

ÇOĞUL ORGAN YETMEZLİĞİ

ORGAN VE SİSTEMLERE GÖRE TANILAMA

Dr. Nilgün Erkek Atay

*Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, 2008*

Bütün hayati mekanizmalar olabildiğince esner.

*Tek bir amaçları vardır : Yaşam için içsel
dünyanın stabilitesini korumak!*

(Claude Bernard, 1878)

Fizyolojik bir sistem = matematiksel KAOS

Biyolojik bir aktiviteyi yaratır

Çok sayıda

bağımsız,

birleştirilmiş,

senkronize olmadan titreşen desenlerin

belirlenmiş bir alanda salınan

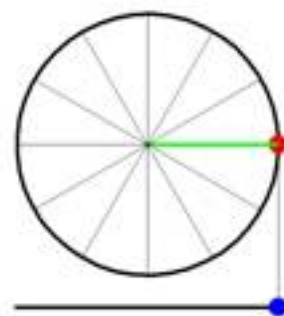
çekicilik ve engelleyicilikleri ile

Kendi kendini sınırlayan

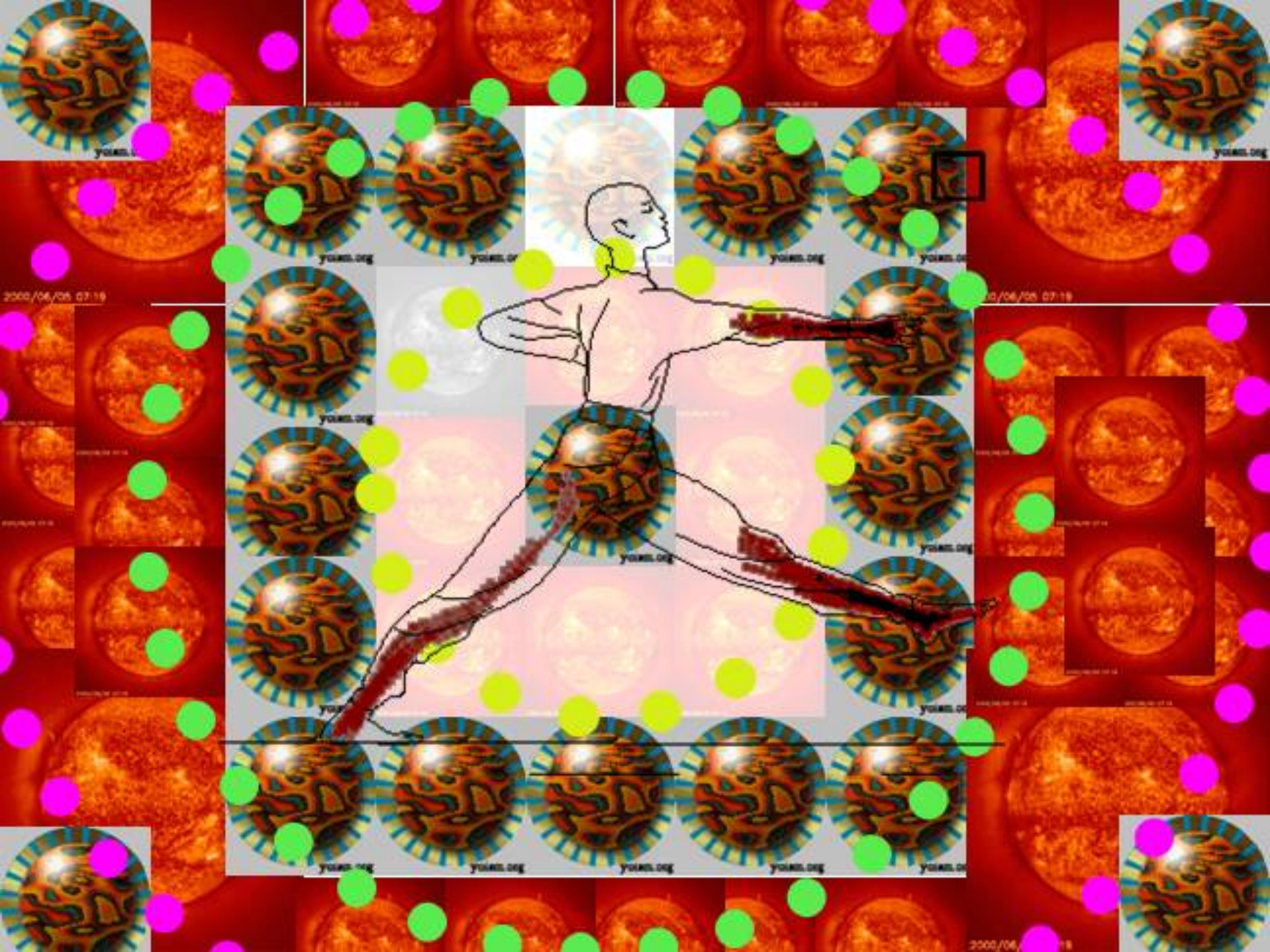
karmaşık ilişkilerinden oluşur.

Normal = nonlinear = değişken

Doğru haberleşme = etki / tepki



S
A
G
L
I
K
X
Ç
O
Y

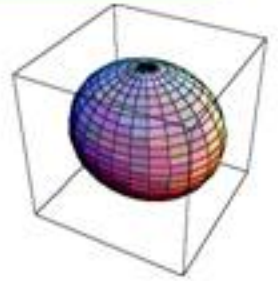


Plan

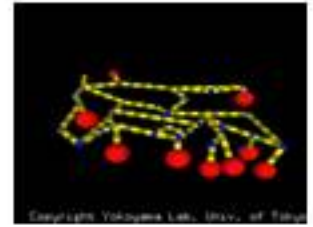
- Tanım
 - Patofizyoloji
 - Tanı kriterleri
 - Bakış
-

ÇOY: eş zamanlı ve akut bir şekilde

2 ya da daha fazla sayıda organ fonksiyon bozukluğu



- *P*: predisposition
- *I*: infection
- *R*: response of host
- *O*: organ dysfunction quantification



Mediatör hipotezi

makrofaj aktivasyonu ile başlayan kontrolsüz inflamasyon

Barsak orijin hipotezi

barsak bariyer kaybı sonucu gelişen bakteriyel-toksik yer değiştirme

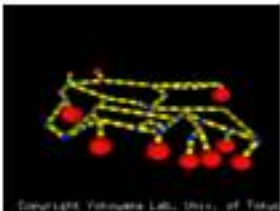
Two-hit model

İskemi-reperfüzyon hipotezi

endotelyopatik mikrodolanım değişiklikleri

sitopatik hipoksi hipotezi

inflamasyon güdümlü protein katabolizması



■ Oluşan karmaşadan

- endotel aktivasyonu ve hasarı,
 - abartılmış oksidan stres,
 - yabancılaştırılmış apoptoz,
 - yoldan çıkmış koagülopati
 - çok çeşitli aracı moleküller sorumlu tutulmaktadır
-

Mediatörler

Histamin
Bradikinin
Lökotrienler,
Prostaglandinler
PAF

Vasküleyanıt

İNFLAMASYON

Nötrofil göçü:

Kemotaksis
fagositoz,
degranülasyon

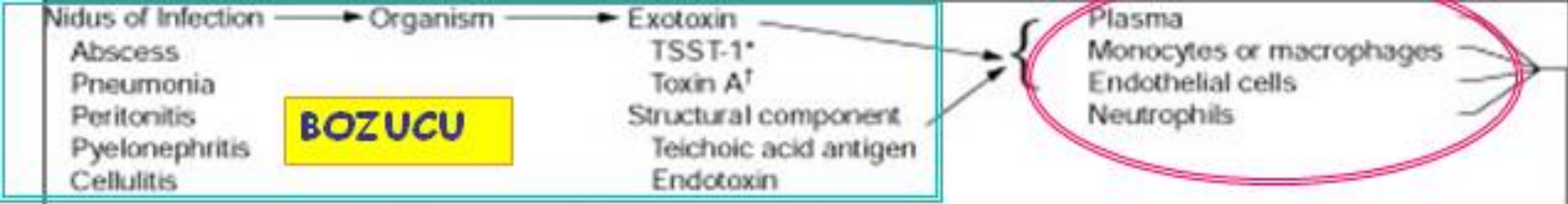
makrofaj gelişimi
fagositoz
mediatör salınımı

Monosit göçü

Anti-inflamatuar
Sol. TNFr, IL-1Ra,
IL-10, IL-4, TGF_β

Pro-inflamatuar

IL-1, IL-6, IL-8,
IL-12, TNF- α



Endogenous mediators

Cytokines

- Tumor necrosis factor
- Interleukin-1, 2, 6, 8 ...
- Platelet-activating factor
- Endorphins
- Endothelium-derived relaxing factor

Arachidonic acid metabolites

- Cyclooxygenase → Prostaglandins
- Lipoxygenase → Leukotrienes
- Complement C5a
- Kinin
- Coagulation
- Myocardial depressant substance

Myocardium
Depression
Dilatation

Vasculature
Vasodilatation
Vasoconstriction
Leukocyte aggregation
Endothelial-cell dysfunction

Organs (Kidney, Liver, Lung, Brain)
Dysfunction
? Metabolic defect

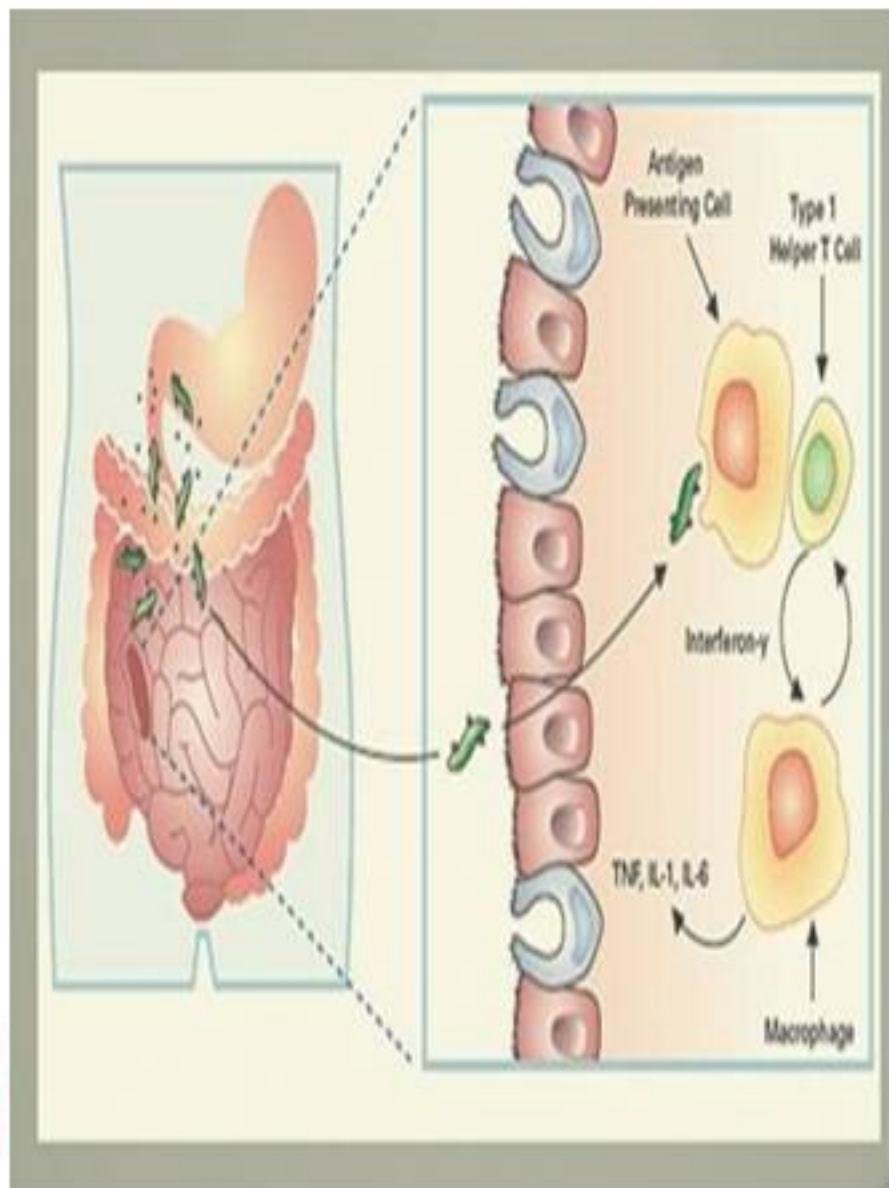
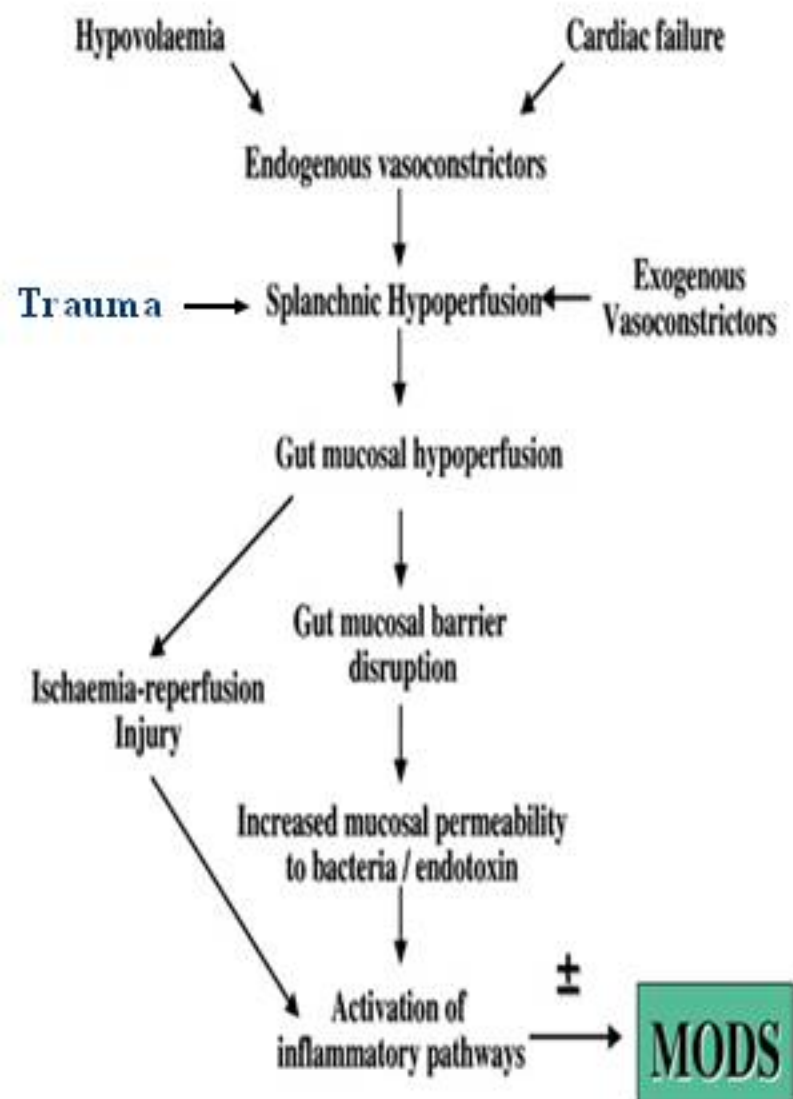
Shock

Refractory hypotension

Multiple-organ-system Failure

Recovery

Death



BOZUCULAR

diğer hücreler
ec matrix
hipoksi
medyatörler
stress

ENDOTEL

vasomotor tonus
hücre trafiğı
koagülasyon
permeabilite
anjiogenez

CO ↓
arteriol vasokon.s.
j. vazopleji
kapiller kaçış ↑
prokoagulan uyarı
Eritrosit ↓
Lökosit deform. ↓

İSKEMİ → **ENDOTEL AKTİVASYONU**



Aktin polimerizasyonu ↑
VAZOMOTOR DEĞ.

Prokoagulan yüzey ↑
KOAGÜLASYON

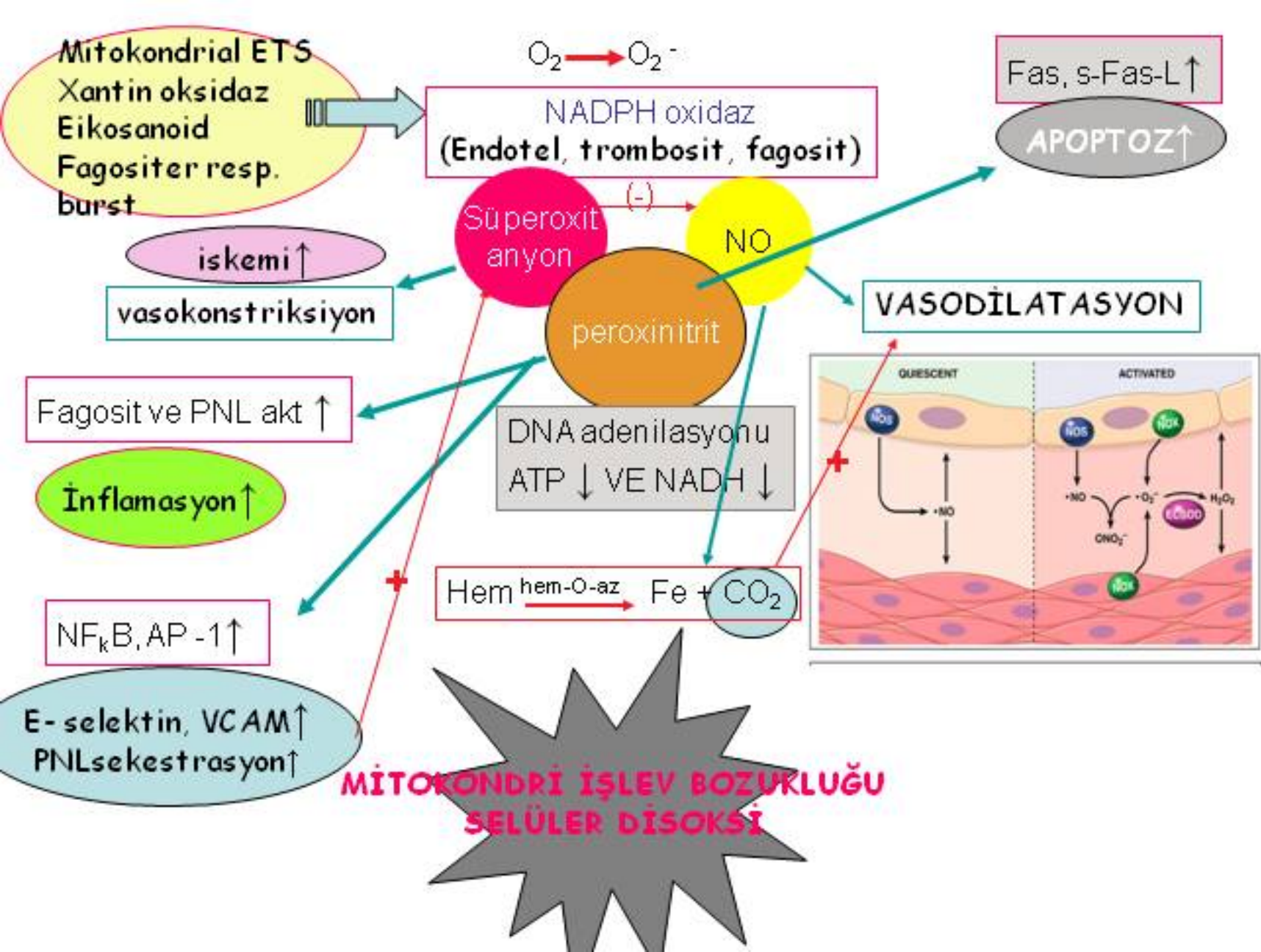
Bariyer fonk. ↓
↓
Diffüz kapiller kaçak
PERMEABİLİTE BOZ.

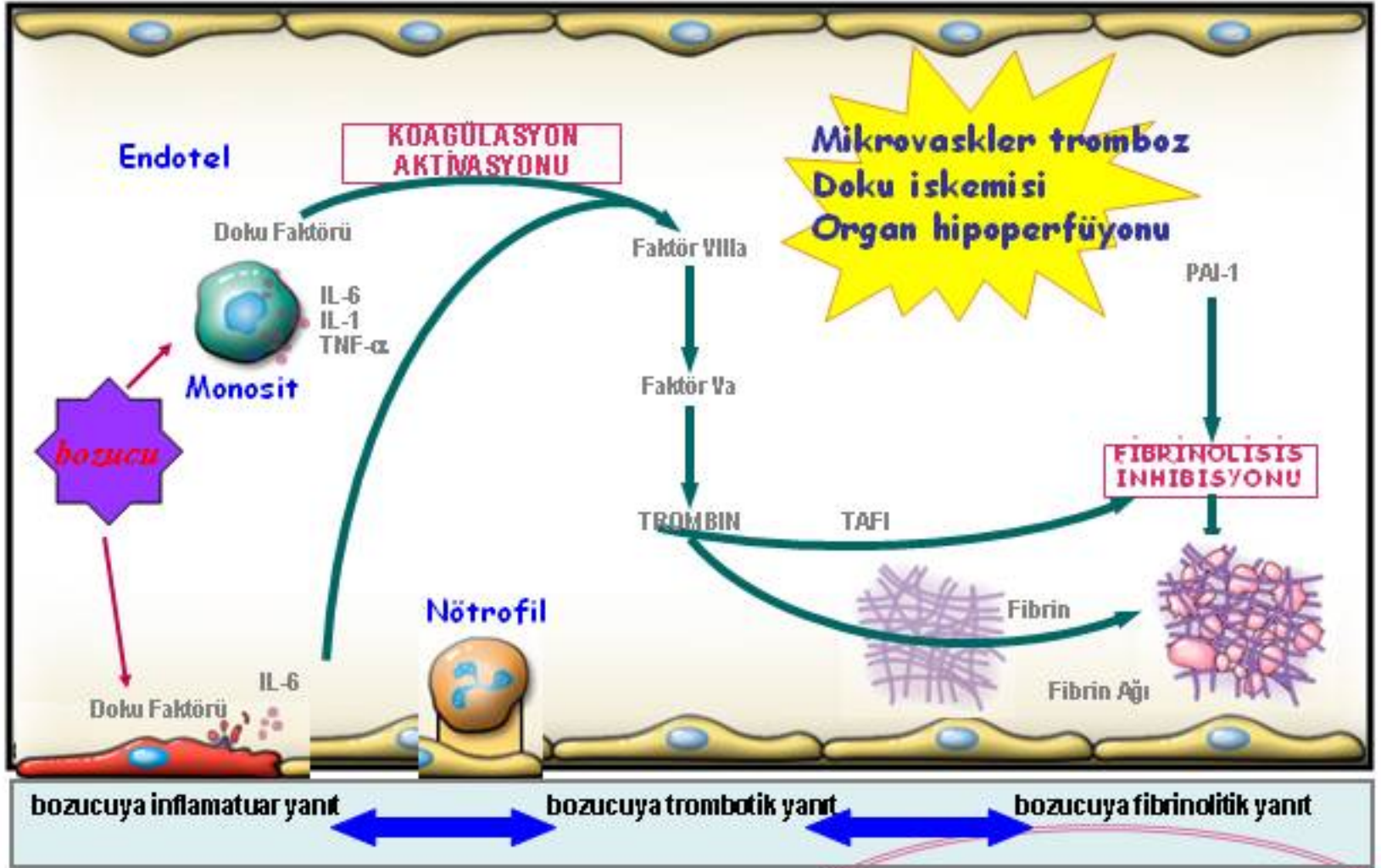
ICAM, VCAM, IL6, IL8 ↑
↓
Proinflamatuvar aktivasyon
İNFLAMASYON

İnflamasyon
KISIR DÖNGÜ

İskemi
Reperfüzyon



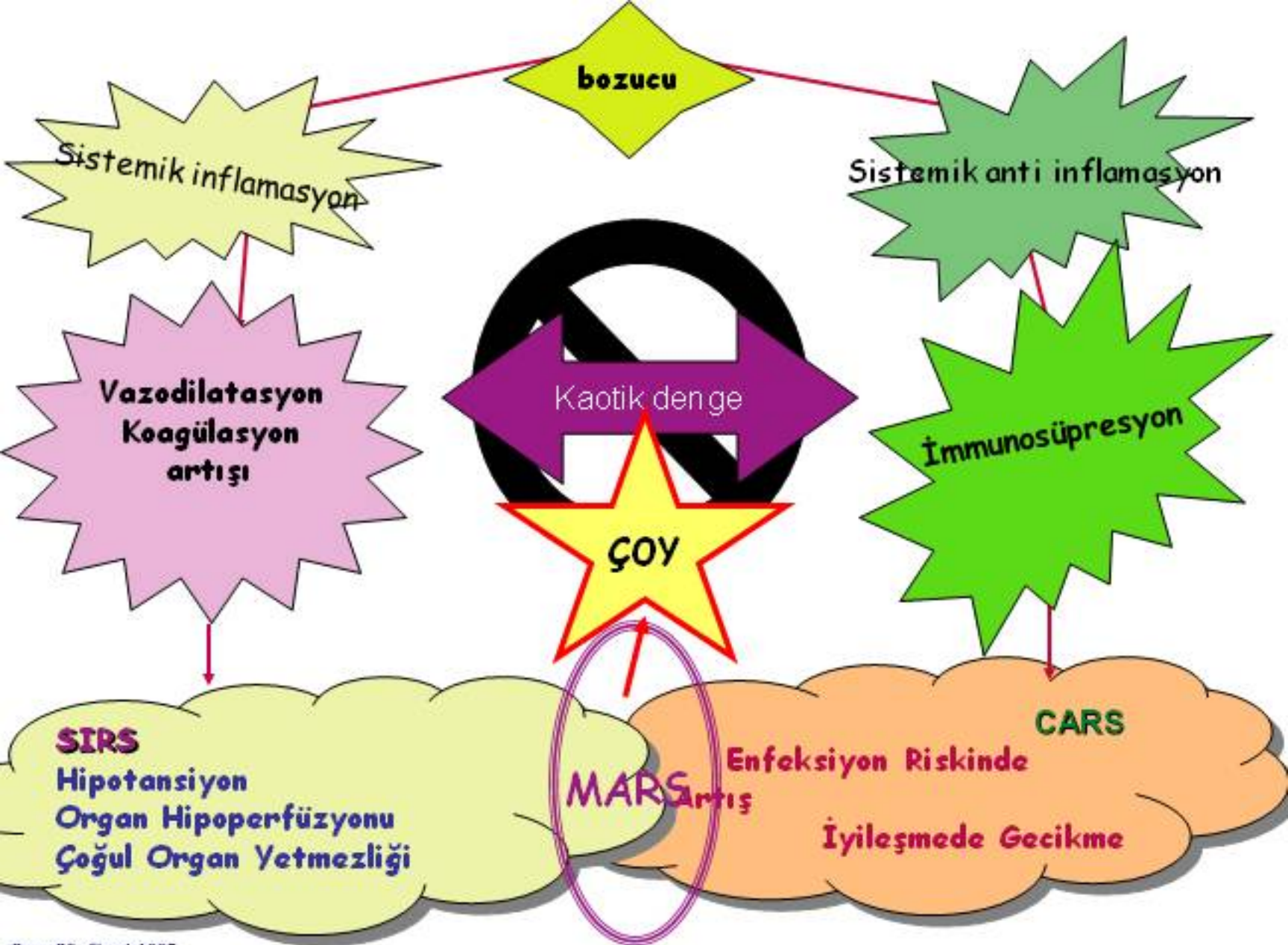




Trombomodulin, Protein S ve C
TPA, Prostosiklin, NO,
Adenozin difosfatlar,
Antitrombin-III

← antikoag-prokoag →

Adezyon molekleri,
İnflamatuvar mediatörler, Doku faktörü,
Proteazın aktiflediği reseptörler,
Fosfolipid mikropartiküller, PAI-1



bozucu

Sistemik inflamasyon

Sistemik anti inflamasyon

Vazodilatasyon
Koagülasyon
artışı

Kaotik denge

İmmunosüpresyon

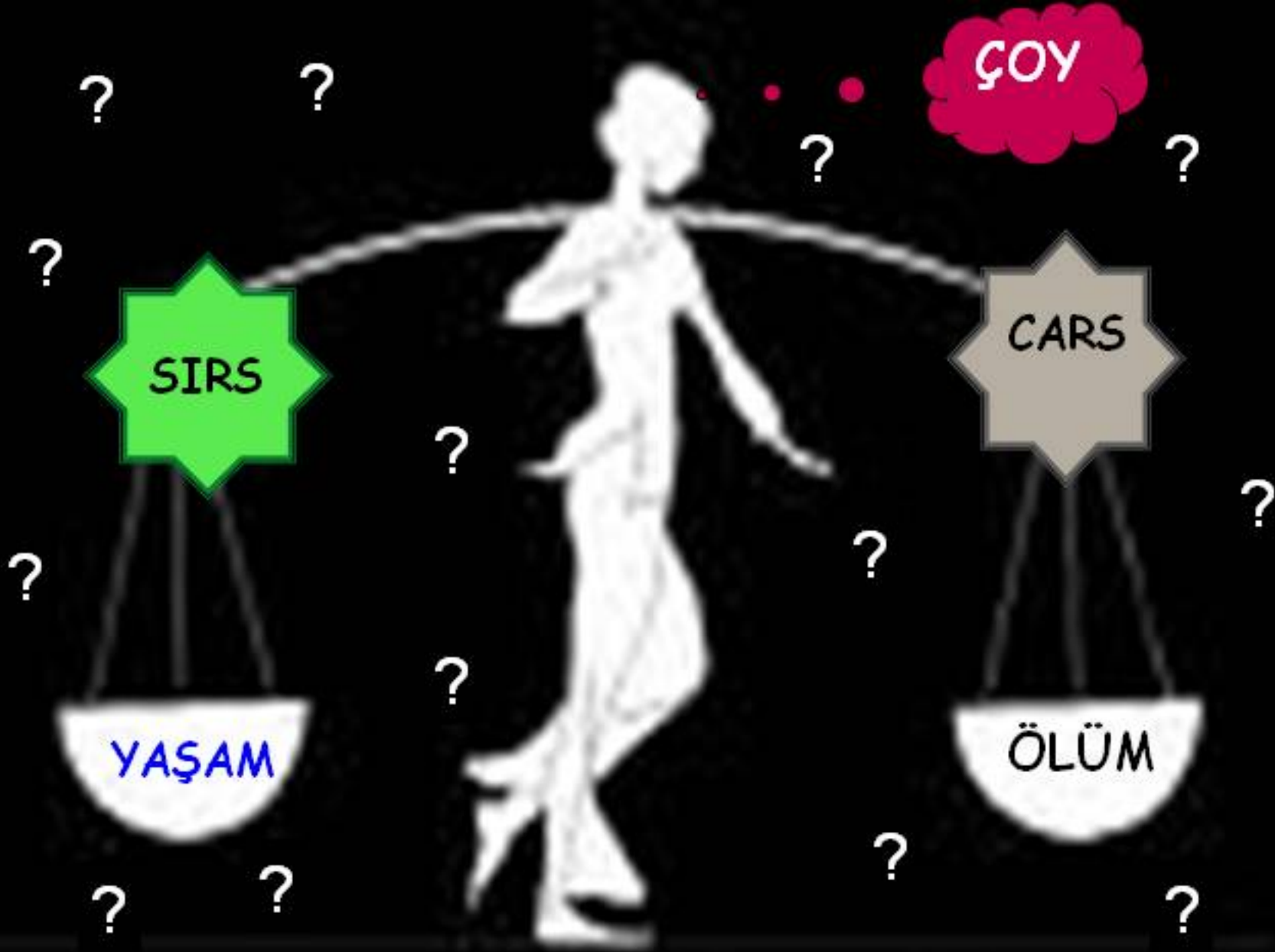
ÇOY

SIRS
Hipotansiyon
Organ Hipoperfüzyonu
Çoğul Organ Yetmezliği

MARS

CARS
Enfeksiyon Riskinde
Artış

İyileşmede Gecikme



- 1963 ile 2000 arasında ÇYBÜ sepsis nedeniyle ölüm
 - %97 den ortalama %10'a geriledi.
- ÇYBÜ ölümlerin %97-100'ü ÇOY ile ilişkili görünmekte
- ABD, hospitalize edilen çocukların %4,5'i ve harcanan paranın %19,5'u ÇOY ile ilgili.
- ÇOY gelişen hastalarda mortalite %36-54 bildirilmiştir
- Ölümlerin büyük çoğunluğu ÇOY tanısı konulduktan sonraki bir hafta içinde gerçekleşiyor

(Wilkinson JD, Crit Care Med 1986 . Proulx F, Crit Care Med 1994. Kutko MC, Pediatr Crit Care Med 2003. Johnston, J Pediatr 2004)

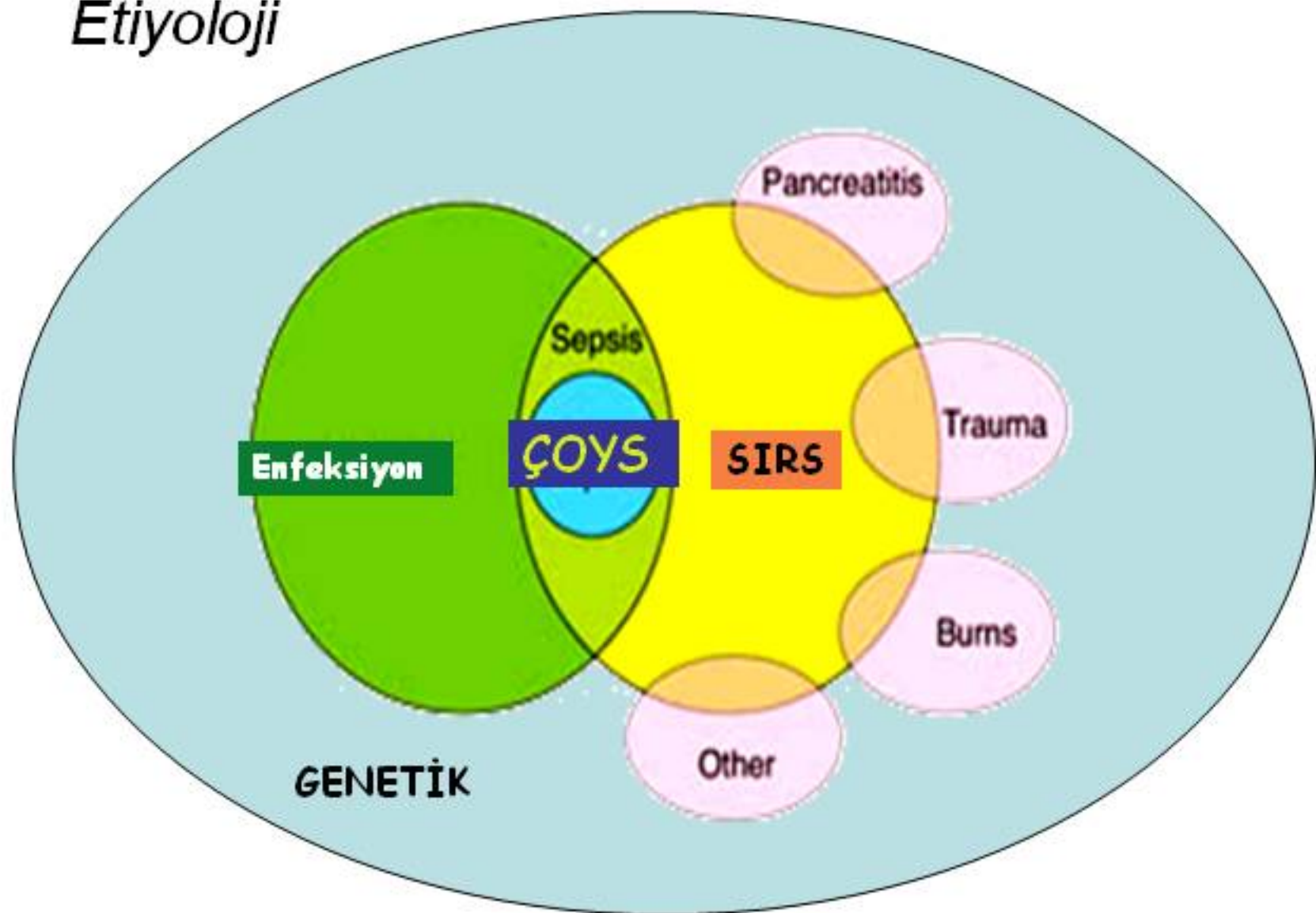
-
- **Birincil:** Hastalandırıcı etkenin kendisi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünölen ÇÖY .
 - Çocuklarda daha sık görölen bu durum.
 - Başvuruyu izleyen ilk 7 gün içinde gelişir.
 - **“Ardışık”** ya da **“ikincil”** : ya başvuruyu takip eden 7 günden sonra ortaya çıkar
ya da
 - ilk 7 gün içinde ama en fazla sayıda organ fonksiyon bozukluğu 72 saatten daha uzun sürede olacak şekilde gelişir.
-

ÇOY

- ÇYBÜ alınan hastaların %10.9 - 56.5'inde tespit edilmiş
- Bunların
 - % 86'ında başvuruda var
 - %87'sinde ilk 72 saat içinde en fazla sayıda organı ilgilendiren ÇOY gelişmiş

(Proulx F, Crit Care Med 1994, Tantalean JA, Pediatr Crit Care Med 2003.)

Etiyoloji



- *Sepsis en önemli yol açıcı nedendir*

- *Kritik hastaların ½ den fazlasında ÇOY, sepsis olmadan gelişir*
 - akut asfiksi,
 - doğumsal metabolik hastalıklar,
 - akut solunum yetmezlikleri,
 - akut böbrek yetmezlikleri,
 - kafa içi kanama,
 - dejeneratif nörolojik hastalıklar gibi kritik hastalık durumları,
 - travma,
 - yanıklar,
 - cerrahi girişim,
 - transplantasyon,
 - pankreatit.....

Wilkinson 1986	n:831 %60 cerrahi tek	ÇOY: %27	Genel mortalite: %7,5 %97 ÇOY+	ÇOY + ise mortalite %54 ÇOY – ise <%1
Proulx 1994	n:777 %43,5 kardiyak cerrahi tek	ÇOY: %10,9 ÇOY+ sepsis %22	Genel mortalite: %10,9 %100 ÇOY+	ÇOY + ise mortalite %50,6
	Ölüm ÇOY tanısından ilk 7günde: %88	sonraki ilk 24 saatte: %51		
Kutko 2003	n: 96 %70,8 onkol. %13,5 BMT %50 sepsis tek	ÇOY: %72,9 BMT % 92 'si ÇOY+ Mortalite %38,5	Genel mortalite %13,5 %100 ÇOY+	Septik olanda ÇOY + ise mortalite %18.6 ÇOY- ise 0

Organ yetmezlikleri oranı

	Solunum	KVS	nörol	hemat	renal	hepatik
Wilkinson 1986, ABD	%88	%44	%24	%7	%5	-
Tantalean 2003, G. Amerika	%68	%51	%27	%18	%12	%7
Leteurtre 2003, Fransa -Kanada	%55	%56	%25	%14	%13	%17

Organ sayısı ve ölüm

Yetersiz Organ Sayısı	Wilkinson 1986, ABD	Proulx 1994, Kanada	Tantalean 2003, G. Amerika	Leteurtre 2003, Fransa -Kanada
	Mortalite	Mortalite	Mortalite	Mortalite
1	%1	-	-	%0.6
2	%11	%6	%29.4	%3
3	%50	%80	%38.8	%10
4	%75	%78	%84.2	%19
5	-	%83	%100	%43
6	-	%100	%100	%50

- **1992, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference**
 - *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. (Crit Care Med 1992;20:864-874)*
- **2001, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference**
 - *Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E et al; For the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. (Crit Care Med 2003; 31:1250 –1256.)*

2002, San Antonio Texas, 5 ülke, 20 uzman.

*Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Members of the **International Consensus Conference Panel: International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. (Pediatr Crit Care Med 2005;6:2-8)***

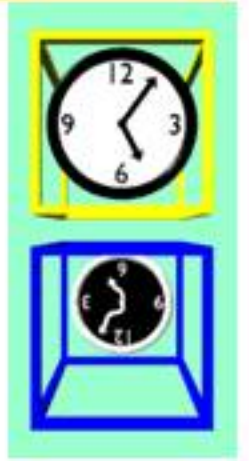
Yaş grubu		Kalp hızı/dk		Solunum hızı/dk	Lökosit sayısıX10 ³ /mm ³	Sistolik KB mmHg
		Taşikardi	Bradikardi			
Yenidoğmuş	0 gün-1 hf	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
Yenidoğan	1hf-1 ay	> 180	< 100	> 40	> 19,5 ya da < 5	< 75
Süt çocuğu	1ay-1 yaş	> 180	< 90	> 34	> 17,5 ya da < 5	< 100
Oyun çocuğu	2-5 yaş	> 140	-	> 22	> 15,5 ya da < 6	< 94
Okul çocuğu	6-12 yaş	> 130	-	> 18	> 13,5 ya da < 4,5	< 105
Adölesan	13-18 yaş	> 110	-	> 14	> 11 ya da < 4,5	< 117

Çocuklarda yaşa özel vital bulgular ve laboratuvar değerleri

(alt sınır olarak 5. persentil, üst sınır olarak 95. persentil değerleri verilmiştir).

Çoğul Organ Yetmezliği

- 1- Kardiyovasküler
- 2- Solunumsal
- 3- Nörolojik
- 4- Hematolojik
- 5- Renal
- 6- Karaciđer



PEDİATRİK SIRS

- Aşağıdakilerden en az 2'sinin varlığında tanı alır.
- Bunlardan biri **anormal sıcaklık** ya da **beyaz küre sayısı** olmalıdır.

1-Vücut sıcaklığı

> 38,5 °C ya da < 36°C

(ölçüm rektal, oral, mesane içi ya da santral kateter probuyla yapılmış olmalı)

2-Kalp hızı değişikliği

■ Taşikardi

Yaşa göre ortalama kalp hızının > 2 SD olmalı

(dışardan bir uyarıcı, ağrılı uyarıcı, kronik ilaç kullanımı olmadan ya da ½ - 4 saat boyunca ısrar eden ve başka bir şekilde açıklanamayan)

ya da

■ Bradikardi (< 1 yaş çocuklar için)

Yaşa göre ortalama kalp hızının $< 10p$ olmalı

(dışardan vagal uyarıcı, beta blokör ilaç alımı, konjenital kalp hastalığı olmadan ya da ½ saat boyunca ısrar eden ve başka bir şekilde açıklanamayan)

3-Takipne

- Yaşa göre ortalama solunum hızının > 2 SD olmalı.

ya da

- Altta yatan nöromuskuler bir hastalık ya da Genel anesteziye alınmış olma gibi bir etkene bağlı olmadan akut olarak mekanik ventilasyona alınmış olmalı

4- Beyaz küre sayısı

- yaşa göre yükselmiş ya da azalmış olmalı.

ya da

- $> 12000/ \text{mm}^3$ ya da $< 4000/ \text{mm}^3$ olmalı

ya da

- immatur nötrofil $> \%10$ olmalı.



PEDİATRİK SEPSİS

- Kanıtlanmış ya da şüphelenilen bir enfeksiyonla birlikte ya da

- Onun sonucu olarak SIRS olması

1- Kanıtlanmış ya da şüphelenilen herhangi bir patojenle enfeksiyon olması (*kültürde üreme olması, doku boyası ya da PCR pozitifliği*)

ya da

2- Enfeksiyonla ilişkisi kuvvetle muhtemel bir klinik tablonun bulunması.

- Enfeksiyon kanıtları;

- *pozitif fizik muayene bulgusu,*
 - *görüntüleme ya da laboratuvar test sonucu (normalde steril olan bir vücut sıvısında beyaz küre bulunması, perfore bir organ, AC grafisinde pnömonik infiltrasyon gibi)*
 - *peteşial veya purpurik döküntü, purpura fulminans vb olabilir.*
-

AĞIR SEPSİS

- *Sepsise ek olarak aşağıdakilerden **birinin** bulunması ile tanı alır.*

1- Kardiyovasküler organ yetmezliği

ya da

2- Akut solunum distressi sendromu

ya da

3- İki ya da daha fazla diğer organ yetmezliği olması

SEPTİK ŐOK

- Sepsis
ile birlikte
- Kardiyovasküler organ yetmezliği hali



PEDİATRİK ÇOY

- *Bir hastada*
 - *eş zamanlı ve akut bir şekilde*
 - *2 ya da daha fazla sayıda organ fonksiyon bozukluğu gelişmesi hali*
 - **Her organ ya da sistem için**
 - **Aşağıdakilerden en az birinin** olmasıyla tanı alır
-

A-Kardiyo - vasküler Sistem

1 saat içinde ≥ 40 ml/kg izotonik sıvı uygulanmasına rağmen;

1-Hipotansiyon

- Kan basıncının yaşa göre $< 5.$ p düşmesi
ya da
- Sistolik kan basıncı yaş normaline göre < 2 SD olması
ya da
- Kan basıncının normal sınırlarda sürdürülebilmesi için vazoaktif ilaç ihtiyacı olması
(Dopamin > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ya da dobutamin, epinefrin ya da nor epinefrin herhangi dozda)



ya da

2- Aşağıdakilerden 2' si

- Açıklanamayan **metabolik asidoz**: baz açığı > 5 mEq/L
- **Arteriyel laktat** $>$ normal üst sınırın 2 katı
- **Oligüri**: idrar çıkışı < 0.5 ml/kg/sa
- **Uzamış kapiller refil** > 5 sn
- **Santral – periferel sıcaklık farkı** > 3 °C

B-Solunum Sistemi

1- PaO₂/FiO₂ <300 olmalı

(konjenital siyanotik kalp hastalığı ya da önceden bilinen AC hastalığı yokken)

ya da

2-PaCO₂ > 65 mmHg

ya da

bazal değerinin 20 mmHg üzerinde olmalı

ya da

3-Kanıtlanmış O₂ ihtiyacı olmalı

O₂ akımı azaltılarak test edildiğinde akımın artırılmasına ihtiyaç olmalı

ya da

satürasyonu ≥ %92 tutmak için FiO₂ > %50 gerekmeli

ya da

4-Tercihsiz bir şekilde invaziv ya da noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmalı

(cerrahi hastalarda ise ameliyat sonrası dönemde hastanın ekstübe olmasına engel olan akut inflamatuvar ya da enfeksiyöz bir olay gelişmesi hali)

- Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS);
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 200$,
 - bilateral AC infiltrasyonu,
 - akut başlangıç olması ve
 - akut sol kalp yetmezliği bulgularının olmaması halinde dahil edilmelidir.
- Akut AC hasarı(ALI);
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg olması dışında benzer şekilde tanımlanmalı

C- Nörolojik Sistem



1- Glasgow koma skoru < 11 olmalı

ya da

2- Anormal bazal değere göre Glasgow koma skorunda ≥ 3 puan azalma yaratan akut mental durum değışikliği olmalı

D- Hematolojik sistem

1- Trombosit sayısı

- $< 80.000 /\text{mm}^3$ olmalı

ya da

- kronik hematoloji/onkoloji hastaları için son 3 gün içinde ölçülen en yüksek trombosit sayısına göre %50 azalma olmalı.

ya da

2-İnternational normalized ratio (INR) > 2 olmalı

E- Renal Sistem

1- Serum kreatini

- Yaşa göre normal üst sınırın 2 kat üstünde ya da
- Bazal kreatinin değerinde 2 kat artış olmalı

F- Hepatik Sistem

1- Total bilirubin > 4 mg/dl (yenidođanlara uygulanmaz)

ya da

2- ALT: yaşıa göre normal sınırın 2 kat üzerinde olmalı

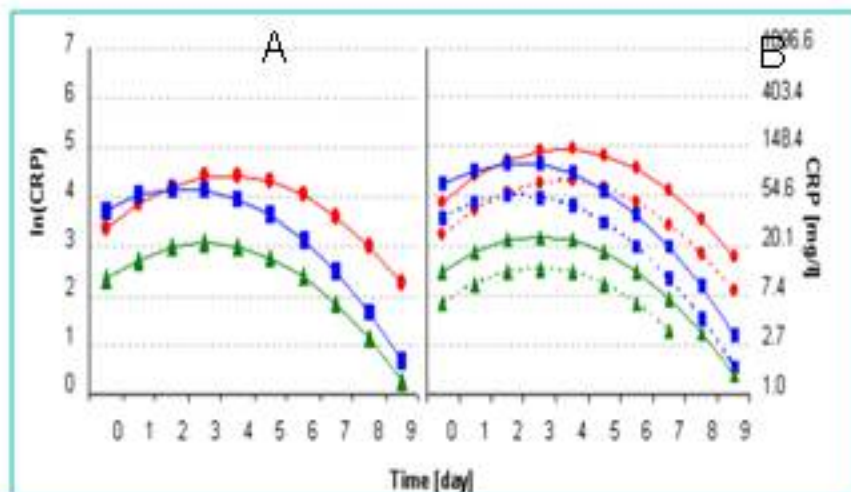


• *Minerva Anestesiol* 2006;72:69-80

G. P. Castelli, C. Pognani, M. Cita, A. Stuanı, L. Sgarbi, R. Paladini

Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis

.....PCT is the better parameter to estimate severity, prognosis or further course of the disease.....



MODS: CRP level curves

A: ▲, Noninfectious group; ■, septic group; and ●, shock and multiple organ dysfunction syndrome group. B: non-surgical patients (dashed lines) and surgical patients (solid lines) conditions.

Kyr et al. Critical Care 2007

-
- *J Trauma*. 2002 Dec;53(6):1058-63.
 - Calkins CM, Bensard DD, Moore EE, McIntyre RC, Silliman CC, Biffi W, Harken AH, Partrick DA, Offner PJ.
 - *The injured child is resistant to multiple organ failure: a different inflammatory response?*
 - 534,
.....The rate of postinjury MOF in children was found to be only 3%, with a low (17%) mortality when compared with historical adult data (50%).
.....Postinjury MOF is rare in children, and is less severe when it occurs.

?

- *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2008 Jan;20(1):37-40
- Gao HM, Chang WX, Li N, Li Y, Cao SH.

- **[Evaluation of nuclear factor-KappaB and IKappaB mRNA expression in determining the prognosis of multiple organ dysfunction syndrome.]**

..... expression of IKappaB-alpha mRNA levels in the non-survivor group was significantly lower than that of survivors(0.94+/-0.46 vs. 1.40+/-0.61, P<0.05).

- *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2008 Jan;20(1):29-3
- Chen ZB, Liang YB, Tang H, Lin XS, He DH, Ma ZF.
- **[Study on the relationship between the expression of SOCS-1/3 in the peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple organ dysfunction syndrome and their prognosis.]**

.....To observe the mRNA and protein expression of suppressor of cytokines signaling protein 1/3 (SOCS-1/3) in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in patients with multiple organ dysfunction syndrome.....

.....SOCS-1 may protect the tissue from further damage while SOCS-3 may cause tissue damage indirectly.

The detection of SOCS-1/3 may help to predict the prognosis of MODS.

- PELOD, d- PELOD
- PIM
- PRISM
- PEMOD
- SOFA.....

Mortalitedeki farka bakmakdoğru ve anlamlı mı?

Organ failure free days....

Organ sayısını saymak yerine fonksiyon bozukluğunu derecelendirerek izlemek daha anlamlı olabilir.

Power-law model: organ hız variabiliteleri (HRV, RRV) kaybı ilerleyici hastalıkta hafiften orta dereceye değişmeyi göstermede durağan ölçümlerden daha anlamlı olabilir mi?

(O'Grady NP. Crit Care Med 2003. Parker *MM* Ped Crit Care. 2005)



teşekkürler