

KLİMİK 2015

XVII. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

 **KLİMİK**
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

25-29 Mart 2015

Maritim Pine Beach Hotel, Antalya

Sepsis Patogenezi

Dr. Özlem Acicbe

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Yoğun Bakım Ünitesi

Sepsis

**Sepsis, enfeksiyona karşı konağın verdiği,
ağır sepsis (dokümente ya da şüpheli enfeksiyona
sekonder akut organ disfonksiyonu)**

ve

**septik şoka (sıvı resüsitasyonu ile geri döndürülmeyen
ağır sepsis artı hipotansiyon durumu)**

yol açan zararlı bir yanıttır.

Tanı kriterleri

Belgelenmiş ya da şüpheli enfeksiyon ve aşağıdakilerden bazıları:

- ***Genel değişkenler:***
 - **Ateş (>38.3°C)**
 - **Hipotermi (<36°C)**
 - **Kalp atış hızı > 90/dk**
 - **Takipne**
 - **Bilinç durumunda değişiklik**
 - **Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi**
 - **Diyabet yokluğunda hiperglisemi (glukoz >140 mg/dl)**

Tanı kriterleri

- *Inflamatuvar değişkenler*
- Lökositoz (BK>12000/mm³)
- Lökopeni (BK<4000/mm³)
- Normal BK ve immatür formların %10'dan fazla olması
- Normal değer in 2 SS üzerinde CRP
- Normal değer in 2 SS üzerinde prokalsitonin

Hemodinamik değişiklikler

- Arteriyel hipotansiyon (SKB<90 mmHg veya OAB< 70 mmHg veya SKB >40 mmHg azalma)

Tanı kriterleri

Organ disfonksiyonu değişkenleri

- Ateryel hipoksemi
- Akut oligüri
- Kreatinin artışı
- Koagülasyon anormallikleri
- İleus
- Trombositopeni
- Bilirubin artışı

Doku perfüzyonu değişiklikleri

- Hiperlaktatemi
- Azalmış kapiller yeniden dolum veya deride beneklenme

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6

Ağır sepsis

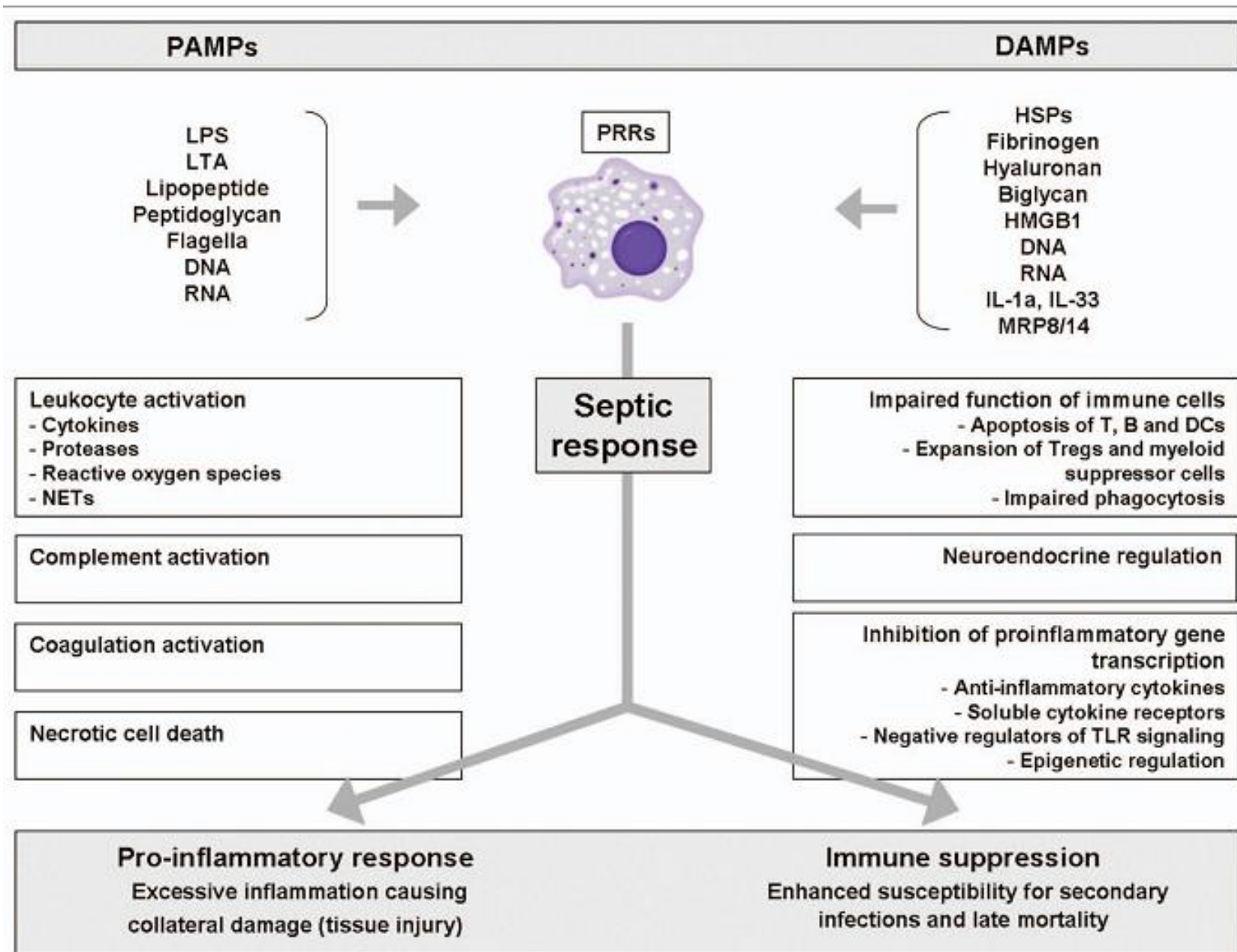
- Sepsis kaynaklı hipotansiyon
- Laboratuvar olarak normal değerlerin üstündeki laktat
- Uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen 2 saatten daha fazla bir süre için < 0.5 mL/kg/saatlik idrar çıkışı
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni yokluğunda $PaO_2/FiO_2 < 250$ ile akut akciğer hasarı
- Enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni varlığında $PaO_2/FiO_2 < 200$ ile akut akciğer hasarı
- Kreatinin düzeyi > 2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)
- Billirübin düzeyi > 2 mg/dL (34.2 μ mol/L)

Sepsiste doğal bağışık yanıt

- Enfeksiyon etkeni ile karşılaşan konağın immün sistem hücreleri patojeni tanır ve bağlanır.
- İmmün sistem hücrelerinin yüzeyinde yer alan «Patern tanıyıcı reseptörler» (pattern recognition receptors, PRR), patojenler üzerinde yer alan «patojenle ilişkili moleküler patern» (pathogen associated molecular patterns, PAMP) ile bağlanarak immün yanıtı başlatır.

PAMP/DAMP

- **Pathogen associated molecular pattern, PAMP**
 - Lipopolisakkarid
 - Peptidoglikan
 - Lipopeptid
 - Lipoteikoik asid
 - flagellin
- **Danger associated molecular pattern, DAMP (alarmin)**
 - Isı şok proteinleri (HSP)
 - Fibrinojen
 - S100 proteinleri
 - Hyaluronik asit
 - High mobility group box-1 protein (HMGB-1)

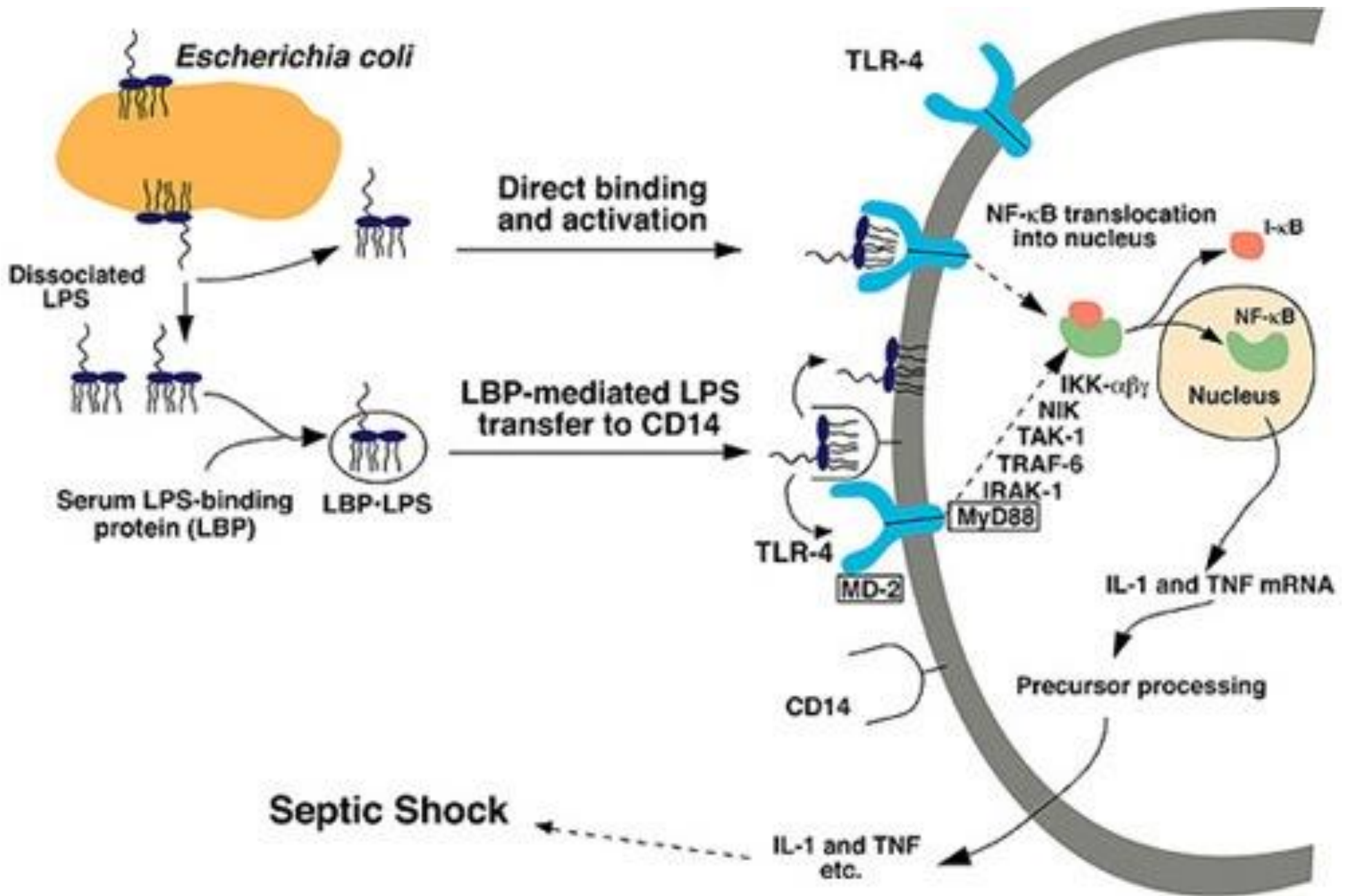


Patern tanıyıcı reseptörler (pattern recognition receptors, PRR)

- Toll like reseptörler (TLR)
- NOD-like reseptörler (nucleotide oligomerization domain like receptors) (NLR)
- C type lektin reseptörleri (CLR)
- RIG-1 like helikazlar (Retinoic acid inducible gene-1 like) (RLR)
- Absence in melanoma 2 like reseptörü (AIM-2)
- Bu reseptörler, immün sistem hücrelerinde, endotel ve epitel hücrelerinde yaygın olarak bulunur.
- TLR genelde hücre membranında, diğerleri sitozolde yer alır.
- Sitoplazmada yer alan NF- κ B'yi aktive ederek çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit üretimine yol açar.

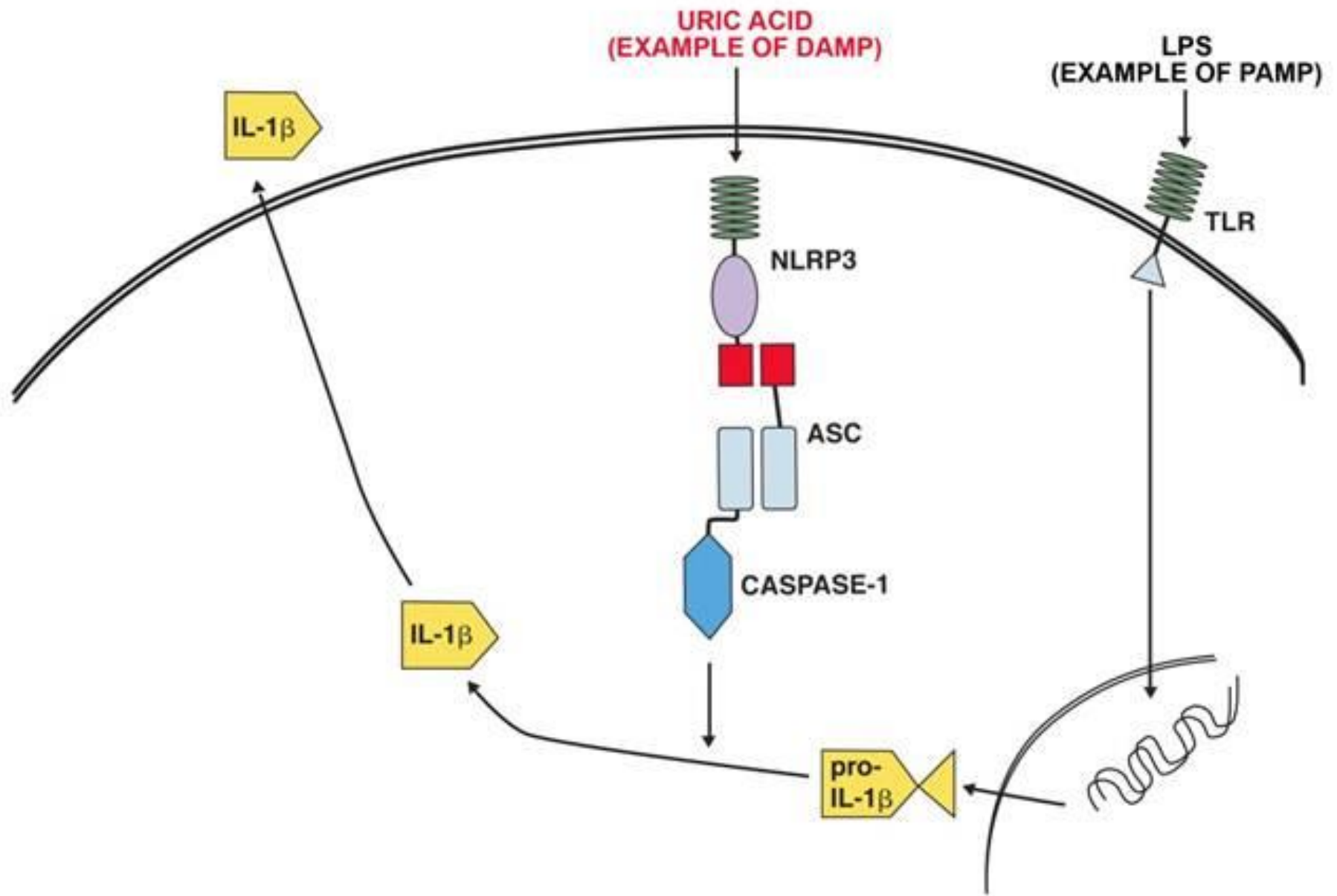
Toll-like reseptörler

- Bakteri, virüs, mantar ve parazitlere ait yapıları tanıyarak doğal immün yanıtı başlatır.
- Sepsis patogeneğinde önemli rol oynar.
- TLR kodlayan gen polimorfizmi → bakteriyel enfeksiyonlara eğilim
- Kontrolsüz TLR stimülasyonu → sepsiste inflamasyon ve doku hasarı
- Bilinen 11 TLR
- 1,2,4,5,6 hücre yüzeyinde
- 3,7,8,9 hücre içinde
- TLR-4 → LPS
- TLR-2 → peptidoglikan, lipoteikoik asid
- TLR-5 → flagellin



İnflamazomlar

- İnflamazomlar, enfeksiyon ve doku hasarına karşı geliştirilen konak yanıtında anahtar rol oynamaktadır.
- Kaspaz-1 enzimini aktive ederek inaktif IL-1 β 'yı parçalayarak biyolojik aktif formuna dönüştüren bir makromolekül kompleksi olarak tanımlanabilir.
- Şimdiye kadar tanımlanan dört inflamazom NLRP1, NLRP3, NLRC4 ve AIM2'dir.
- Receptör protein, adaptör molekül, efektör molekül pro-caspase-1'den oluşur.
- Endojen tehlike sinyalleri (çift zincirli DNA, ürik asit kristalleri) veya eksojen patojenlerden kaynaklanan moleküller (bakteriyel peptidoglikanlar, viral RNA) inflamazomları aktive edebilir.
- İflamazom aktivasyonunun boyutu ve süresi, organ hasarı oluşumunda belirleyicidir.
- Caspase-1 aktivasyonu yüksek olan sepsis ve akciğer hasarı olan hastalarda morbidite ve mortalite yüksek bulunmuştur.

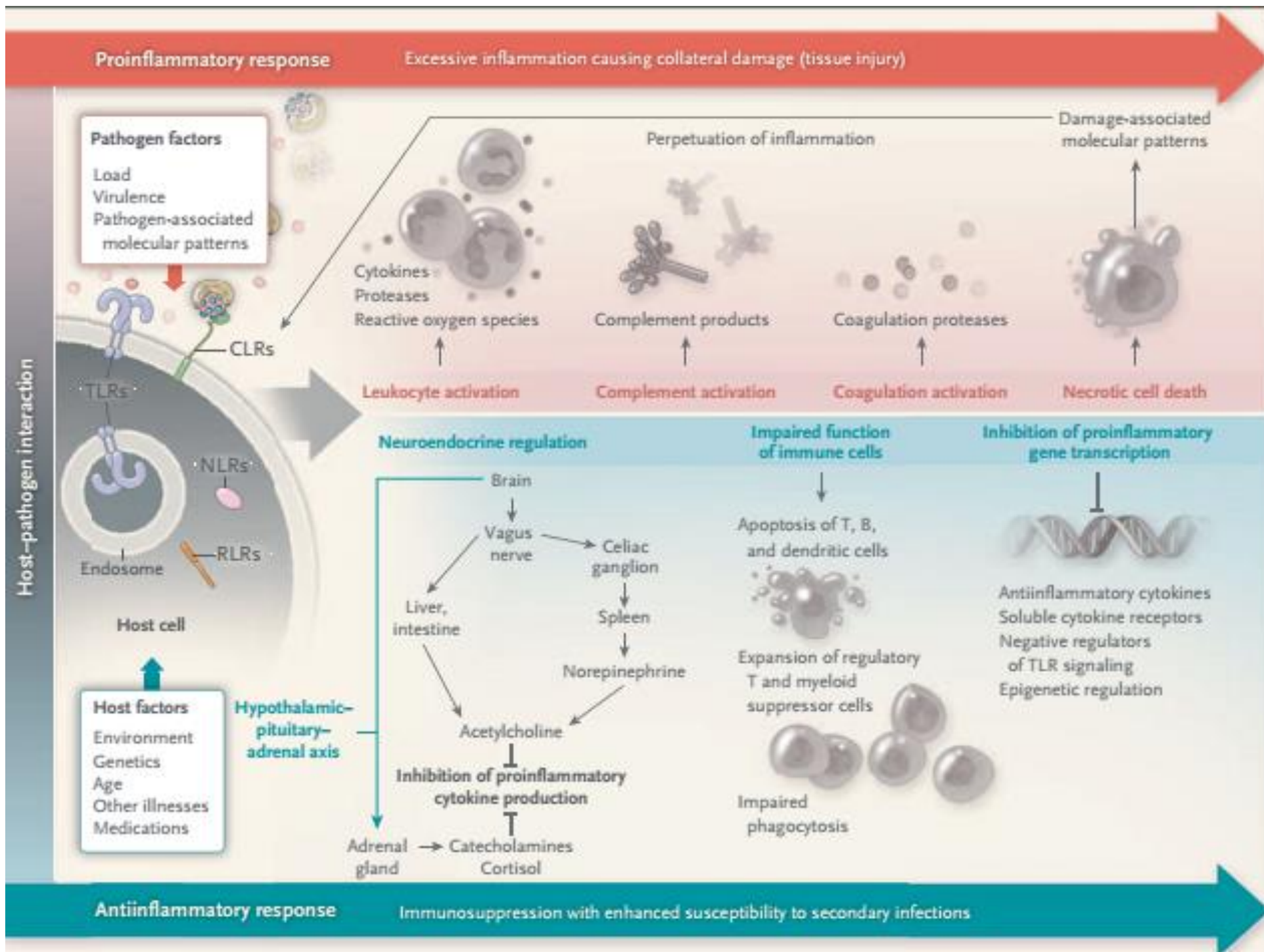


Proinflamatuar Sitokinlerin etkileri

- Ateş
- Hipotansiyon
- Akut faz yanıtı
- IL-6 ve IL-8 üretimi
- Koagülasyon sisteminin aktivasyonu
- Fibrinolitik sistemin aktivasyonu
- Lökositoz
- Nötrofil degranülasyonu
- Endotel permeabilite artışı
- Stres hormon yanıtı
- Glukoneogenez artışı
- Lipoliz artışı

Antiinflamatuvar yanıt

- **IL-1 Ra**
- **Solubl TNF reseptörleri**
- **Epinefrin**
- **Kortizol**
- **Alfa melanosit stimülan hormon**
- **ACTH**
- **IL-4, IL-6, IL-10, IL-13**



Lokal konak yanıtı, sistemik hale geldiğinde yıkıcı sonuçlara yol açabilir:

Lokal konak savunması

- Lokal vazodilatasyon → nötrofil göçü
- Koagülasyon aktivasyonu → enfeksiyonun hematojen yayılımının engellenmesi
- Enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılması
- Sınırlı lokal doku hasarı

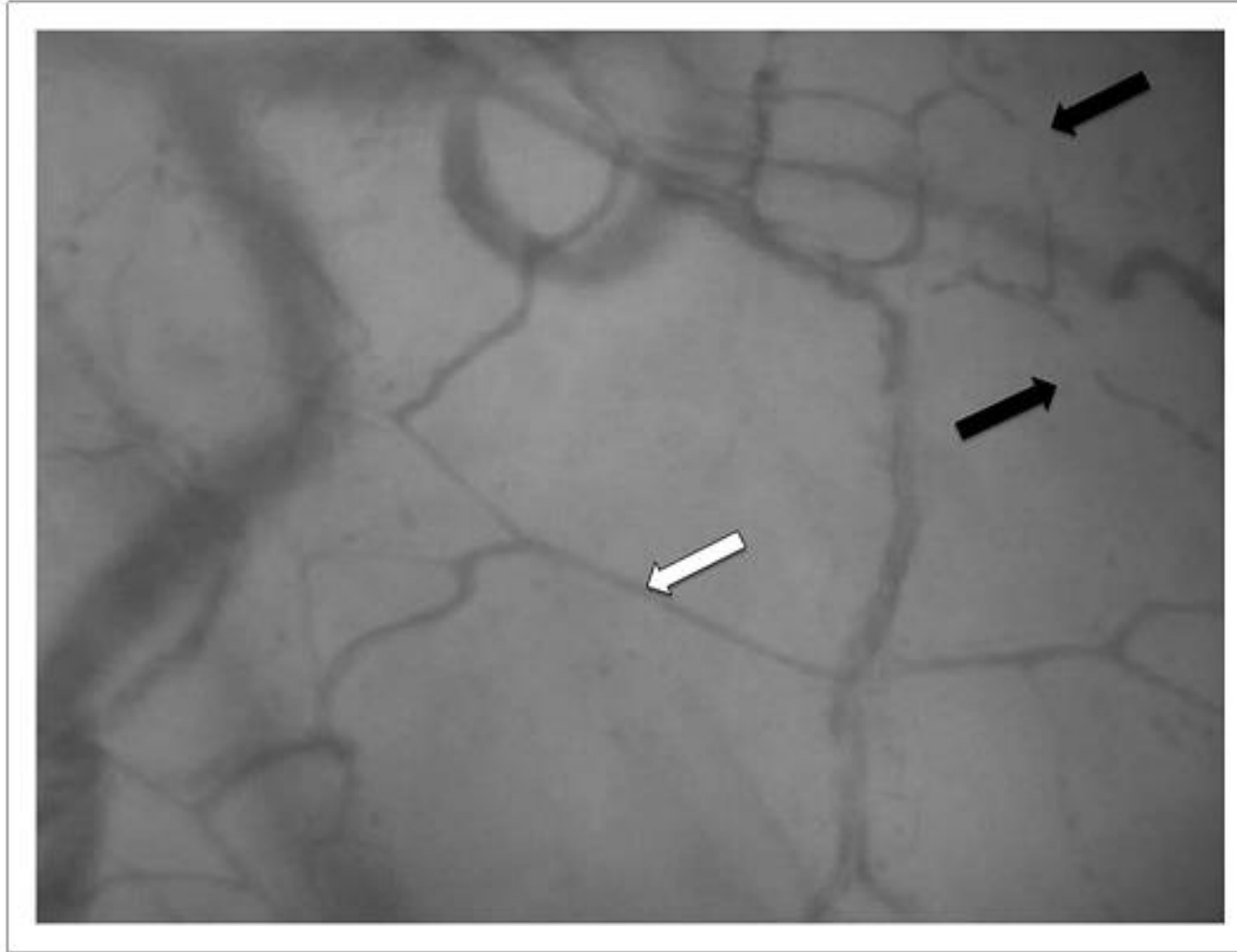
Sistemik etkiler

- Sistemik vazodilatasyon → hipotansiyon, şok
- Koagülasyon aktivasyonu → yaygın koagülopati/DİC
- ARDS
- ABY
- Ölüm

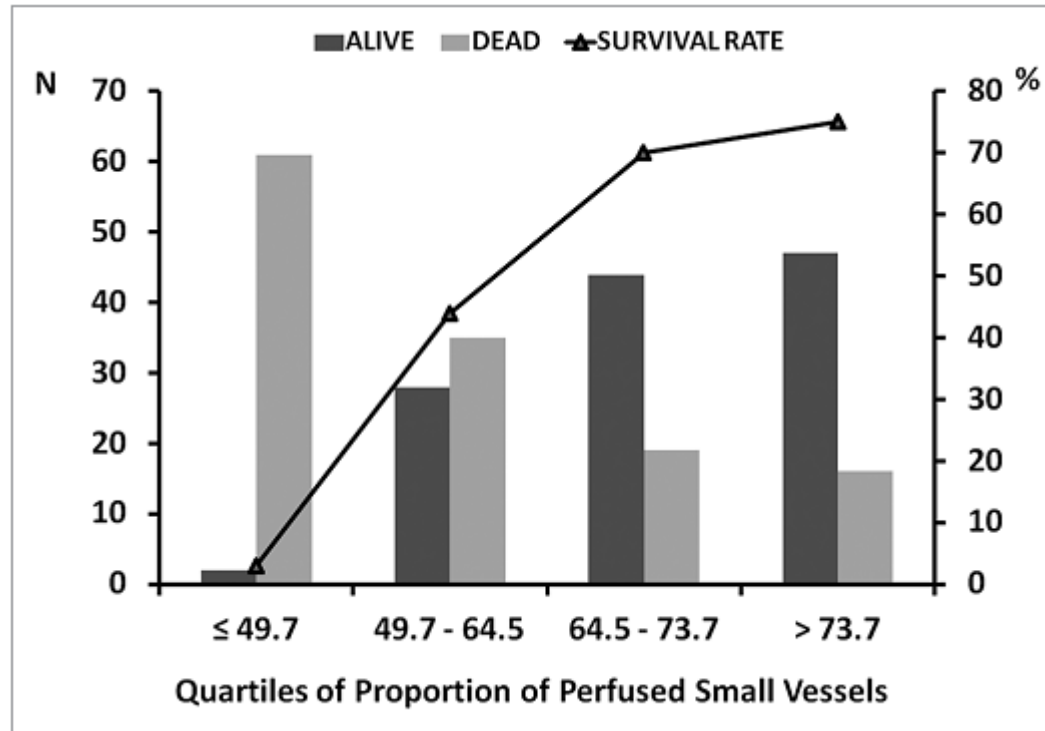
Sepsiste hücre hasarı/organ disfonksiyonu

- **Doku iskemisi**
 - **Mikrosirkülasyonun bozulması**
 - **Endotel lezyonları**
- **Sitopatik hasar**
- **Apoptozis**
- **Mitokondriyal disfonksiyon**
- **İmmunsupresyon**

Sepsiste mikrosirkülasyon



Sepsiste mikrosirkülasyon



Mikrovasküler perfüzyon, sepsiste sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür.

Mikrosirkülasyon

- Kapiller dansite azalması, oksijen diffüzyon mesafesinde artışa neden olur.
- Mikrovasküler kan akımı heterojendir, iyi kanlanan bölgelerin yanından kapiller akımın olmadığı bölgeler vardır.
- Glikokaliks, eritrositlerin akışını kolaylaştırır, lökosit ve trombositlerin duvara yapışmasını önler.
- Sepsiste glikokaliks tabakasının kalınlığı azalır, geçirgenliği artar.
- Koagülasyon aktivasyonu ve mikrotrombus oluşumu

Koagülasyon Sistemi

- Hafif laboratuvar anormalliklerinden DIC'a kadar değişen spektrum
- Koagülasyon sistemindeki değişikliklerin net sonucu prokoagülan yöndedir.
- Doku faktörü aracılı trombin oluşumu: Doku faktörü (TF), endotel hücreleri veya mononükleer hücreler üzerinde eksprese edilir. Bakteri ürünleri veya proinflamatuvar sitokinler ile stimüle edilir.

TF, faktör VII'i aktive eder.

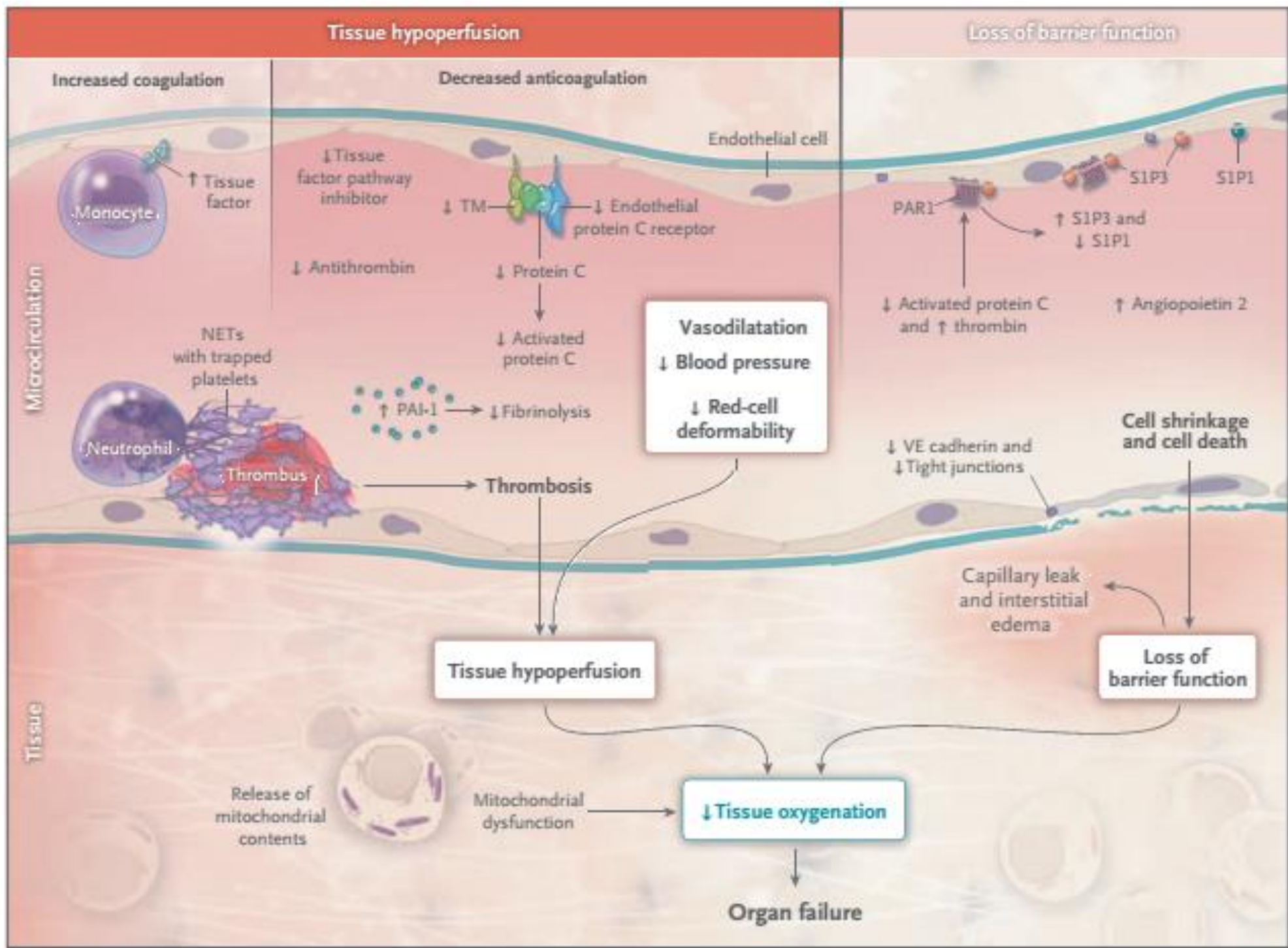
FX → FXa

Protrombin → trombin

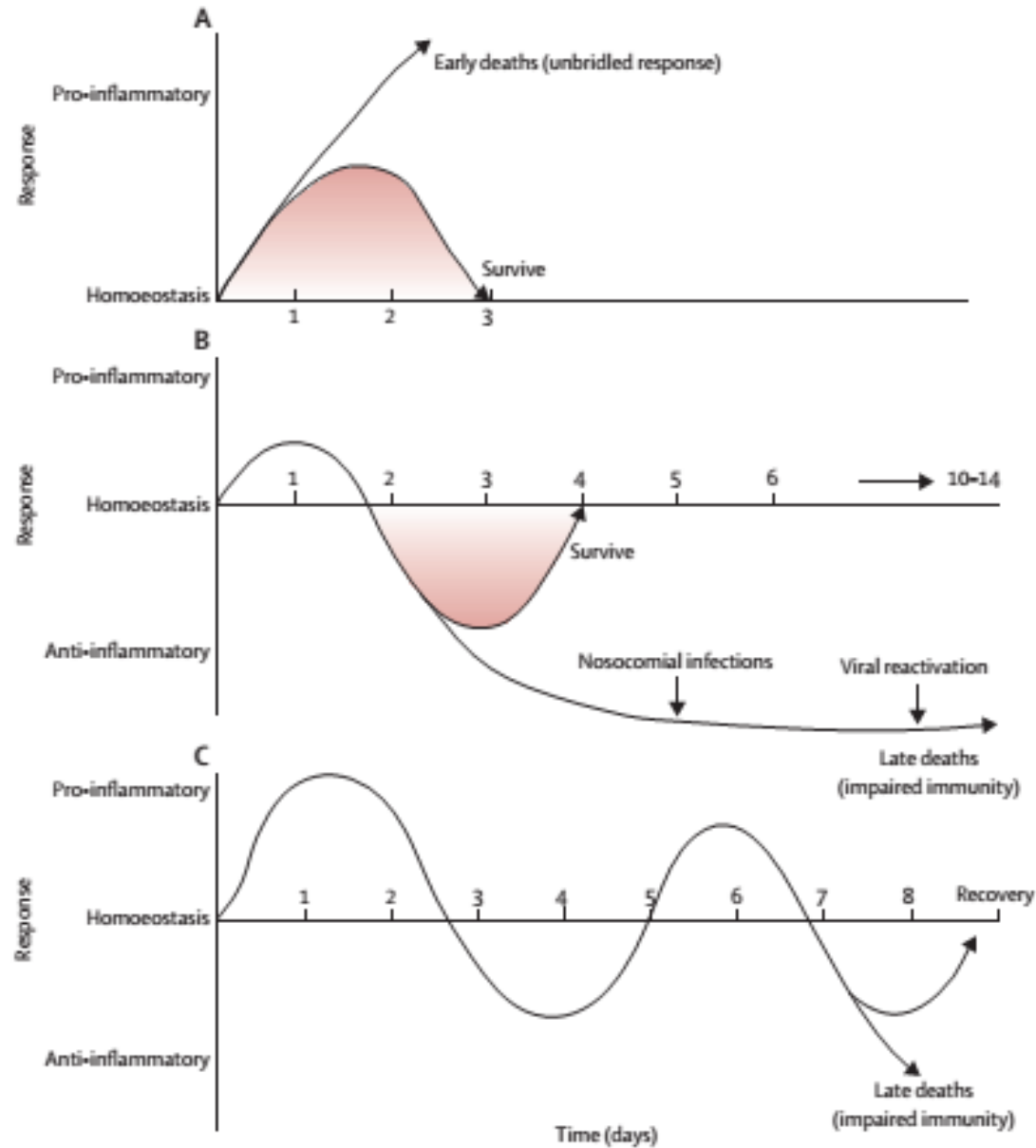
Antikoagülan mekanizmaların baskılanması

- Tissue factor pathway inhibitör (TFPI) → TF/FVIIa kompleksini inhibe eder.
- Sepsiste proinflamatuvar sitokinler TFPI ve antitrombini inhibe eder.
- Protein C: FVa ve FVII'i inhibe eder.
- Trombin, trombomodulin'e bağlanarak protein C'yi aktive eder (aktive protein C, APC)
- Endotelial protein C reseptörü (EPCR) varlığı protein C aktivasyonunu güçlendirici etki gösterir.
- Sepsiste
 - trombomodulin ↓
 - EPCR ↓
 - Karaciğerde protein C sentezi azalır

- Sepsiste aktive protein C'nin rolü, antikoagülan etkisinden çok antiinflamatuvar etkisi ileidir.
- Aktive protein C'nin antiinflamatuvar etkisi, protease activated receptor-1 (PAR-1) ile etkileşimine bağlıdır.
- Rekombinant APC → PROWESS çalışması



Sepsiste immünsupresyon



Sepsiste immünsupresyon

- Gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun kaybı
- Apoptozise bağlı CD4, CD8, B ve dendritik hücrelerin sayısının azalması
- Sepsisli hastaların % 25-30'unda CMV, HSV gibi latent virüslerin reaktive olması
- Göreceli olarak virülansı düşük bakterilerle infeksiyon gelişmesi
- Otopsi çalışmalarında %80 civarında sebat eden septik odakların saptanması
- Sepsiste GMCSF ve INF γ kullanılan faz 2 çalışmalar
- Sepsisli hastalarda proinflamatuvar sitokinlerde azalma, HLA-DR ekspresyonunda azalma, T reg sayısında artış, PD-1 artışı
- IL-7, anti PD-1 antikoru, İL-15 ile yapılan hayvan çalışmalarında artmış sağkalım