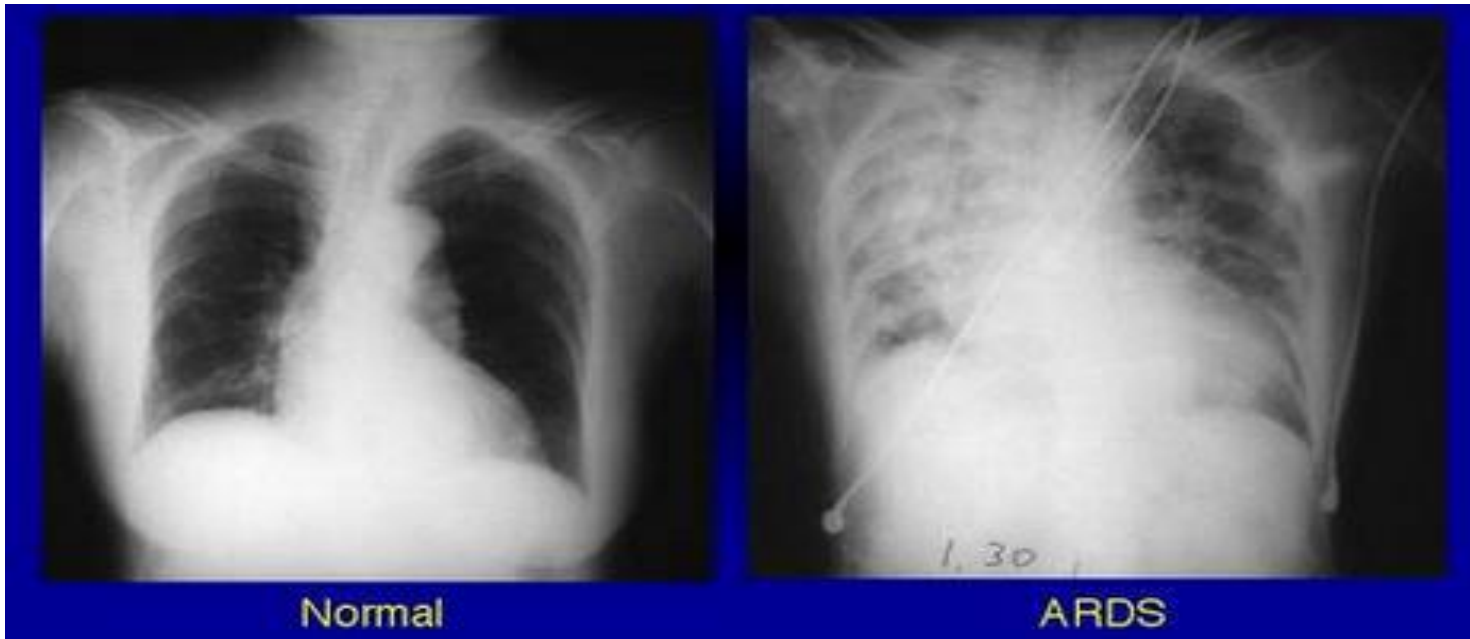
Sepsiste Kaskat Sistemi





Pulmoner Organ Hasarı

- Sepsise bağlı akut akciğer hasarı ve bu durumla ilişkili ciddi hipoksemi gelişmesidir ($PaO_2/FiO_2 < 300$)





Böbrek Hasarı

- Oligüri
 - Ortalama idrar miktarının yeterli sıvı desteğine rağmen
 - 1 saatte <0.5 mL/kg/saat
 - 3 saatte <30 mL veya
 - <700 mL/24saat olması
- Sepsise bağlı olarak renal replasman (hemodiyaliz gibi) tedavisine gerek duyulmasıdır



Hematolojik Sistem Hasarı

- Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)
- Son üç gün içinde trombosit sayısında %50 azalma olması
- Açıklanamayan koagülopati olması





Metabolik Asidoz

- Aşağıdakilerden bir veya ikisinin olması;
 - $\text{pH} \leq 7.30$ ya da baz açığının $\geq 5 \text{ mEq/L}$
 - Plazma laktat düzeyinin normal üst sınır değerinin >1.5 katı olması

Parametre	Normal değer aralığı
pH	7.35-7.45
PaCO_2	35-45 mmHg
PaO_2	80-100 mmHg
SaO_2	%95-97
HCO_3^- (standart, aktüel)	22-26 mmol/L
BE	$\pm 2 \text{ mmol/L}$

PaCO_2 : Kısmi karbondioksit basıncı; PaO_2 : Kısmi oksijen basıncı; HCO_3^- : Bikarbonat; BE: Baz açığı; SaO_2 : Oksijen satürasyonu.



Diğer Organ Hasarları

- **Nörolojik**
 - Glasgow koma skorunun <13
 - Ansefalopati bulgularının olması
- **Hepatik**
 - Karaciğer enzimlerinin normalin iki katından fazla artması
 - Serum bilirubin değerlerinin belirgin düzeyde artması (total bilirubin >2 mg/dL) veya sarılık gelişmesi



Aklımızda Kalanlar

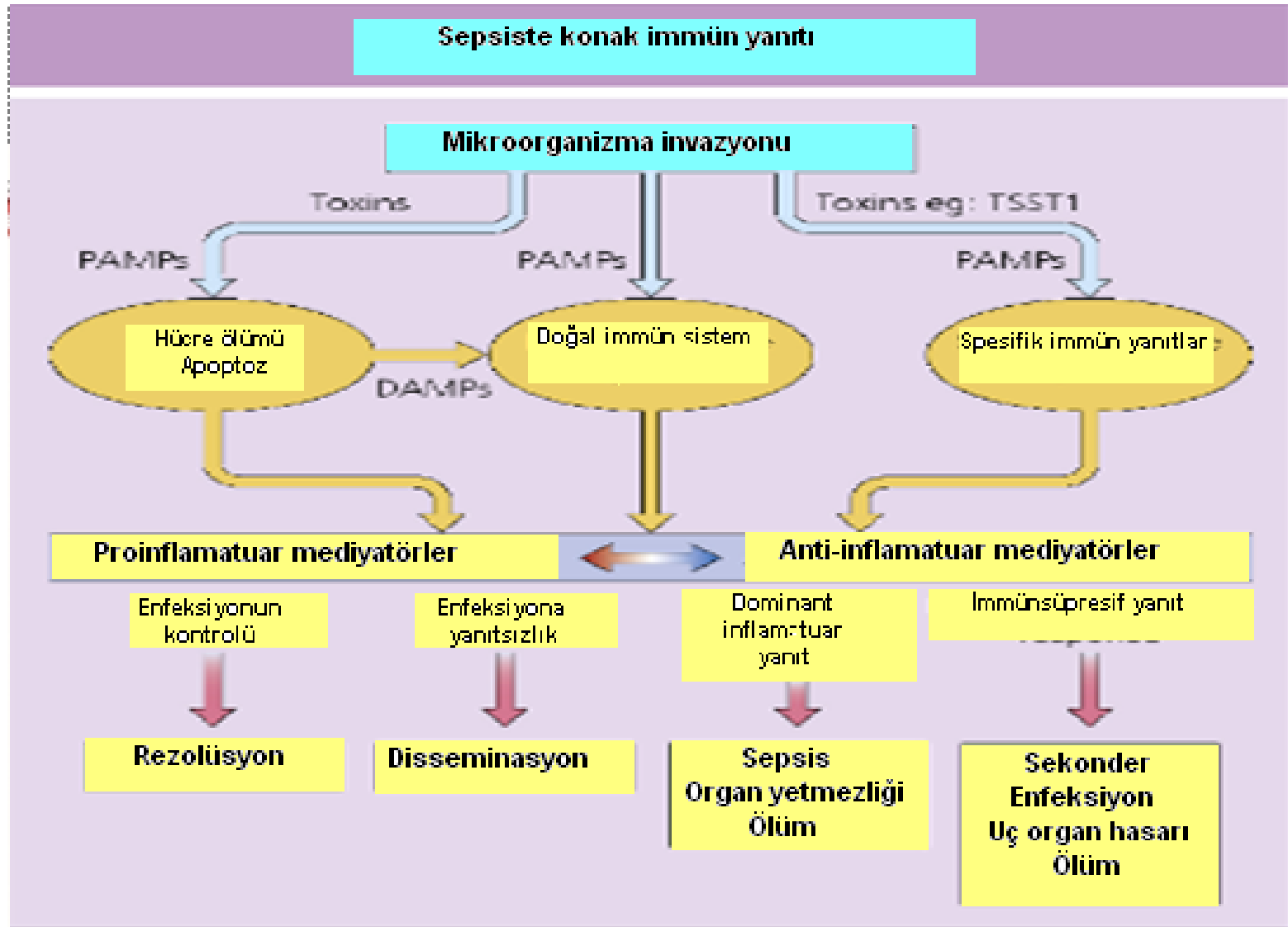
- Sepsis yüksek mortalite, morbidite ve tedavi maliyetleri ile seyrederek
- Sistemik enflamasyon, koagülasyon ve bozulmuş fibrinolizis ağır sepsis hastalarında görülen bozulmuş homeostazisin ana bileşenleridir
- Sepsis patofizyolojisi konusunda bilgilerin artmasıyla birlikte gelecekte yeni tedavi ajanları geliştirme şansı artacaktır



Sepsiste Yeni Tedaviler

- Aktive Protein C
- Antitrombin
- Rekombinant soluble trombomodulin
- Timozin α 1

Sepsis





www.buhasder.org.tr

Adres: **Gürler Caddesi, Orkide sokak No:9
Narlıdere – İZMİR**

E-Posta: **buhasder@buhasder.org.tr
buhasder@gmail.com**



www.buhasder.org.tr

- **Bulaşıcı Hastalıkları Önleme Derneği**
 - **(BUHASDER)**

Toplumun bulaşıcı hastalıklardan korunması için eğitici, önleyici, koruyucu ve tedavi edici çalışmalar yapmak amacı ile kurulmuştur. Bulaşıcı hastalığa yakalanmış veya risk oluşturan kişilere ve gruplara tıbbi bakım, sosyal ve psikolojik destek sağlanması, yardımlarda bulunulması amaçları arasındadır.



“Korumak tedavi etmekten her zaman daha iyidir. Zira kişileri hasta olma eziyeti ve külfetinden uzak tutar.”

Thomas Adams, 1629

BUHASDER 6. Tepecik Enfeksiyon Günleri

4-8 Kasım 2015

Hilton Dalaman Otel







TEŞEKKÜRLER....