



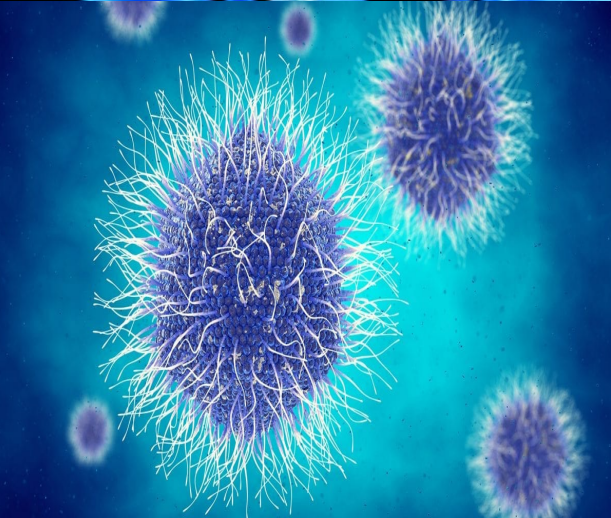
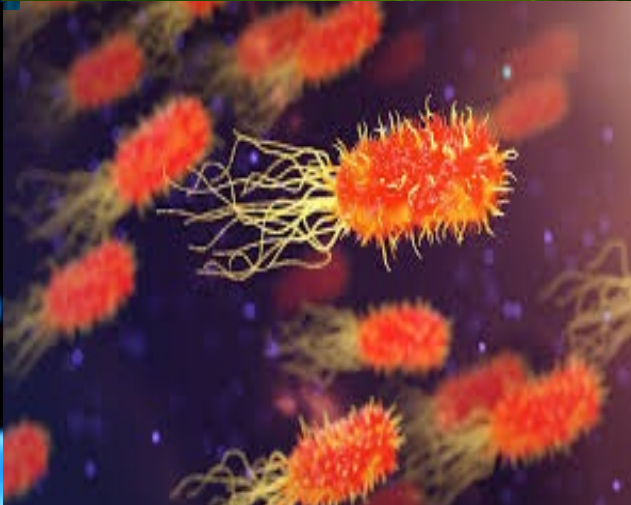
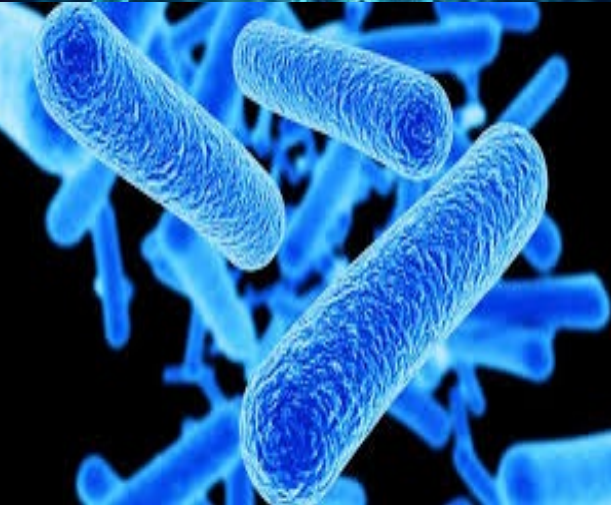
KLİMİK
2022

SEPSİS PATOGENEZİ

Prof. Dr. Murat DİZBAY
GÜTF Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

SEPSİS

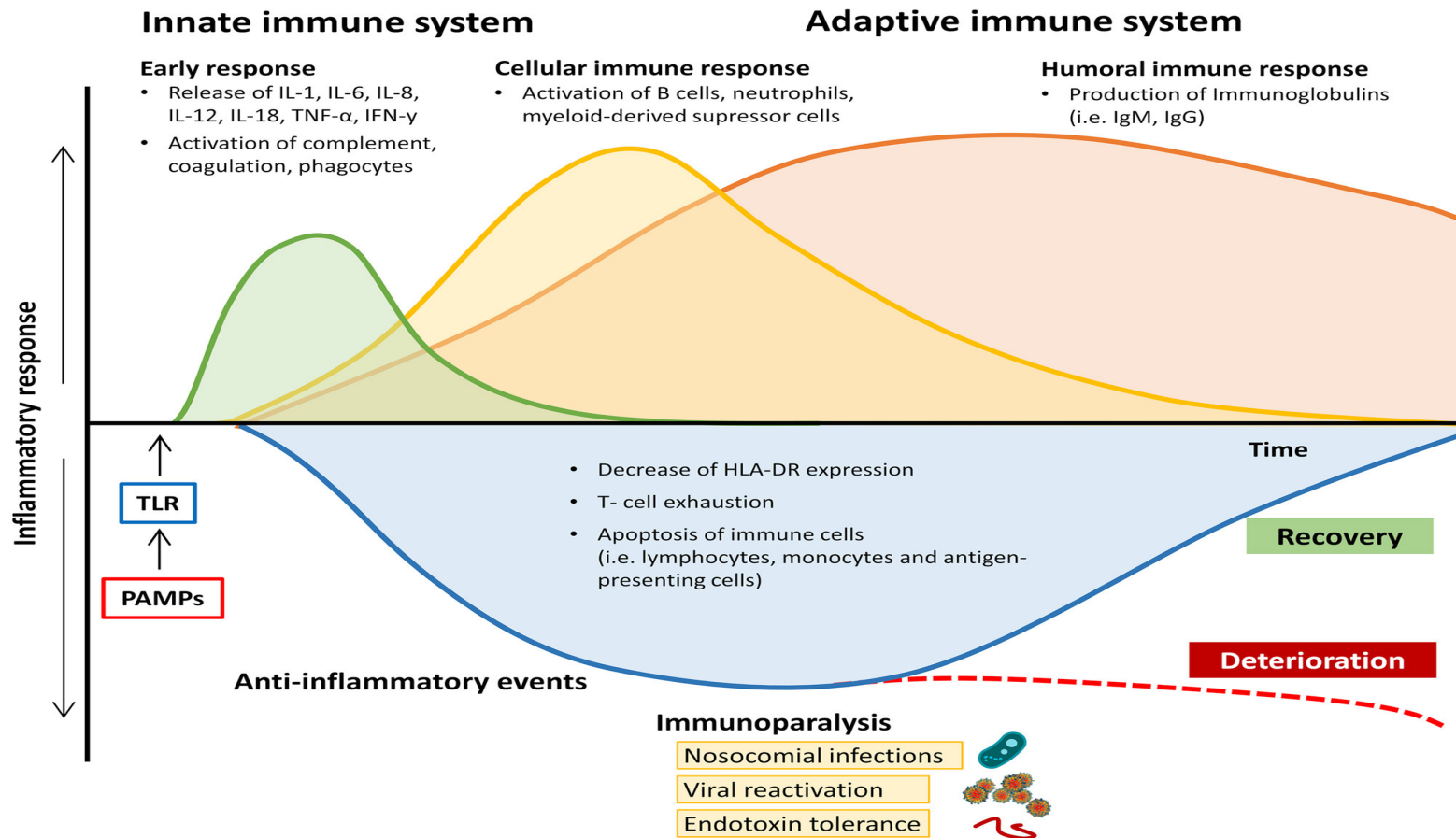
- Konağın enfeksiyona verdiği uygunsuz yanıt sonucu gelişen organ disfonksiyonu



SEPSİS

1. Enfeksiyon
2. Uygunsuz/kontrol edilemeyen konakçı yanıtı
3. Organ Disfonksiyonu

Sepsiste Proinflamasyon – Antiinflamasyon arasındaki denge bozulur



ENFEKSİYON

TETİKLEYİCİLER (Enfeksiyon ajanı, konak)

ALGILAYICI / ETKİN HÜCRELER

MEDİATÖRLER



ETKİN ENFEKSİYON
KONTROLÜ



KONTROLSÜZ KONAK
CEVABI, MODS, ÖLÜM

1. Bakterinin konak ile tanışması

Konak Hücresi

Bakteri

TLR (Toll like receptor)

CLR (C-Type lectin receptor)

RLR (Retinoic acid inducible
gene 1-like receptors)

NOR (Nucleotide-binding
oligomerization domain-like
receptors)

PAMP

Pathogen associated molecular patterns
(LPS, Lipoprotein, bakteri DNA'sı...)

Konak

DAMP

Damage associated molecular patterns
(Endojen proteinler, DNA, RNA, ürik asit...)

2. İmmun sistem ve efektör hücrelerin aktivasyonu

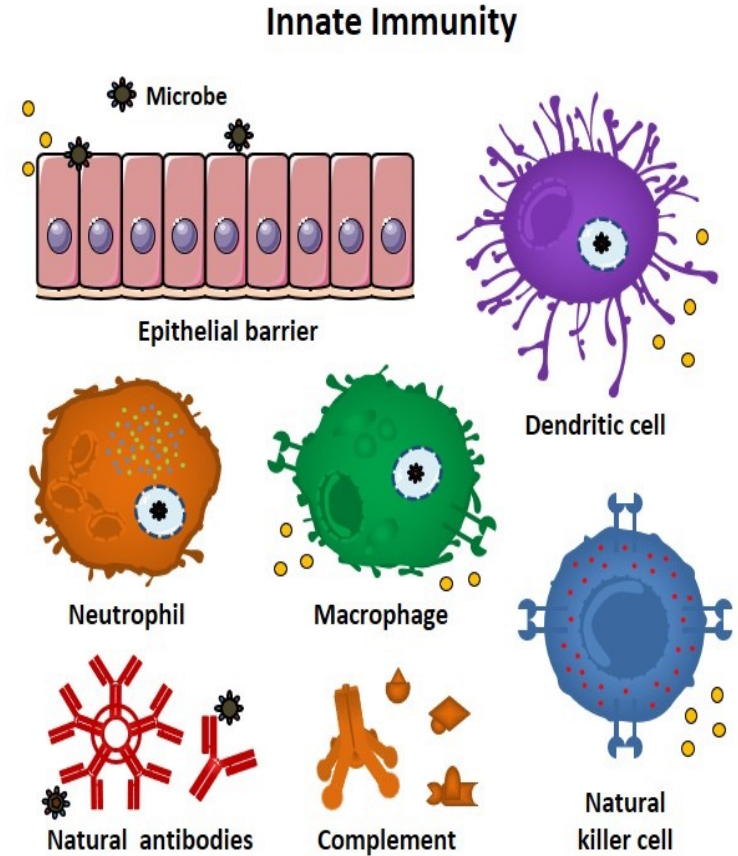
1. Lökosit aktivasyonu

Granülosit, Makrofaj, Lenfositler...

2. Kompleman aktivasyonu

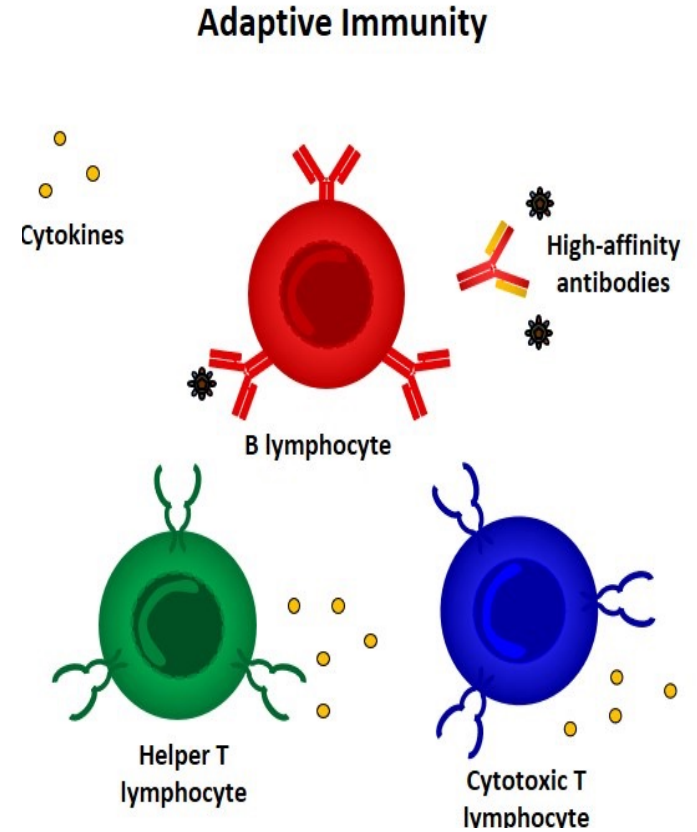
3. Koagulasyon aktivasyonu

4. Epitelyal ve Endotelyal hücrelerin aktivasyonu

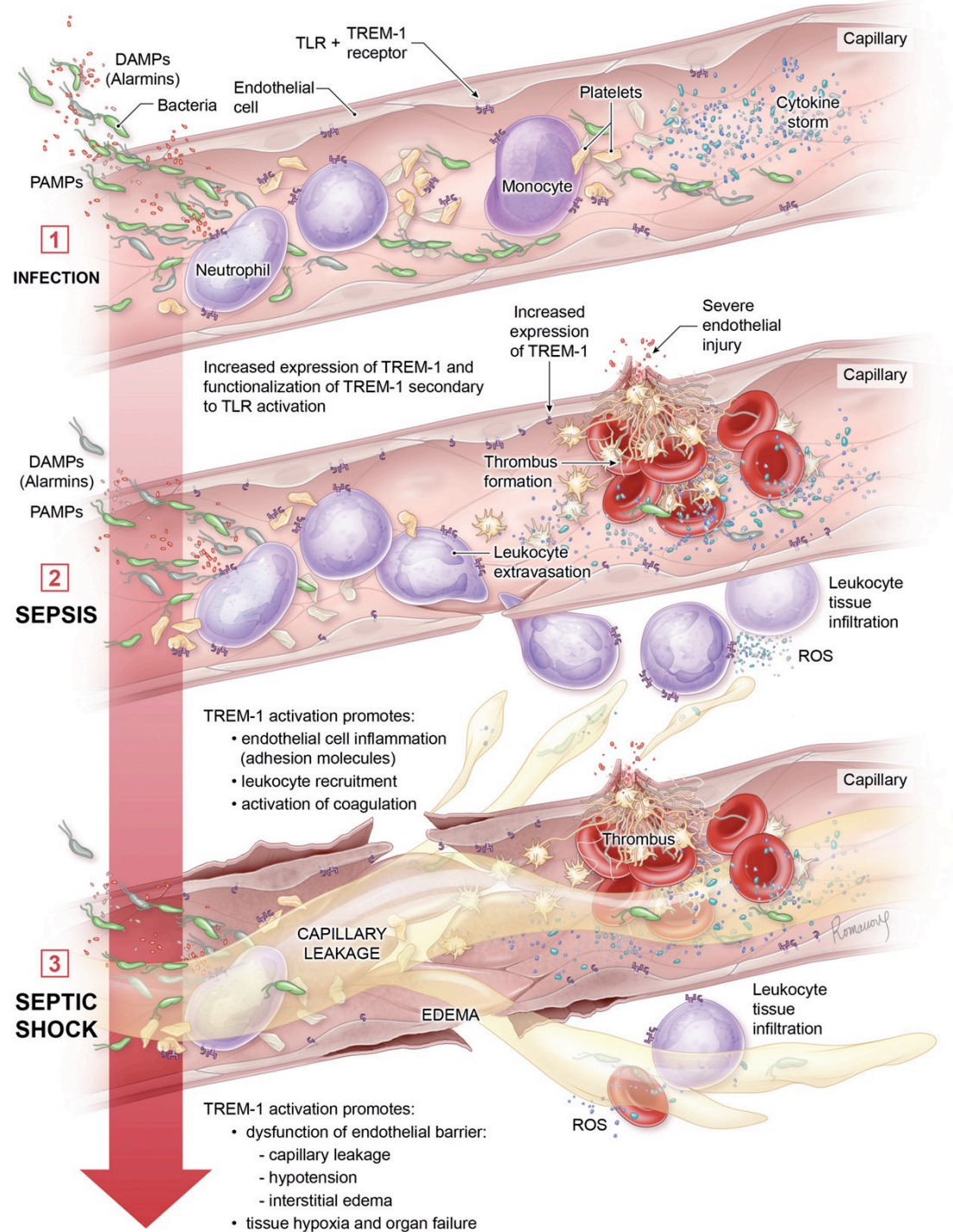


3. Sitokin ve mediatörlerin salınımı

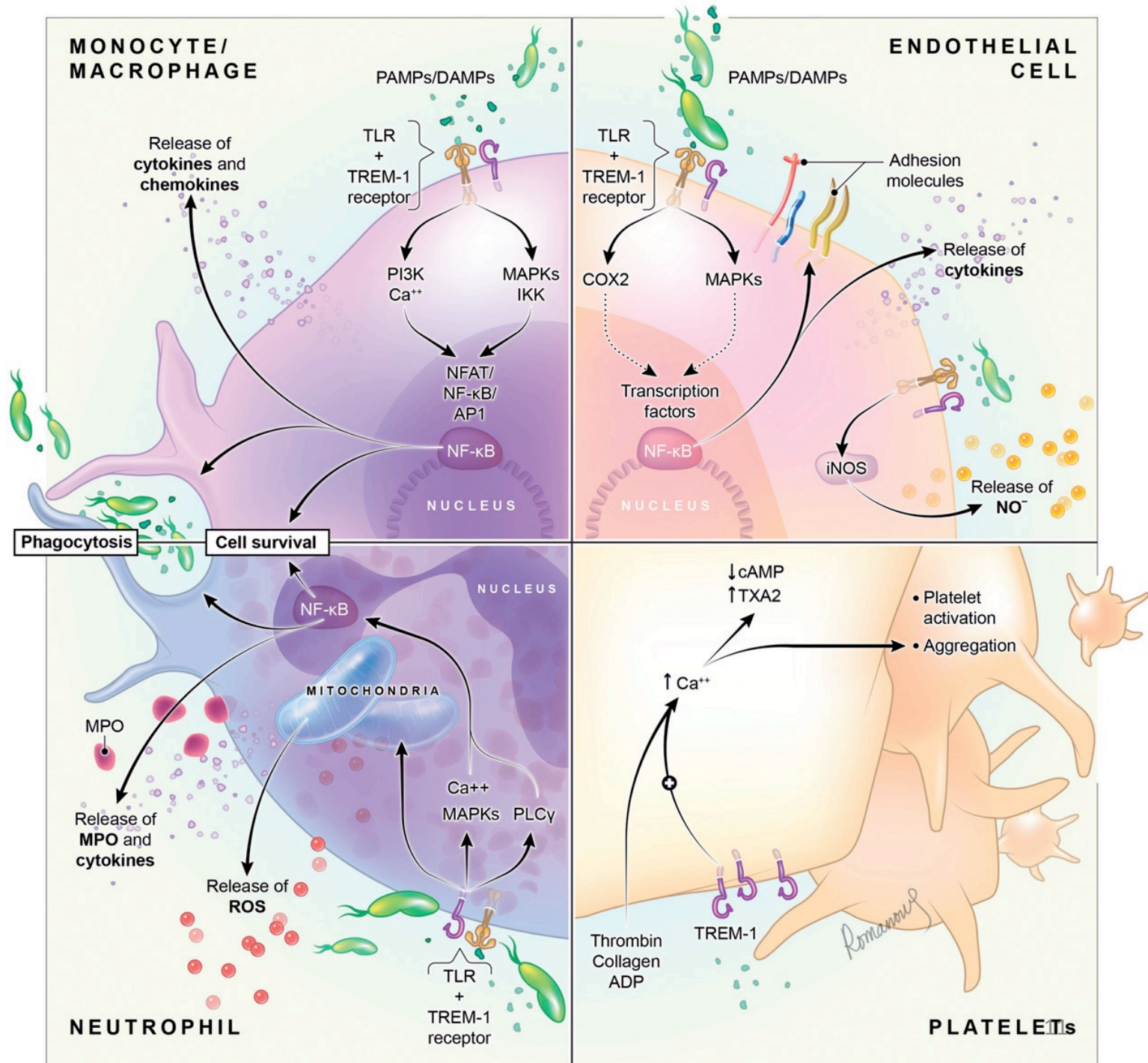
1. Sitokinler/kemokinler
2. Kompleman proteinleri
3. Koagulasyon ürünleri
4. Hücre duvarı belirleyicileri
5. Endotelial mediatörler



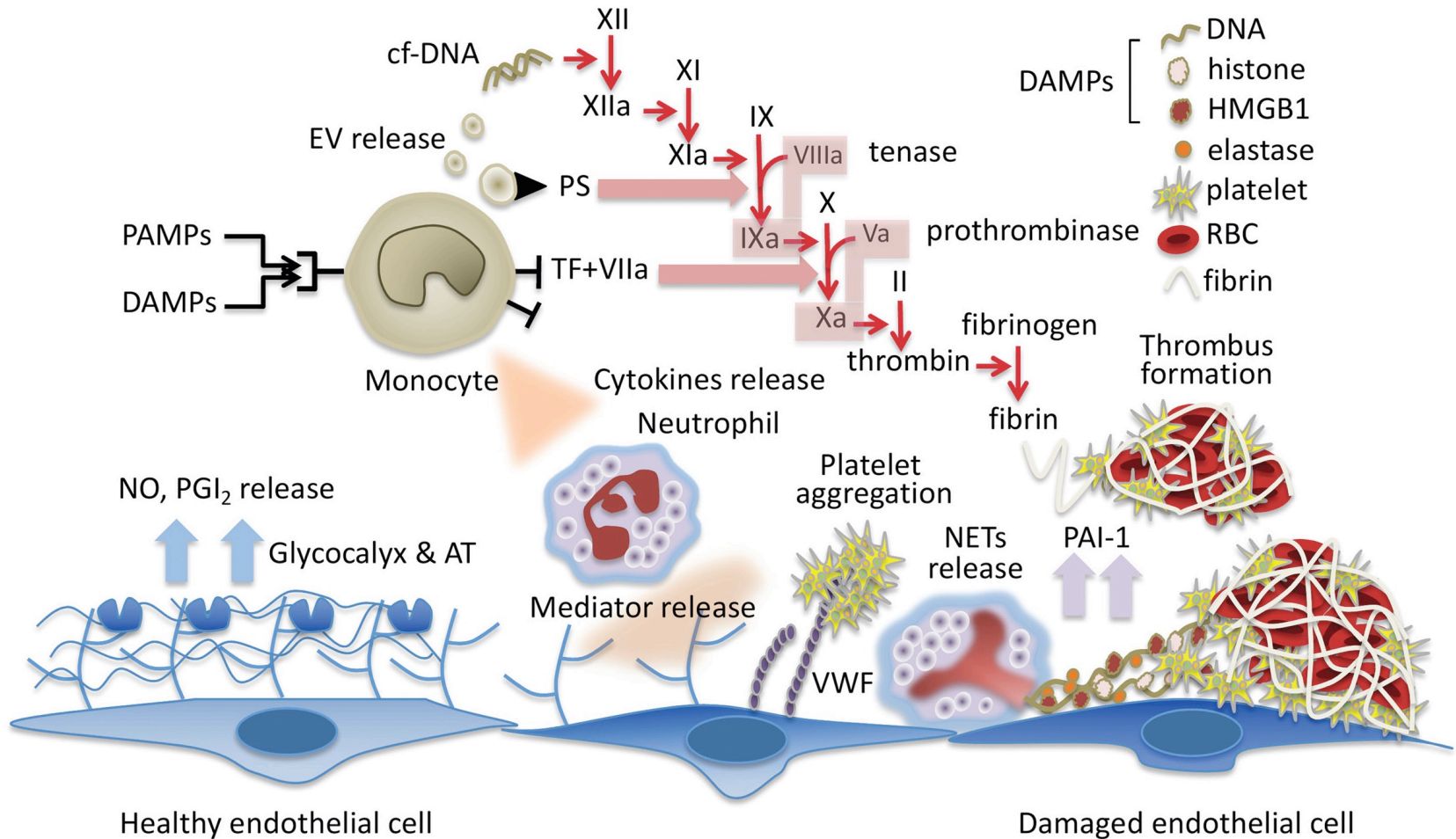
Vasküler düzey



Hücresel düzey

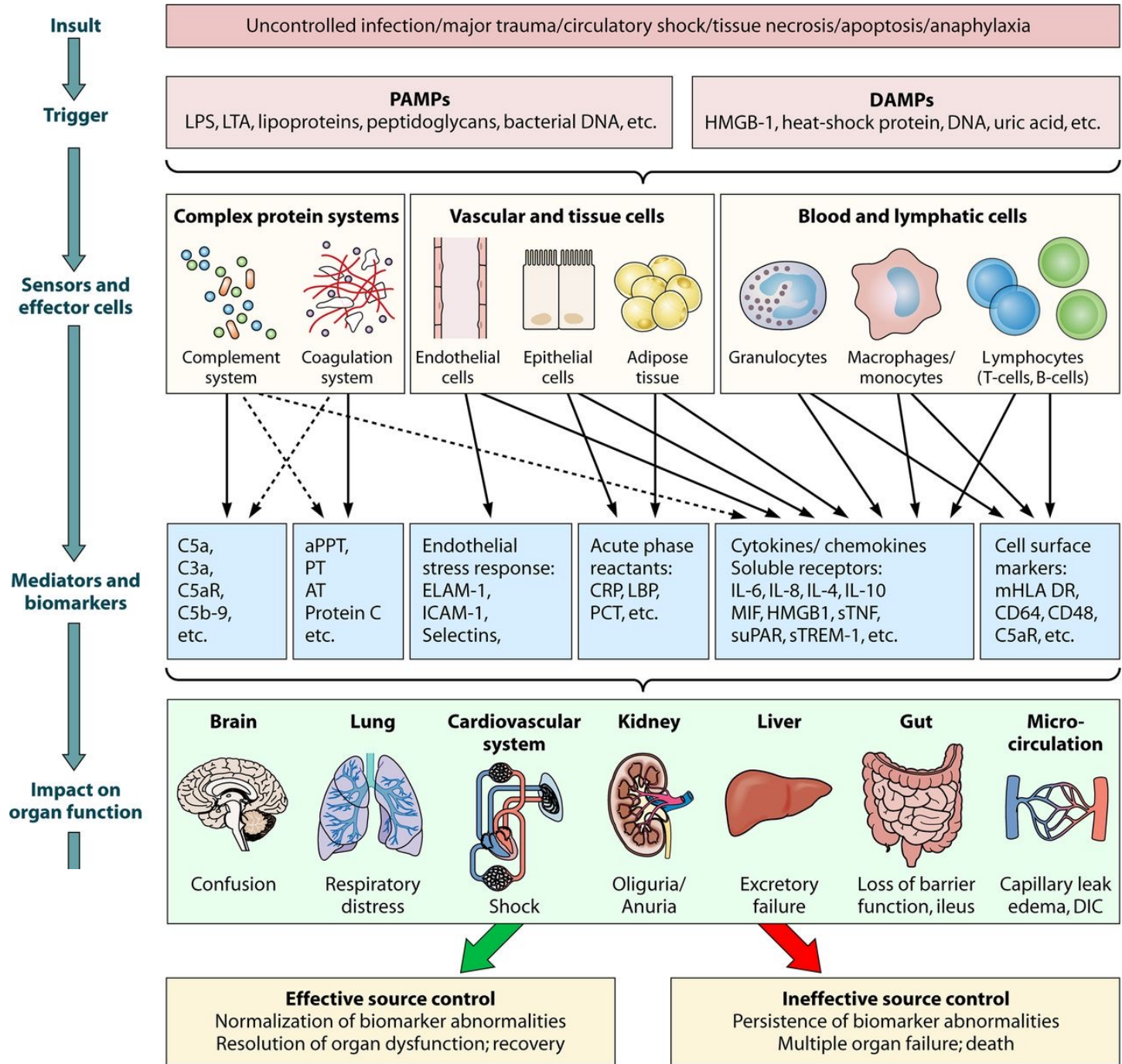


Kompleman aktivasyonu, mikrovasküler koagülasyon ve trombüs oluşumu

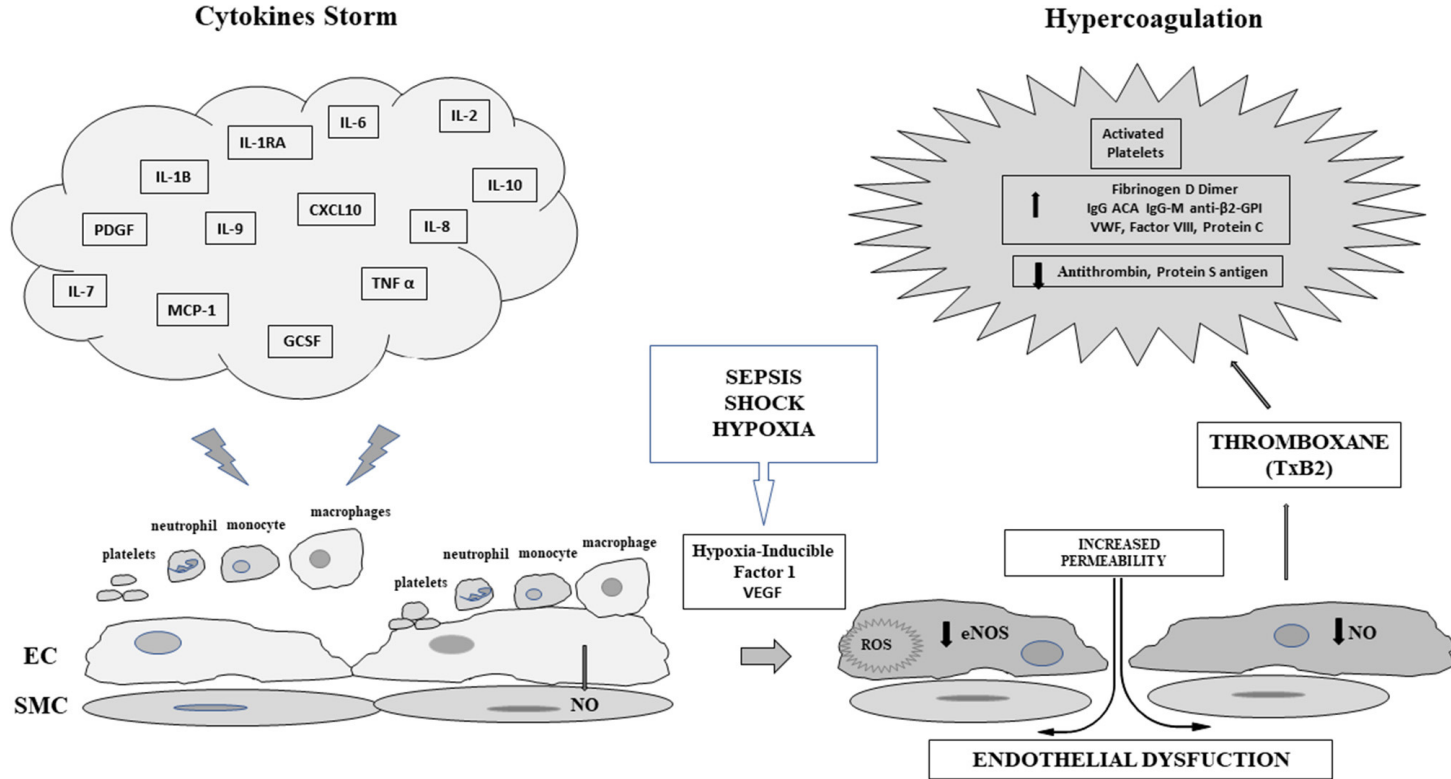


4. Organ Hasarı

1. Artmış koagulasyon/azalmış antikoagulasyon
2. Mikrodolaşım bozuklukları
 1. Endotel hasarı ve disfonksiyonu
 2. Vazodilatasyon, permabilite değişiklikleri
 3. Doku ödemi
3. Hipotansiyon
4. Mitokondriyal disfonksiyon
5. Doku hipoperfüzyonu ve hipoksisi

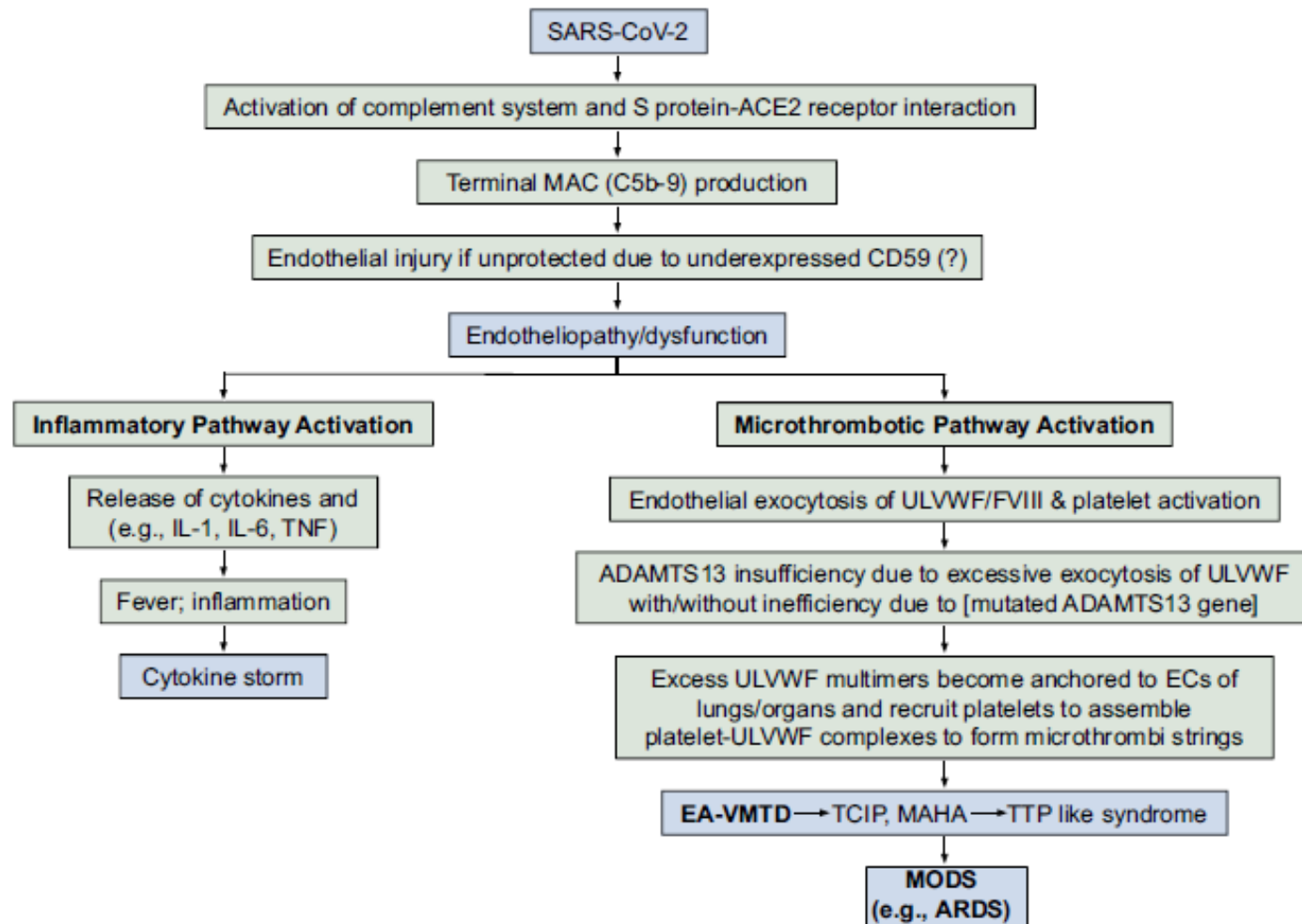


Sitokin fırtınası



- İmmün hücrelerde aşırı aktivasyon, inflamatuvar sitokin ve kimyasal mediatör üretiminde bozukluk durumu olup hayatı tehdit eden bir durumdur (hiperinflamasyon)
- Ciddi enfeksiyondan ARDS ve MODS'a kadar giden tablo

COVID-19 sepsisi

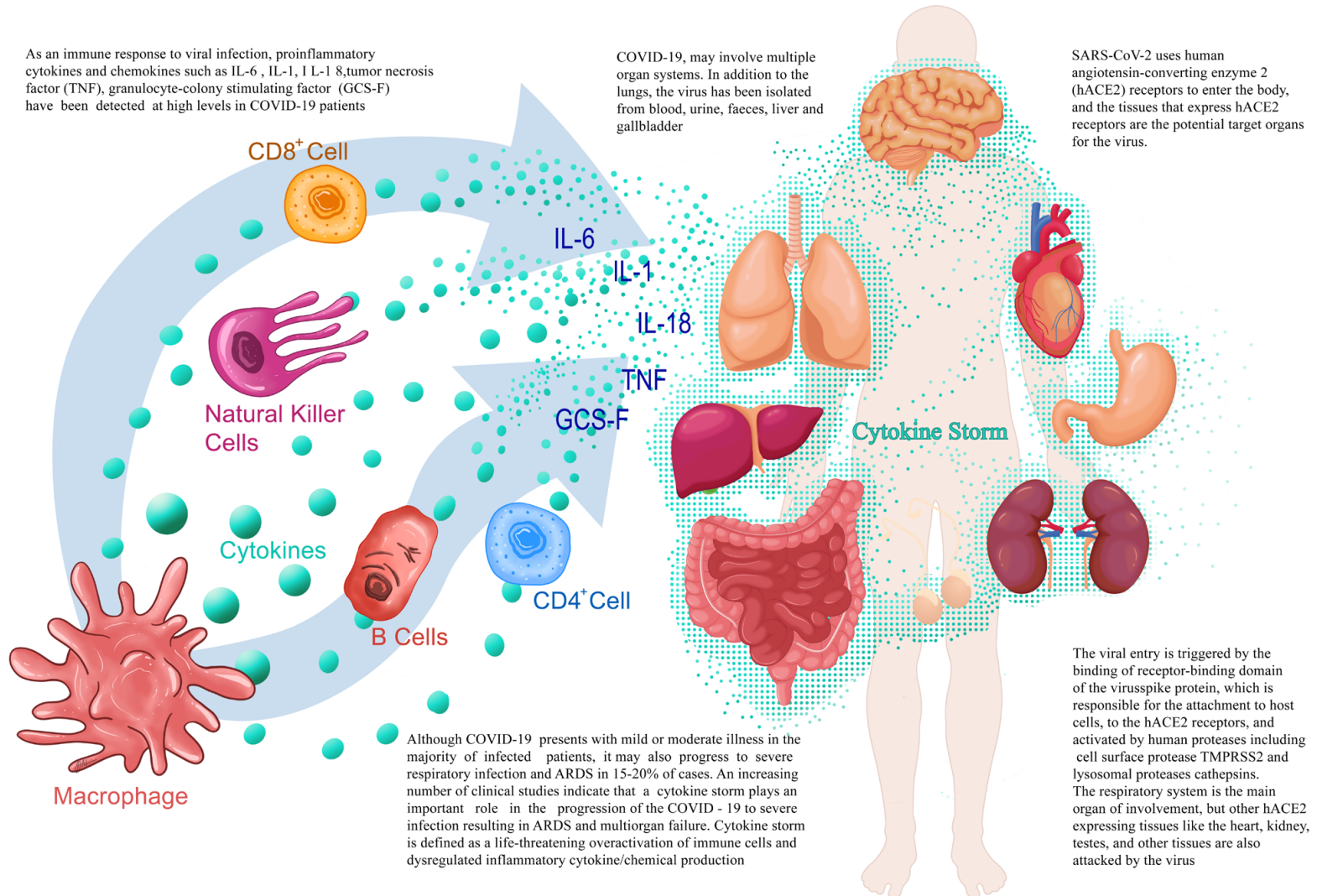


COVID-19 sepsisi

As an immune response to viral infection, proinflammatory cytokines and chemokines such as IL-6, IL-1, IL-18, tumor necrosis factor (TNF), granulocyte-colony stimulating factor (GCS-F) have been detected at high levels in COVID-19 patients

COVID-19, may involve multiple organ systems. In addition to the lungs, the virus has been isolated from blood, urine, faeces, liver and gallbladder

SARS-CoV-2 uses human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) receptors to enter the body, and the tissues that express hACE2 receptors are the potential target organs for the virus.



COVID-19 sepsisi

Multi-system involvement	Varying/exaggerated/dysregulated immune response	Hyperinflammation
Cytokine storm	Hypercoagulopathy	Vascular involvement
Acute respiratory distress syndrome	Multi-organ failure	Death

Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes



Lancet Respir Med 2020;
8: 1233-44

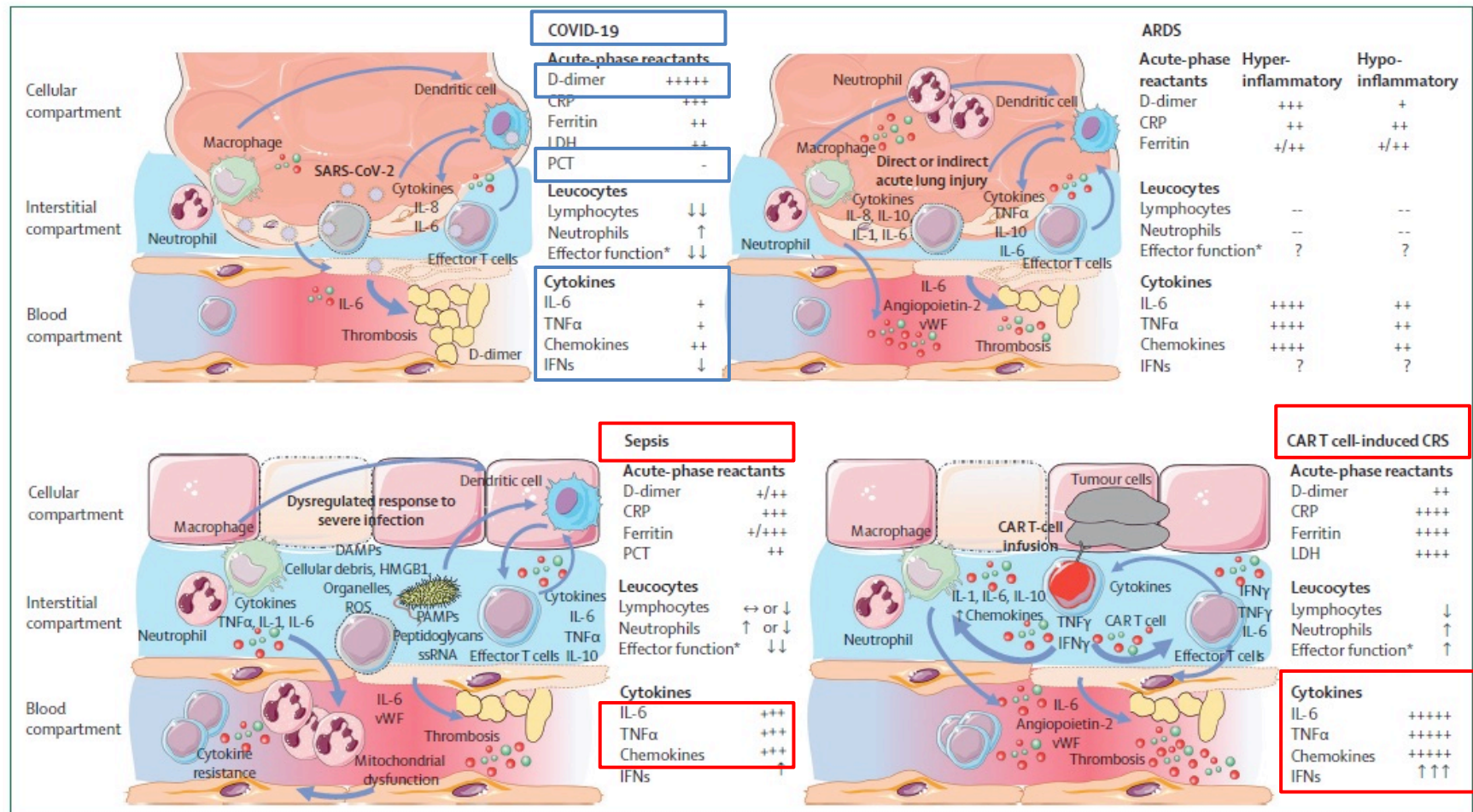
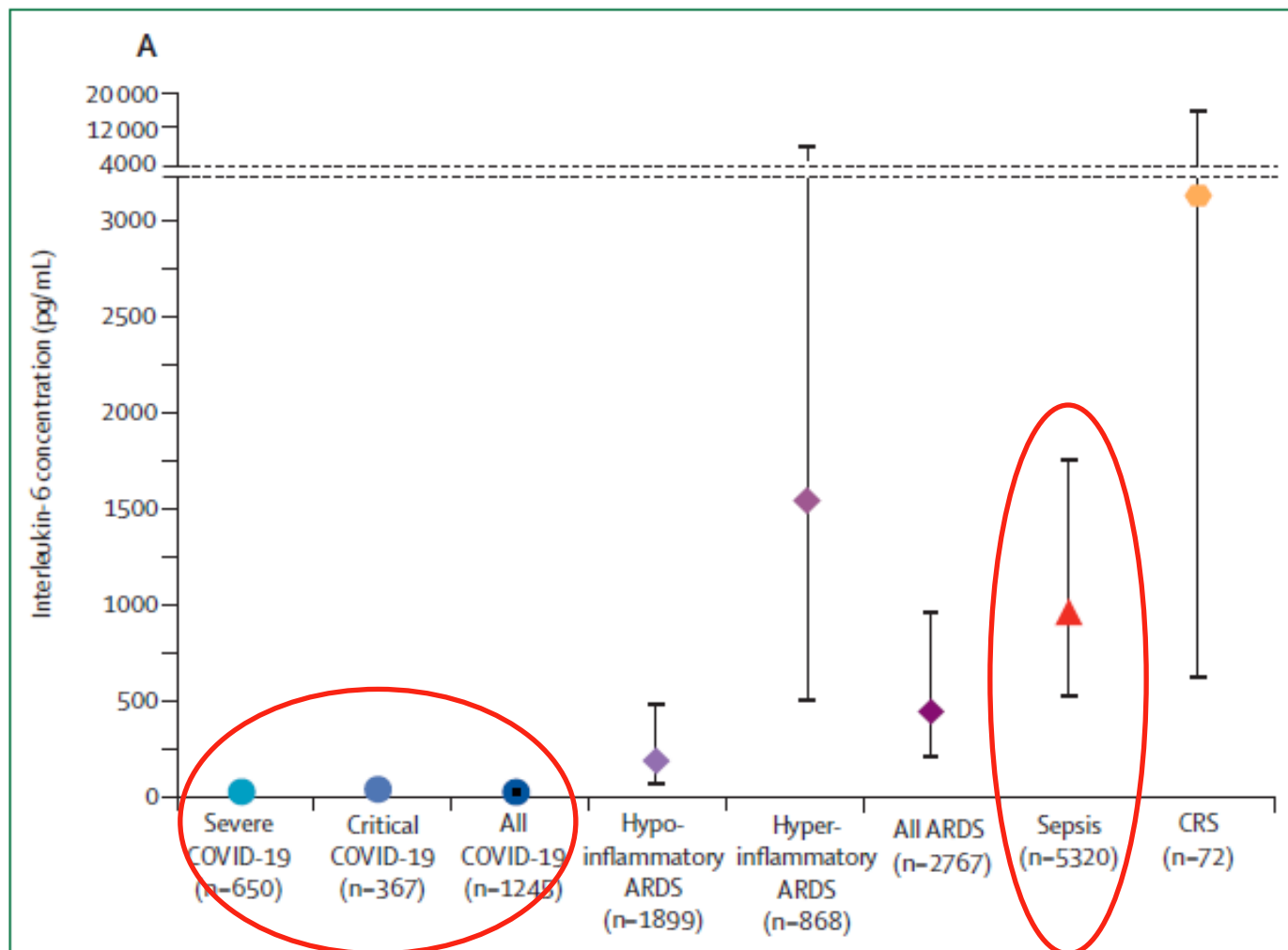
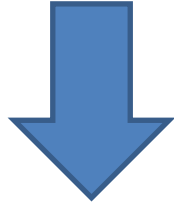


Figure 4: Mechanistic comparison of inflammatory processes in patients with COVID-19 versus ARDS, sepsis, and CART T cell-Induced CRS

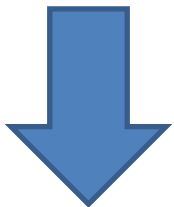


Lancet Respir Med 2020;
8: 1233-44

Yaygın Hücre Hasarı



Yaygın Organ Hasarı



ÖLÜM

Yaygın İmmun Cevap

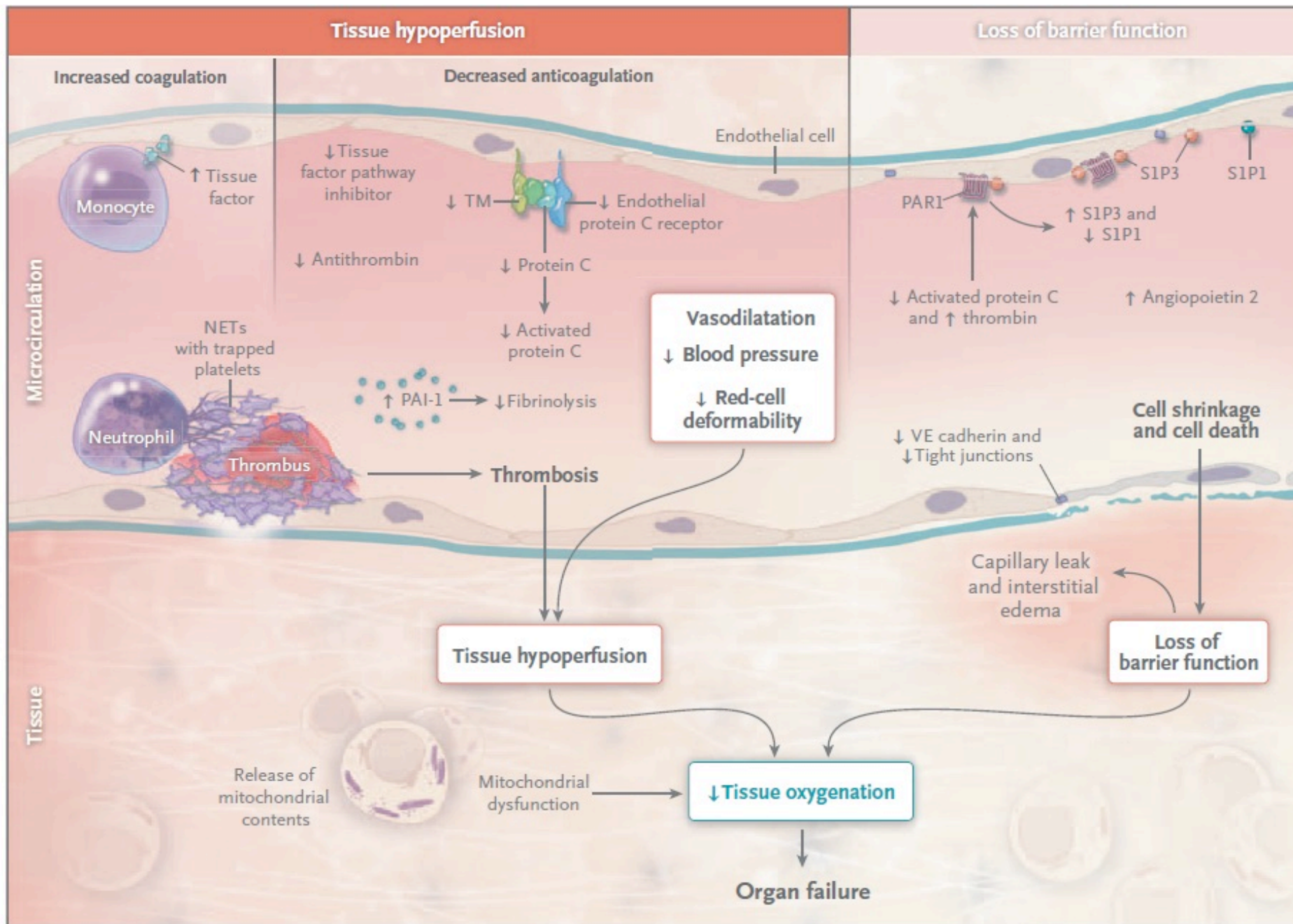
Doku iskemisi

Sitopatik hasar

Apoptosisde
bozulma

Doku iskemisi

- Metabolik otoregulasyonda bozulma (O_2 ihtiyacı ve sunumu)
- Mikrodolaşım bozuklukları
 - Koagulasyon/antikoagulasyon dengesizliği
 - Eritrosit deformibilitesinde azalma
 - Endotel disfonksiyonu
 - Aktive PMNL'lerin adhezyonu
 - Oksijen radikaller, litik enzimler, NO, PDGF, PAF Endotelin salınımı
 - Vasküler adhezyon proteinlerinin ekspresyonunda artış
 - Vasküler glikokaliksiyel yapının yıkılması, integritenin bozulması
 - Permiabilite artışı, vazodilatasyon, ödem, bası etkisi



Sitopatik Hasar

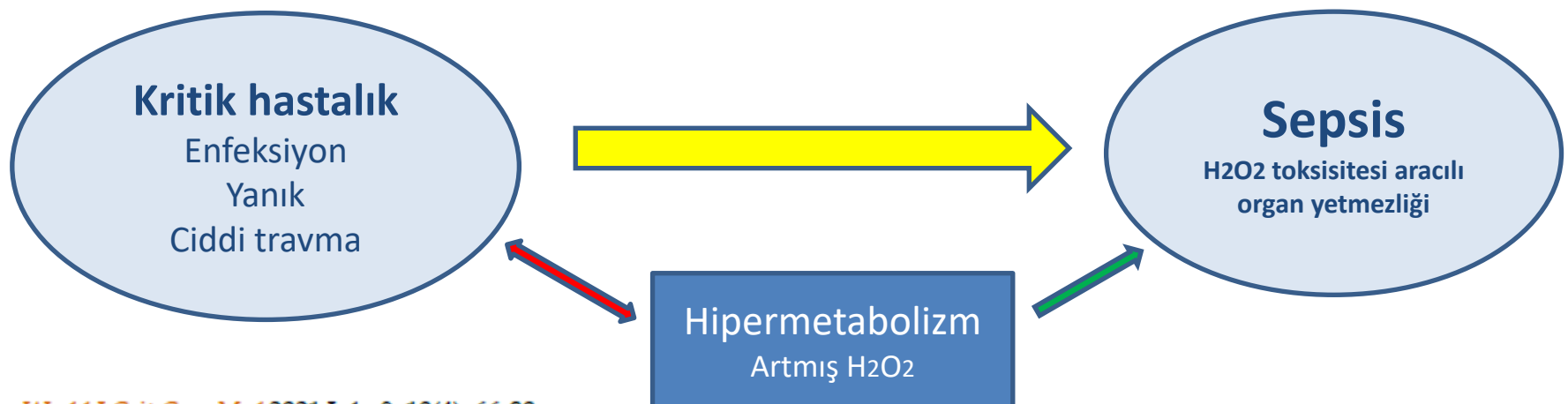
- Mitokondriyal hasar
 - Proinflamatuvar sitokinlerin etkisi sonucu
 - Respiratuvar enzimlerin inhibisyonu, oksidatif stres, mitokondriyal DNA yıkımı
 - Mitokondriyal elektron transportu, enerji metabolizmasında bozulma
 - Mitokondriyal düzeyde oksijen kullanımında bozulma

Apoptozisde Bozulma

- Aktive makrofaj ve nötrofillerde apoptozisde gecikme
 - Uzamış inflamatuvar süreç ve sitokin salınımı
- Lenfosit ve dentritik hücrelerde apoptozis
 - Azalmış immun cevap
- Parankimal, endotelyal ve epitelyal hücrelerde apoptozis
 - Organ yetmezliği

Sepsis: Evidence-based pathogenesis and treatment

- Sepsis sadece bir immün yanıt değil aynı zamanda hipermetabolik bir durumdur. İnfeksiyöz ve non-infeksiyöz (yanık, travma, vb) etkenlerle gelişebilen bu tabloda ortak ne var?
- Mitokondriyal düzeyde elektron transport zincirinde ve Krebs döngüsündeki enzimlerde inhibiyon var. Oksijenasyonda bozulma yanısıra laktik asit artışı..
- H_2O_2 : Mitokondriyal düzeyde ortaya çıkar ve hızla elimine edilmesi gerekir. Yoksa hücre hasarına yol açar.



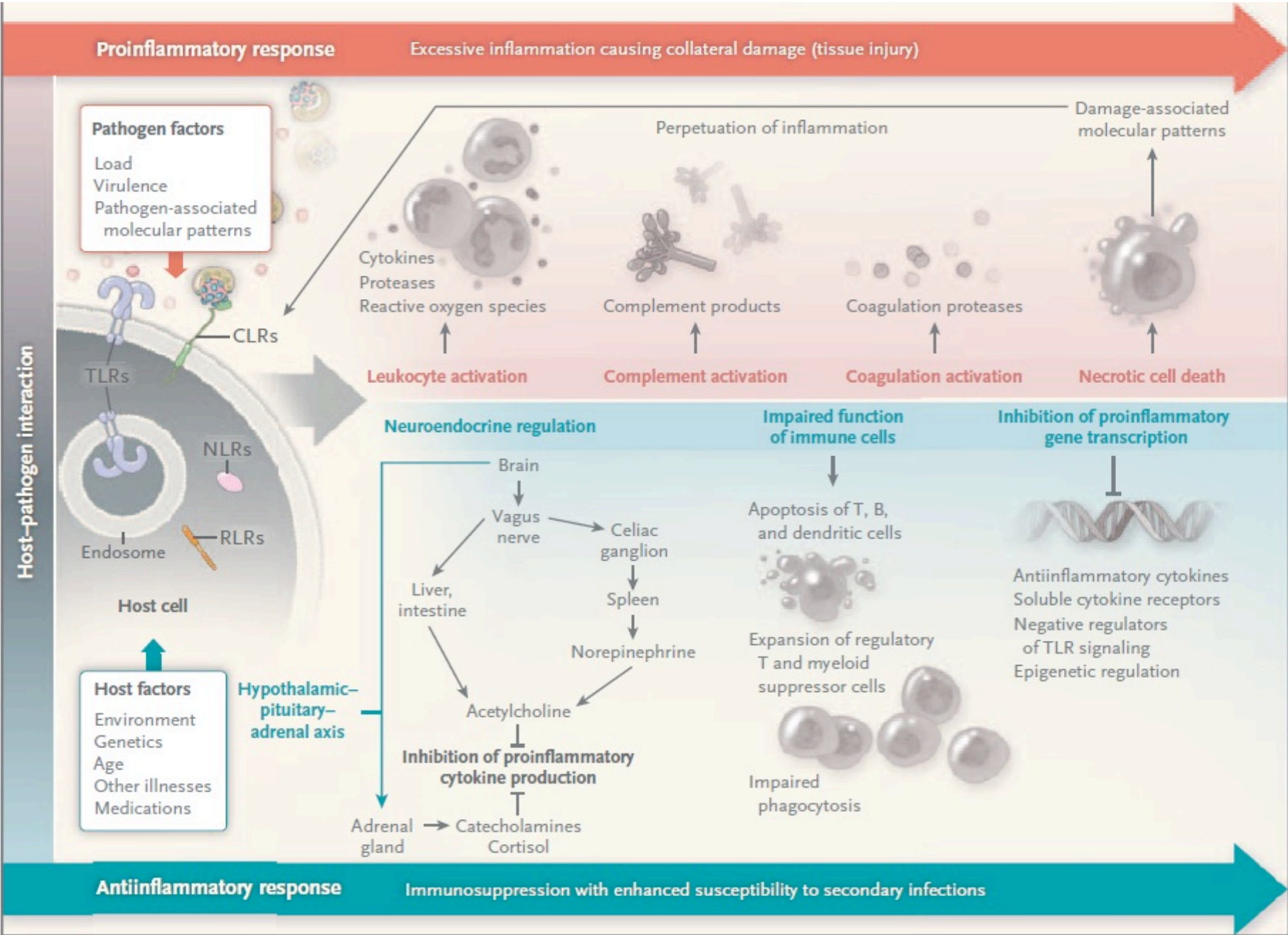
Sepsis: Evidence-based pathogenesis and treatment

- Sepsiste kan H_2O_2 düzeyleri çok yüksek
 - Hücre hasarı, lenfositlerde apopitoz, hipotansiyon, koagülopati, ensefalopati, mikroanjiyopati, kardiyak disfonksiyon, mitokondriyal hasar, glutatyon deplasyonu
- Yüksek H_2O_2 bir hipermetabolik durumdur ve sepsisle ilişkilidir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen hastaların neden öldüğünü açıklayabilir.
- Enfeksiyonlar H_2O_2 'yi artırır. Ancak enfeksiyon dışı nedenlerle ortaya çıkan de enfeksiyon riskini artırır: lenfosit apopitozu ve derin lenfopeni nedeniyle.
 - Baştan negatif olan kan kültürlerinin bir süre sonra pozitive dönmesi



4. Antiinflamatuvar yanıt

1. Nöroendokrin regülasyon; kortizol salınımı
2. Proinflamatuvar sitokin salınımında azalma
3. İmmun hücrelerde fonksiyon bozukluğu
4. Proinflamatuvar gen ekspresyonunda azalma
5. İkincil enfeksiyonlar



Hiperinflamasyon

Antiinflamasyon



İP NEREDE KOPUYOR???



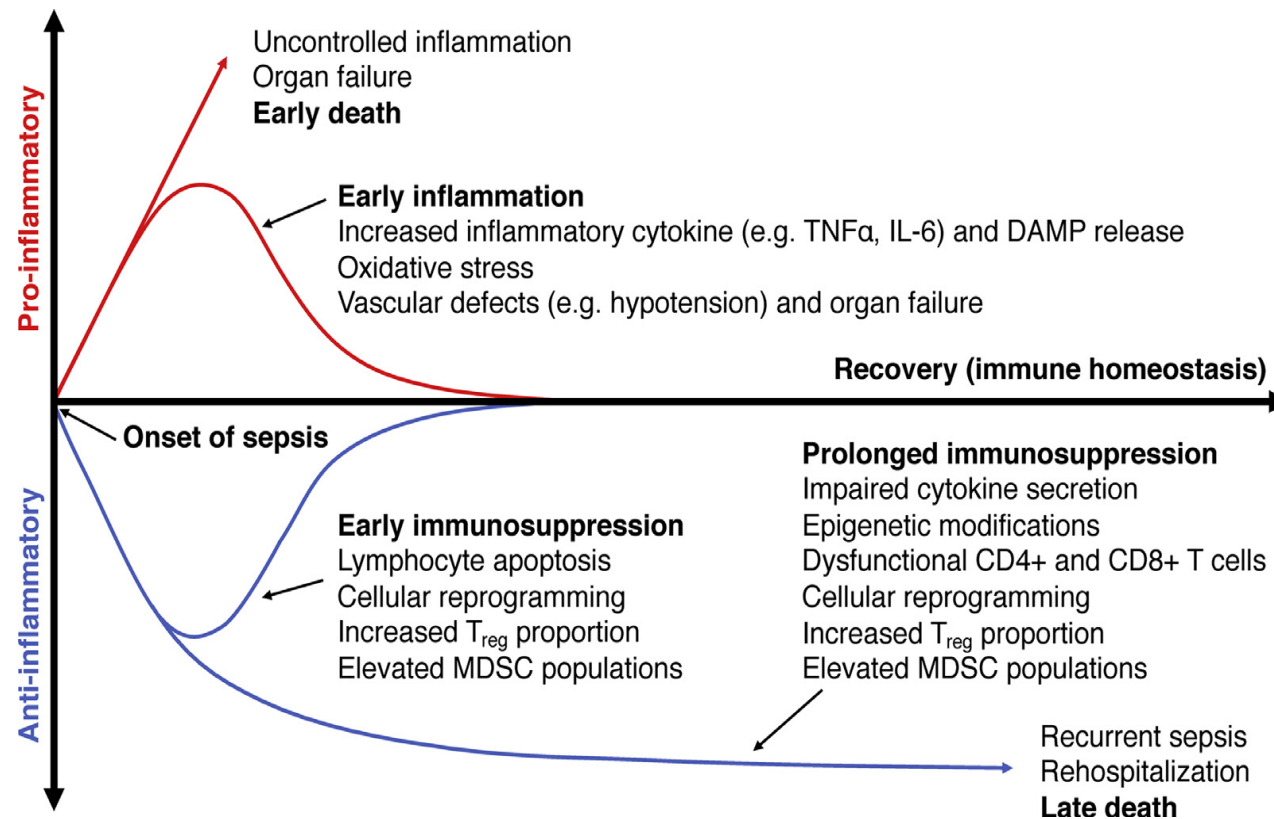
GERÇEK ŞU Kİ.....

- Mikroorganizma tarafından başlatılan bir immun cevap var.
- Mikroorganizma, inflamasyon, antiinflamasyon arasında 3'lü mücadele
 - Mikroorganizma kazanırsa; ÖLÜM
 - İnflamasyon kazanırsa; organ yetmezliği ve ÖLÜM
 - Antiinflatuar yanıt kazanırsa; enfeksiyon ve ÖLÜM
- HEDEF; dengenin kurulması
- DENGİ ne zaman ve neden bozuluyor..???
- DENGİ nasıl kurulabilir..???

Sepsisin etkilerinden tümünden kurtulmak mümkün mü?

Post-sepsis sendromu

- Rehospitalizasyon
- Uzamış immün supresyon
- Kognitif bozukluklar
- Nöropsikiyatrik bozukluklar
- Kardiyak ve renal sorunlar
- Yaşam kalitesinde bozulma



Tezekkür ederim

