



Sepsis Konak Yanıt Heterojenliği ve Bireyselleştirilmiş Tedavi



Mustafa Kemal BAYAR



Sepsis

47 - 50 million
cases
per year¹

At least
11 million
deaths per year²

1 in 5 deaths
worldwide is
associated
with **sepsis**³

Sepsis is the number

- 1**
- Cause of death in hospitals⁴
 - Cause for hospital readmissions⁵
 - Healthcare cost⁶
(e.g. \$62 billion is spent on sepsis healthcare costs in the US alone)

Up to **50%**
of sepsis survivors
suffer from long-term
physical and/or
psychological effects⁷

40%
of cases
are
children
under 5⁸

80%
of sepsis cases
occur
outside
of a hospital⁹

SEPSIS
is always caused by an
infection
like pneumonia or
diarrheal illness¹⁰

SEPSIS is a medical
emergency - if you or someone
you know shows signs of sepsis,
seek medical care immediately.
Every hour counts.¹¹

These signs may indicate sepsis:

Slurred Speech
or Confusion

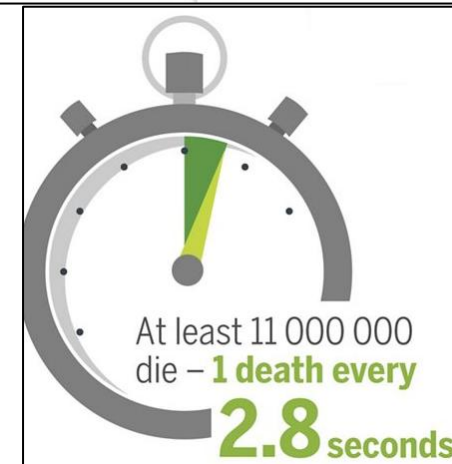
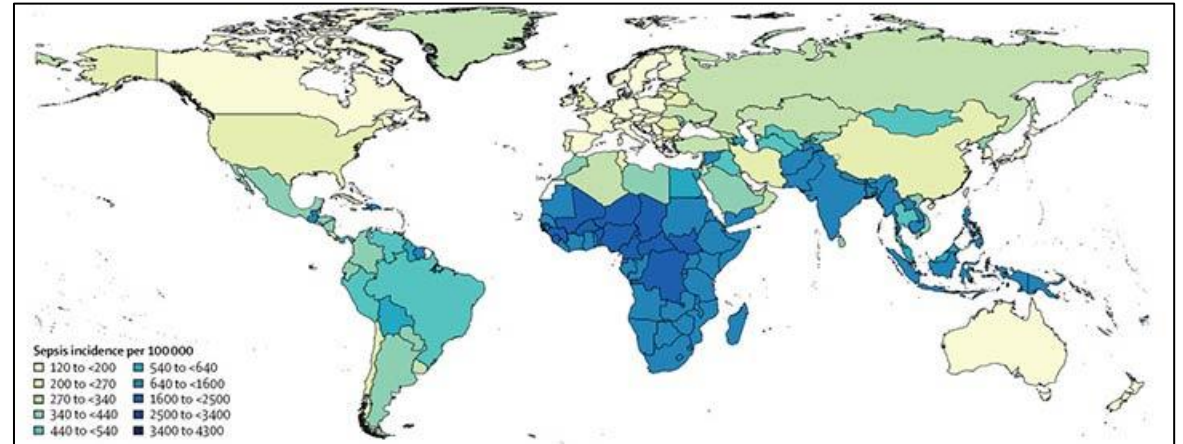
Extrême Shivering
or Muscle Pain
/Fever

Passing No
Urine
All Day

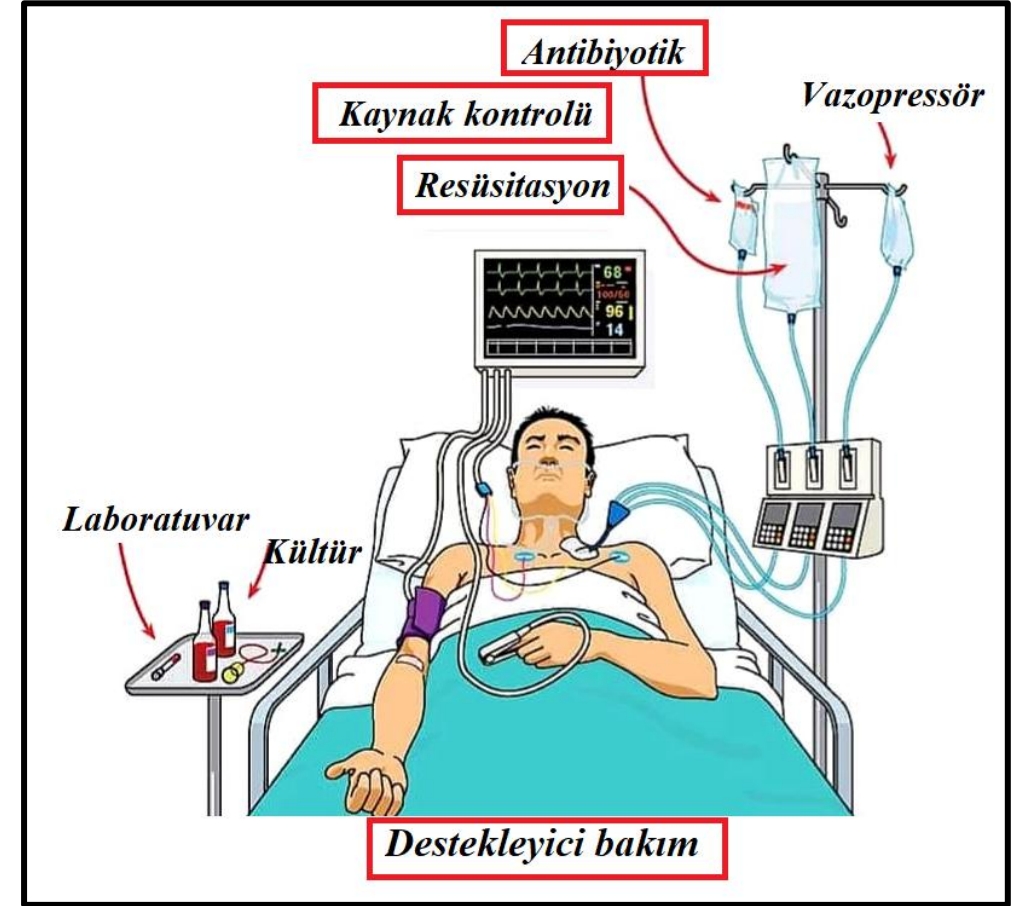
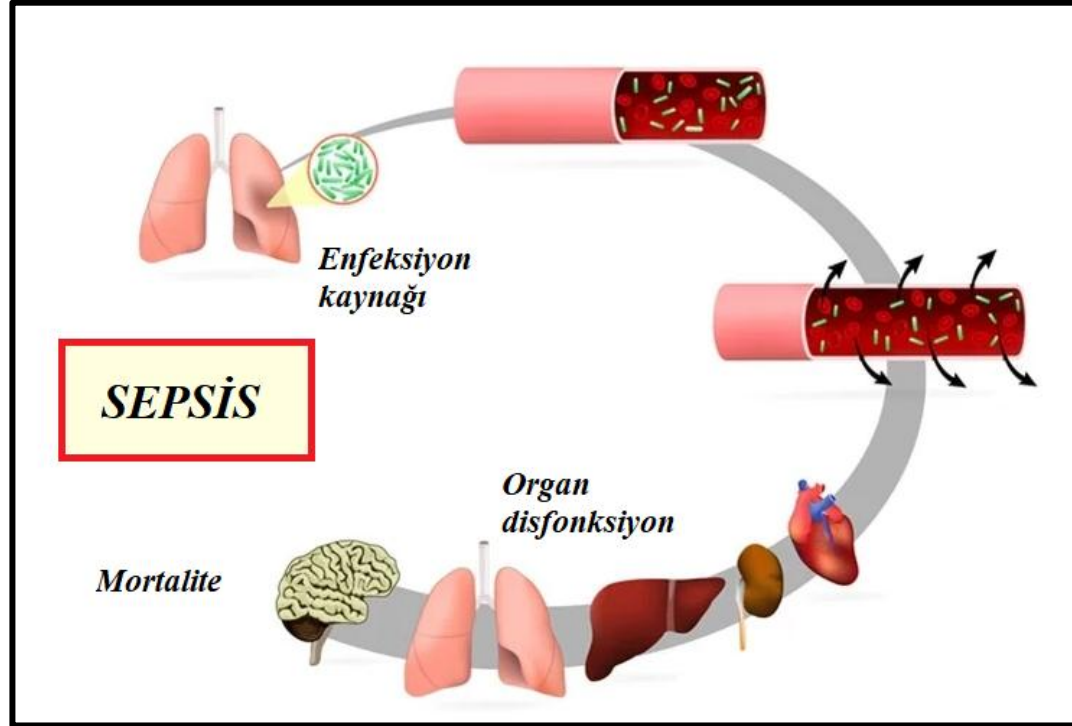
Severe
Breathlessness

It Feels Like
You're Going
to Die

Skin Mottled
or Discolored

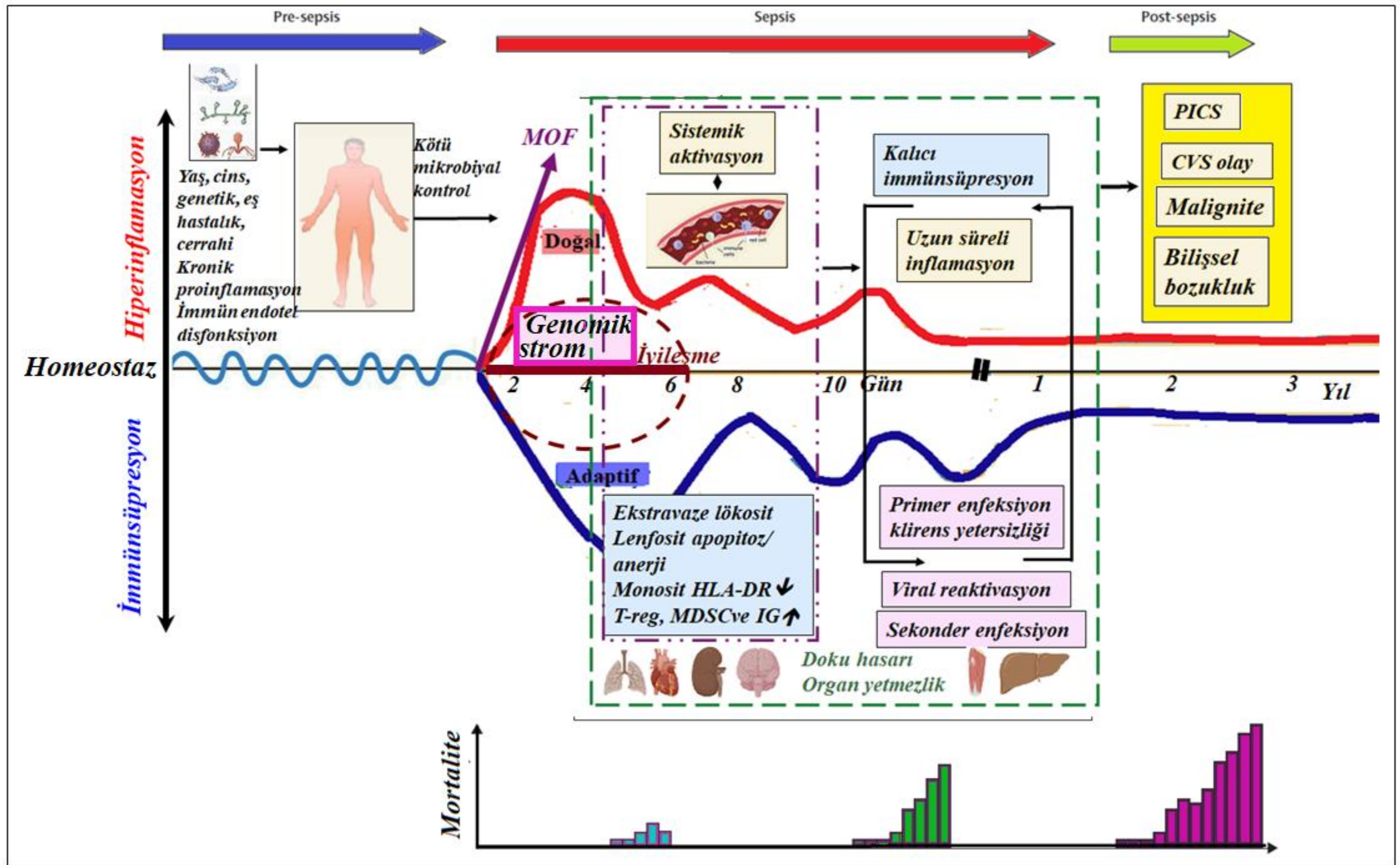


Sepsis - Tedavi

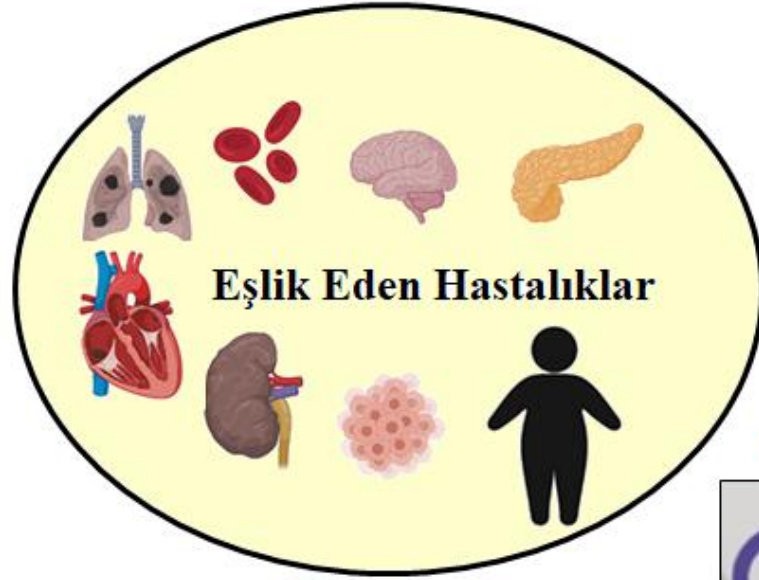


*Konak hedefli tedavilerde **başarısızlık**.*

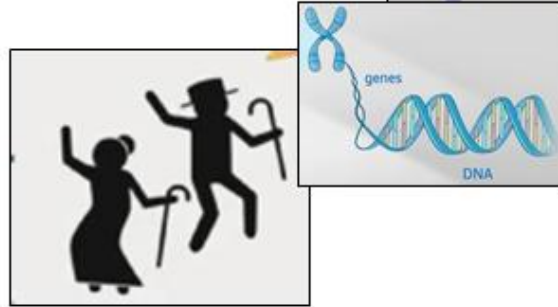
*Sonuçlarda önemli iyileşmeler gösteren **etkili tedaviler** ??????*



Hastaya özgü heterojenlik

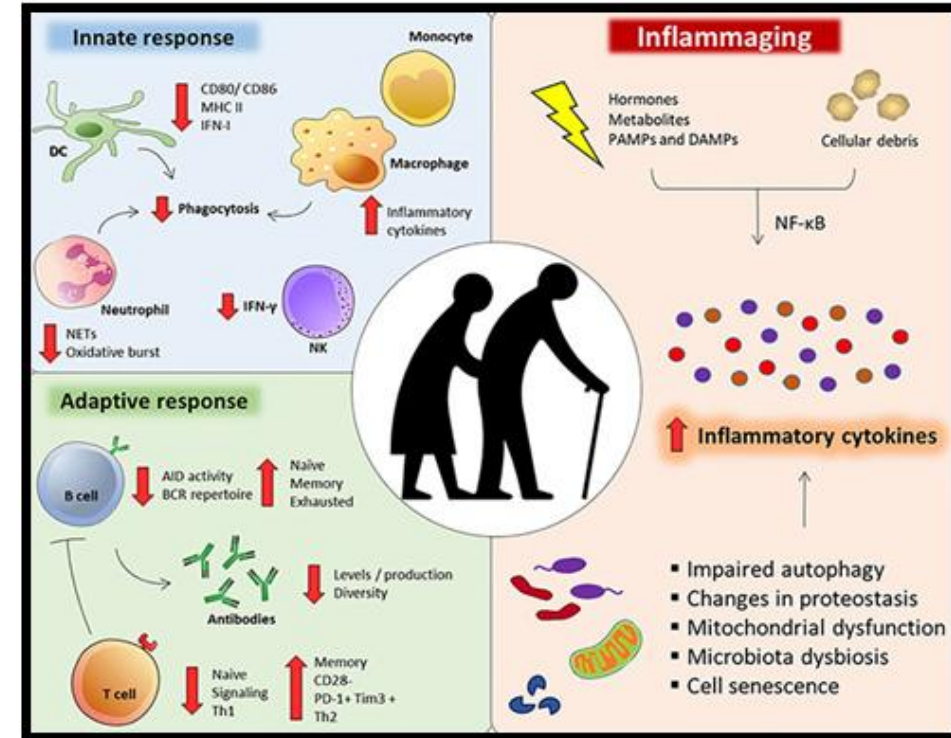
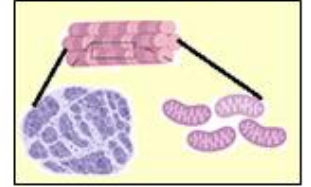


Cinsiyet



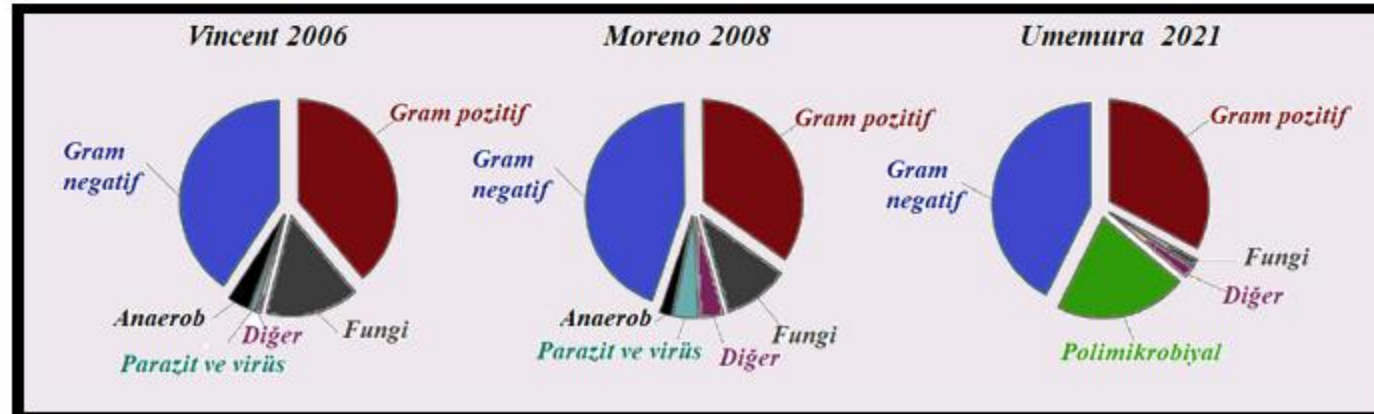
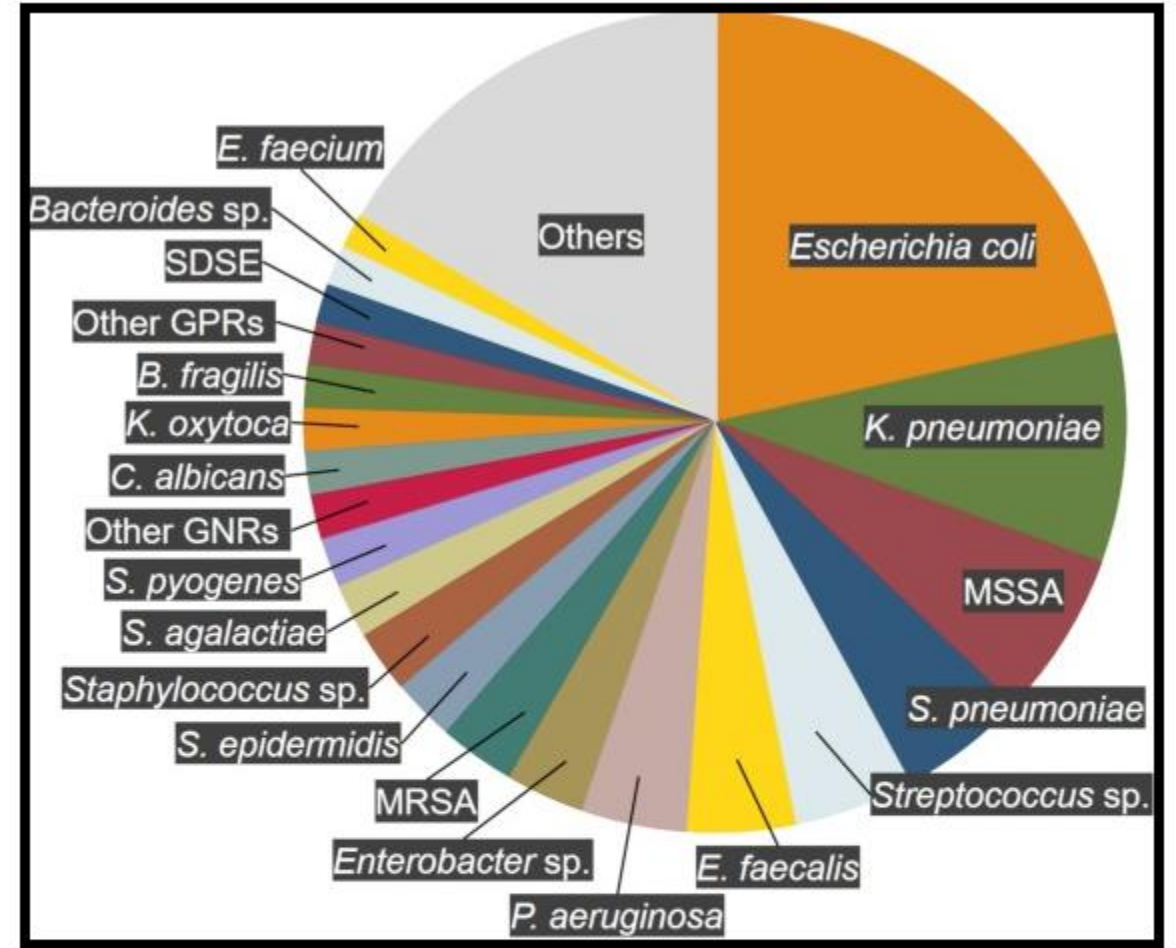
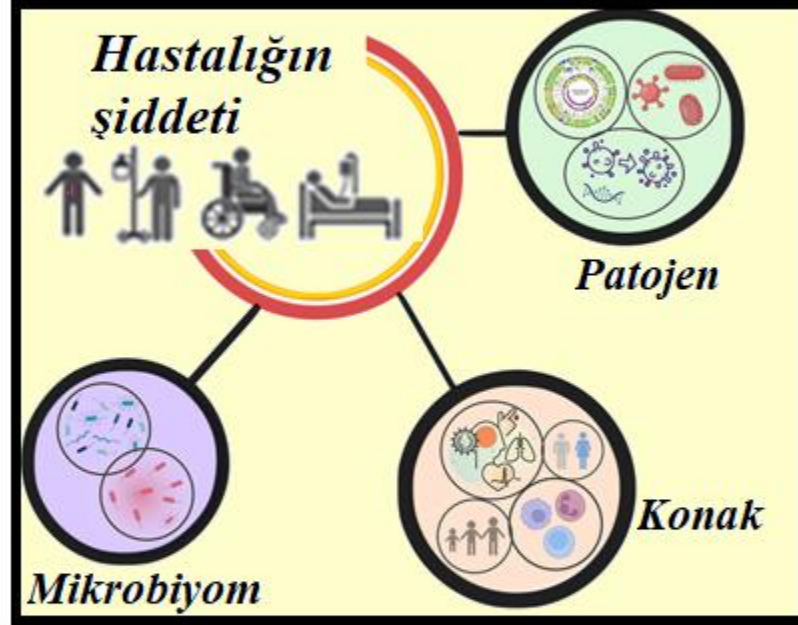
İmmünyaşlanma

Yaş



Patojenik organizmalar

Konak yanıtında farklılıklar



Enfeksiyon Bölgesi

YBÜ yaygınlığı:

Akciğer (%64)

Abdomen (%20)

Kan dolaşımı (%15)

Renal - genitoüriner (%14)

Septik şok:

İntraabdominal (%72,2)

İdrar yolu (%70,2)

He:

Akciğer %56,3

Abdomen %37,3

Diğer %6,4

Mortalite: Jeganathan

Pulmoner (%28)

Abdomen (%15)

Genitoüriner (%7)

Cerrahi Sepsis: Abdomen %30,65

Mortalite: Chou:

Abdomen (%30,65)

Alt solunum yolu (%27,70)

Safra yolu (%25,48)

Mortalite Chen:

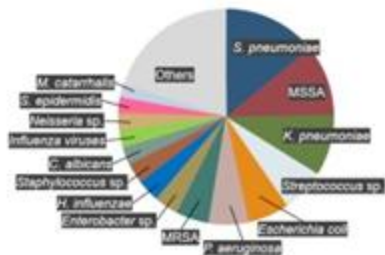
Alt solunum yolu - en yüksek.

Sepsis sonuçlarını belirleme:

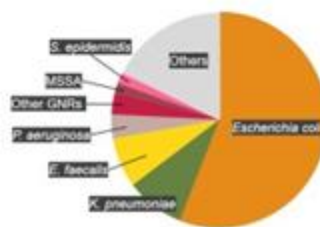
Enfeksiyon bölgesinin önemi

Riskli enfeksiyon bölgeleri için yönetim stratejileri ?

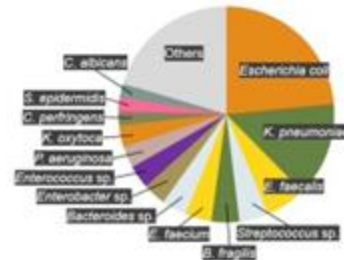
Respiratory



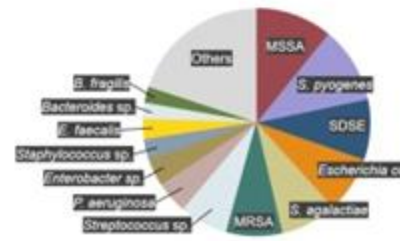
Urinary tract



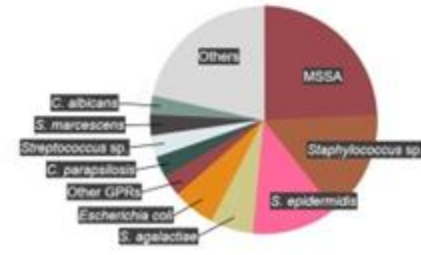
Abdominal



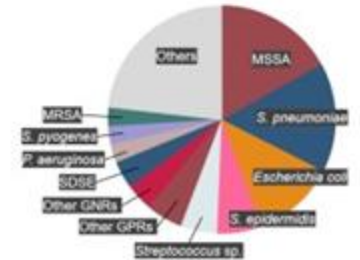
Bone/Soft tissue



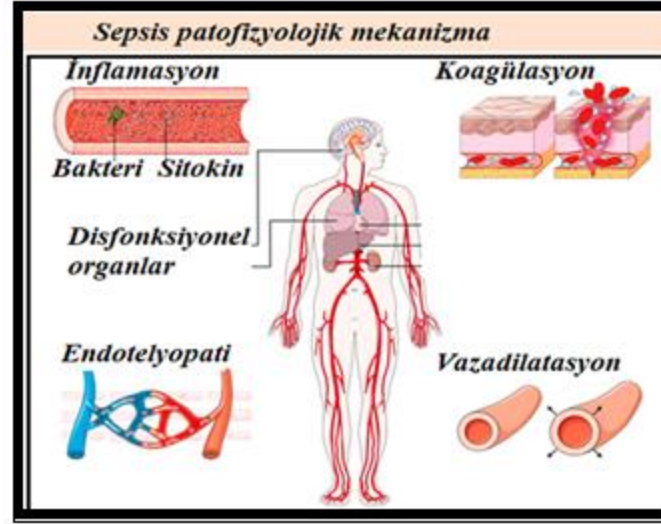
Cardiovascular



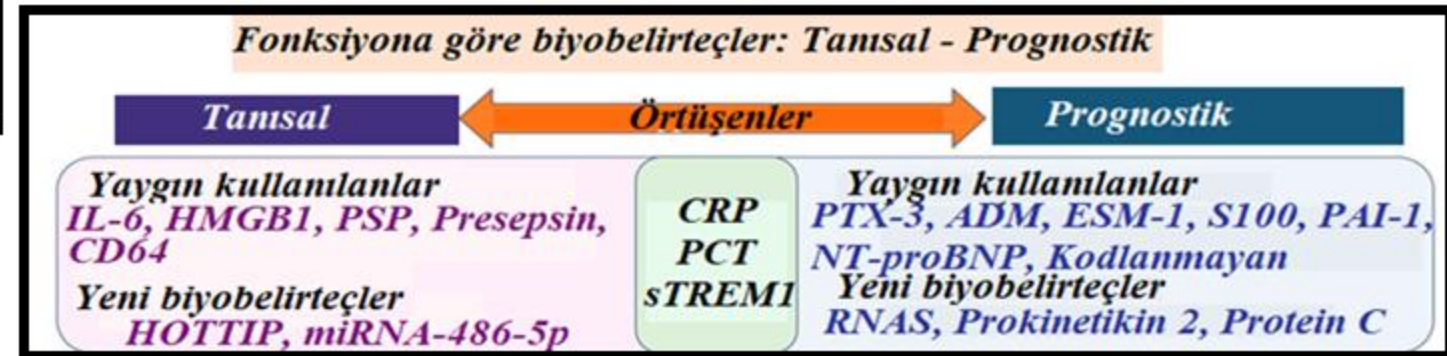
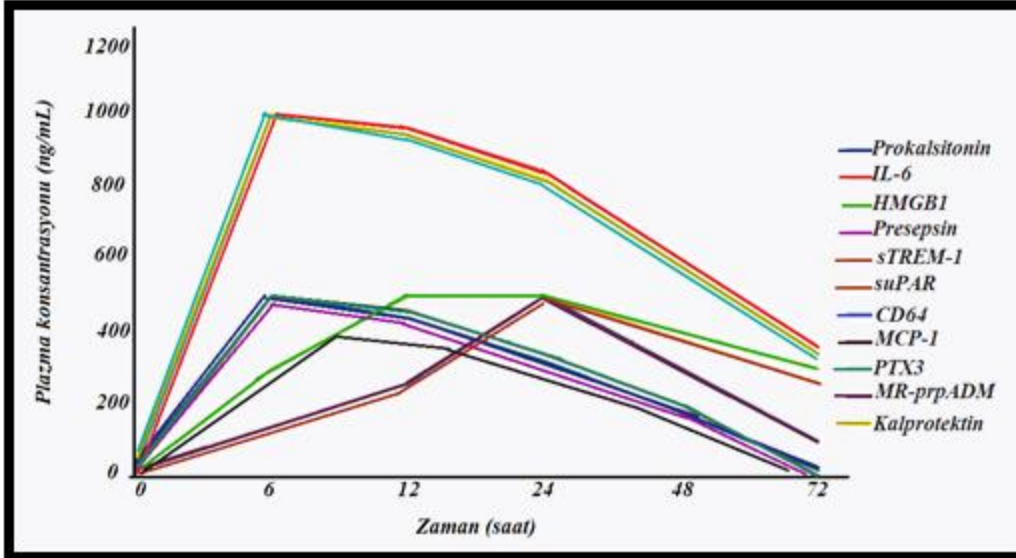
Others



Sepsis patofizyolojik mekanizmalar biyobelirteçler



İlişkili biyobelirteç	
İnflamasyon CRP, PCT, IL6 HMGB1, PSP, Presepsin, CD64 sTREM1, PTX3 HOTTIP, miRNA 486-5p	Koagülasyon Protein C-S, PAI1, Platelet, Fibrin, D-dimer PT, AT, FIX, FV aPTT
Endotelyopati PC, ADM, ESM1 S100B, Zo-1, OCLN, CLDN-5 sFlt-1, sE- selektin, sICAM1, sVCAM1, VEGF	Vazodilatasyon NT-proBNP, BP, HR, CO, SaO2, Stıvı resüsitasyon, İlaş etkileşimi
Organ disfonksiyon SOFA, PT, Scr, CysC, SuPAR, KIM1, NGAL, PenKid, CHF	



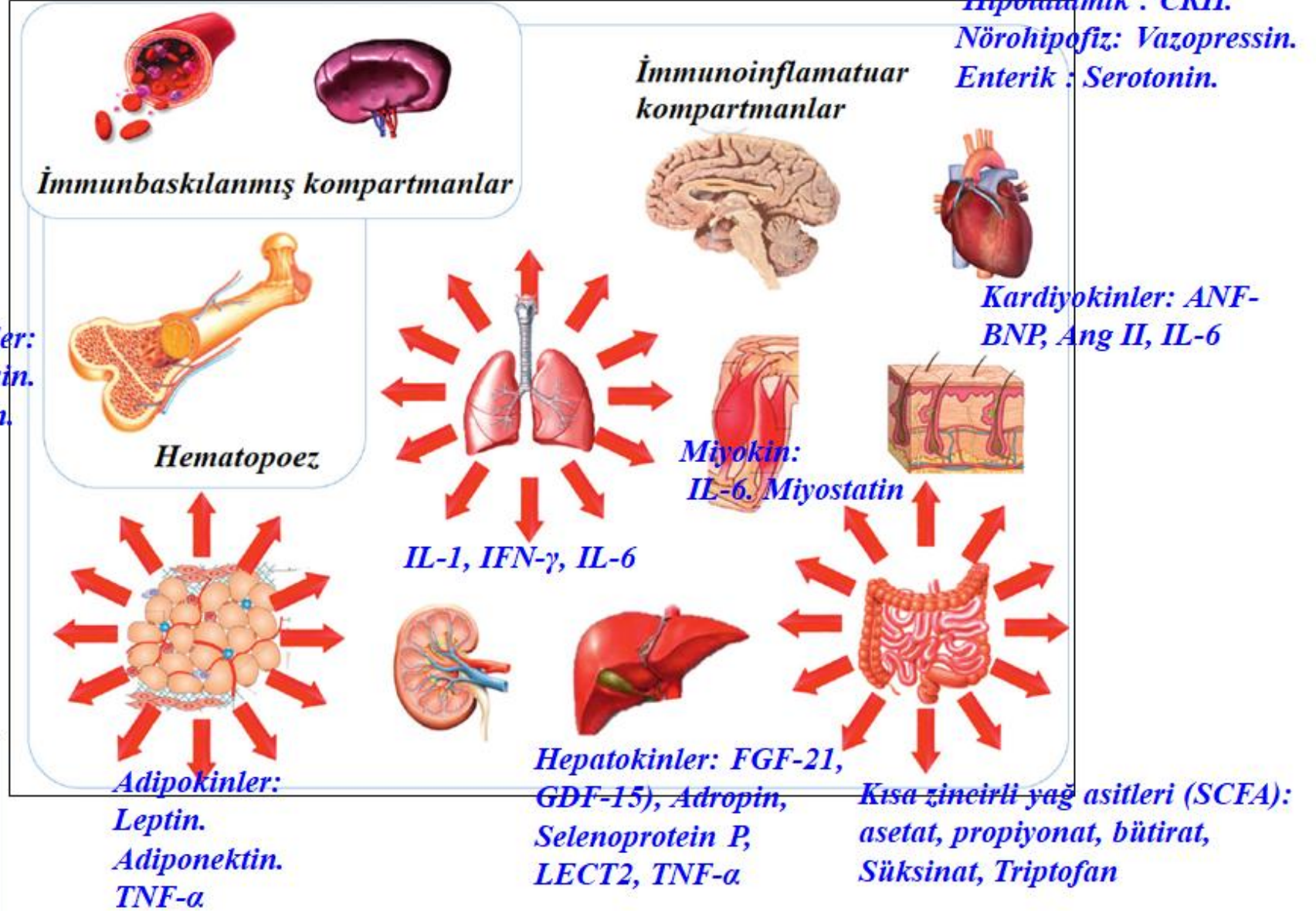
**Sistemik bağışıklık
düzensizliği XXXX**

**Bölmelere Ayrılmış
Bağışıklık Yanıtı**

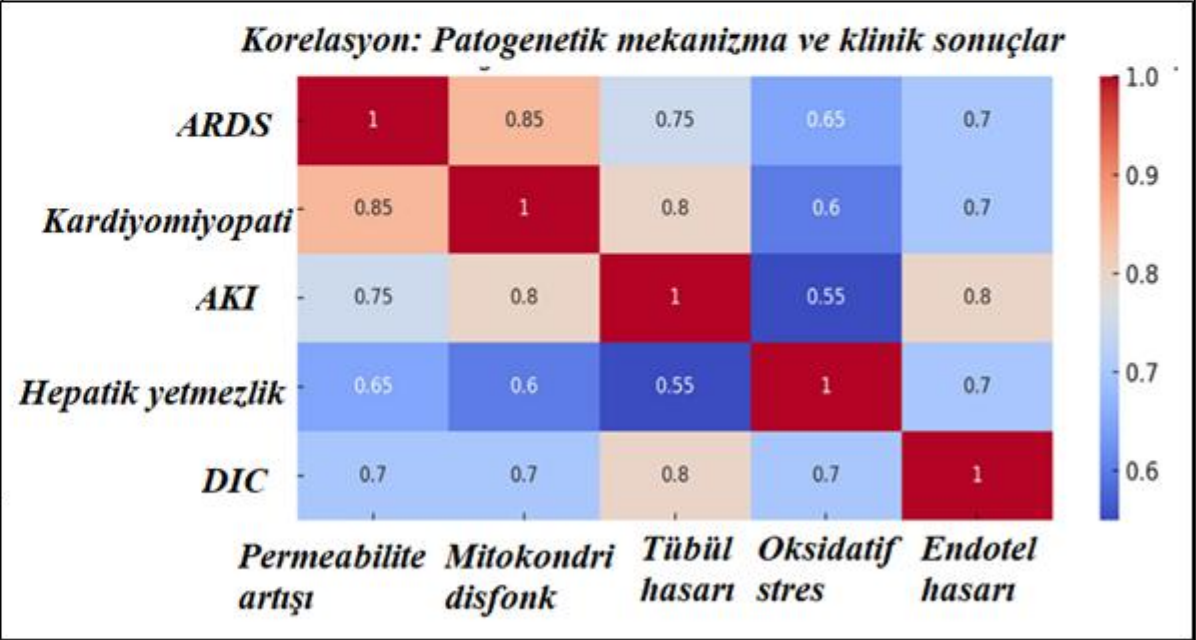
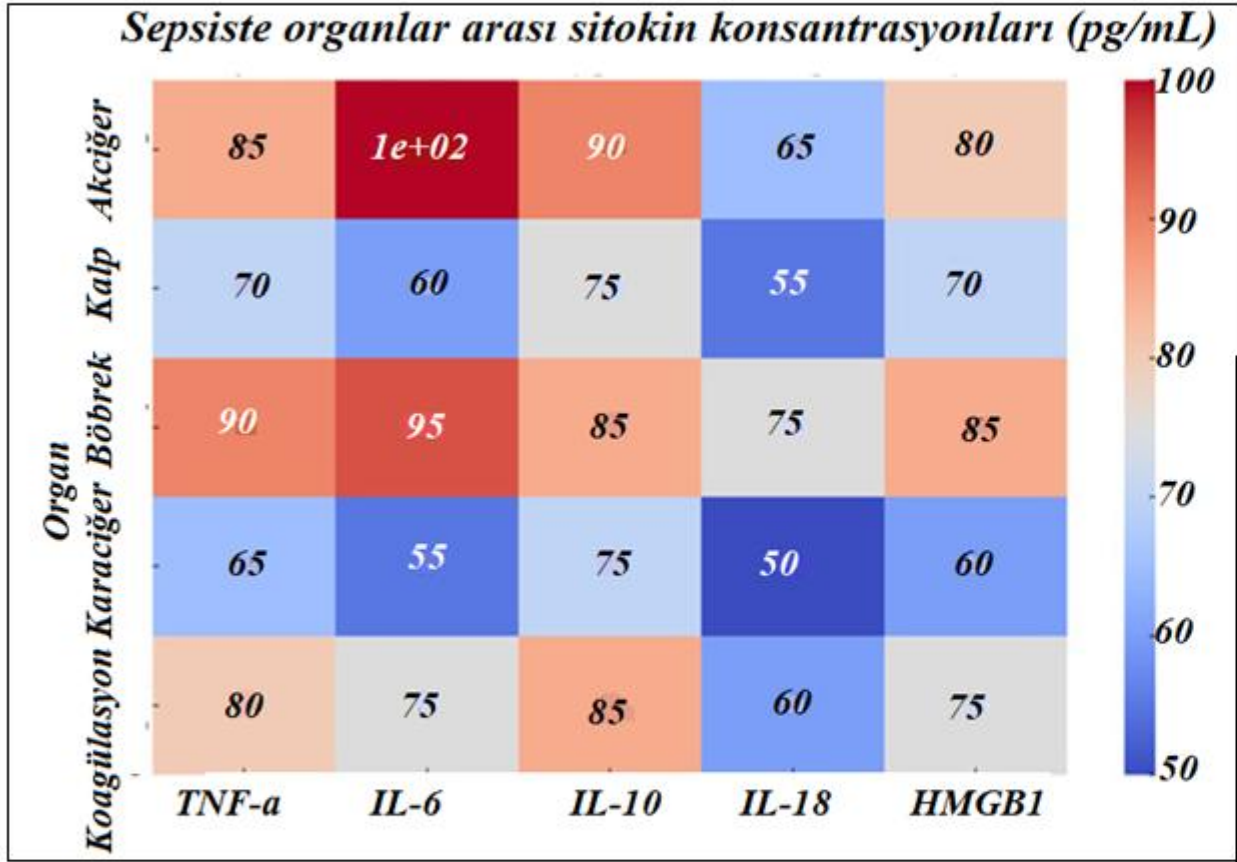
Osteokinler:
Osteokalsin,
Sklerostin.

**Organ etkileşimi ve
disfonksiyon**

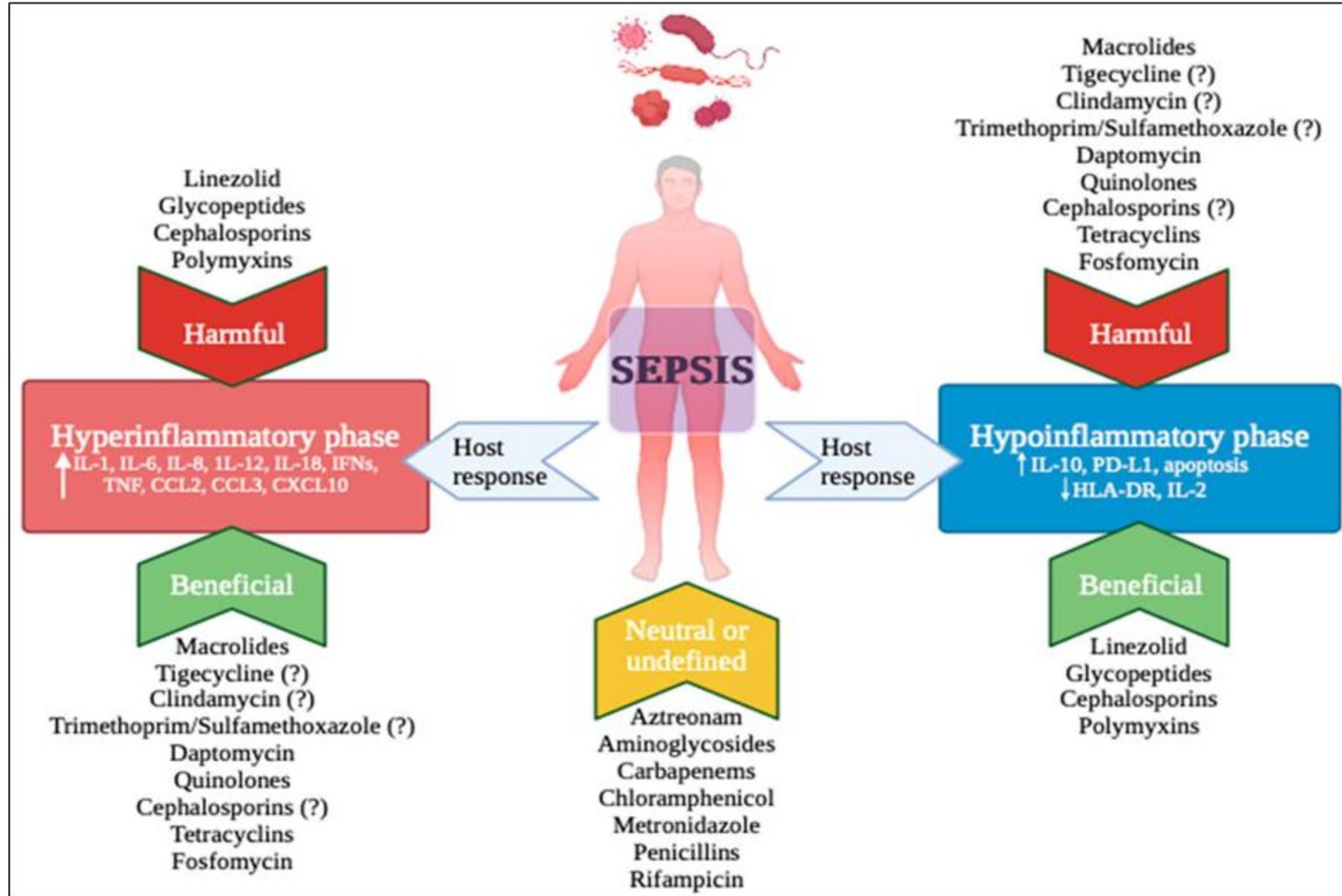
**Spesifik hasara bağlı değişken
hiperinflamasyon veya
immünosupresyonla
bağışıklık yanıtı**



Bölmömlere Ayrılmış Bağışıklık Yanıtı



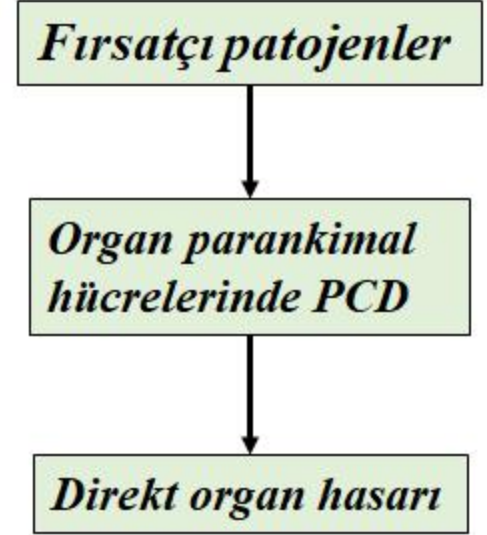
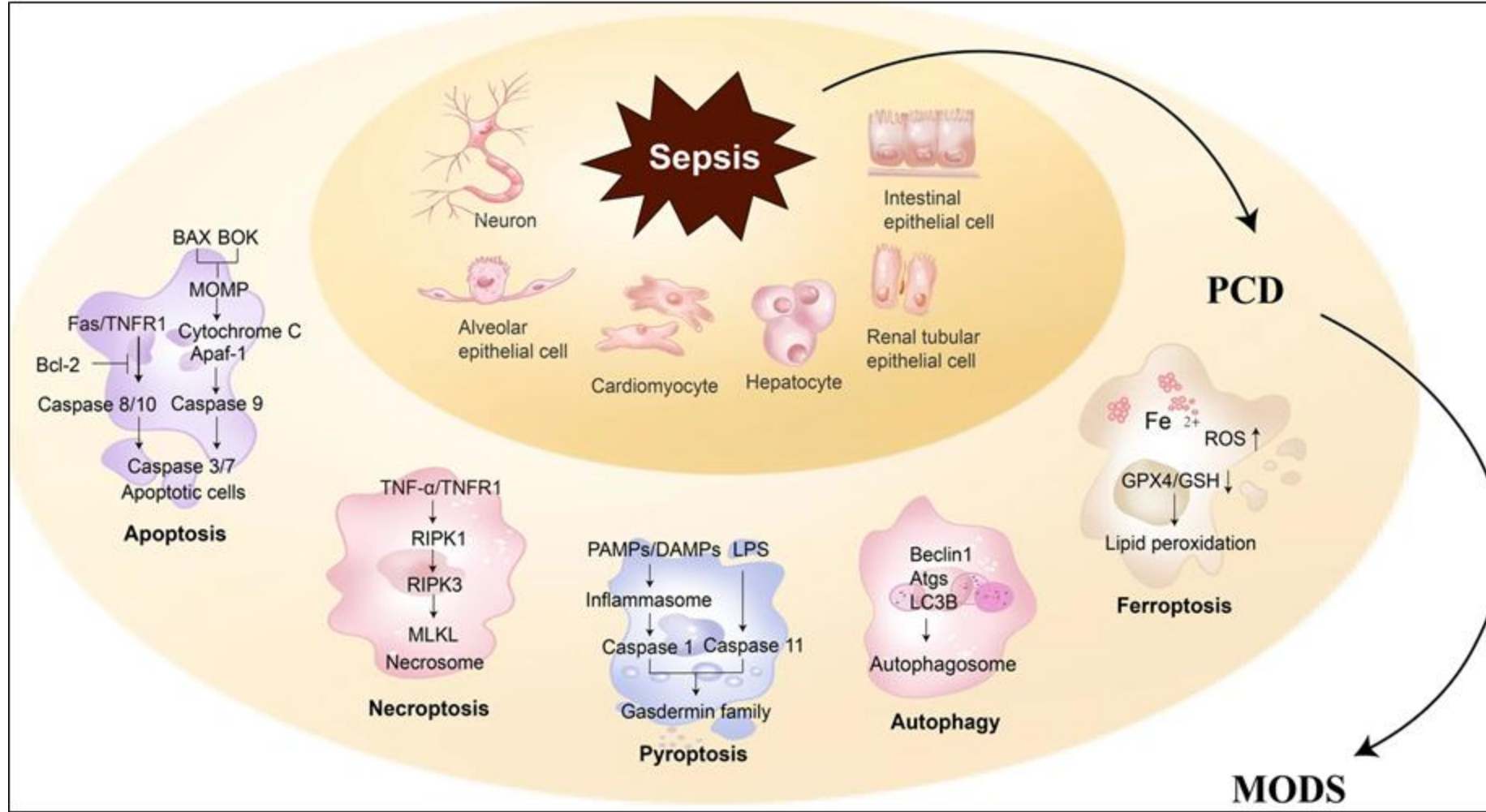
SEPSİS - ANTİBİYOTİKLER VE KONAK BAĞIŞIKLIK YANITI



Uygun antibiyotik

*Antibiyotiklerin
immünomodülatör etkileri*

Programlanmış hücre ölümü



Konak-patojen etkileşimlerinde konak hücre ölümünün rolleri

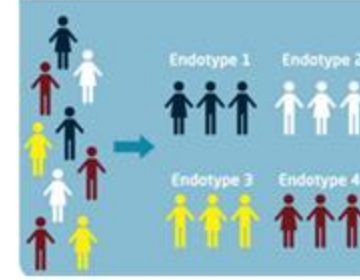
YOĞUN BAKIM SENDROMLARI

YOĞUN BAKIM ALT FENOTİPLERİ



*Hippocrates:
Ateş ile organik
maddenin
çürümesi veya
ayrışması
süreci, dış
soğuk, iç
kısımlar sıcaksa
tehlikelidir*

*William Osler:
"Birkaç durum
dışında, hasta
enfeksiyon yerine
vücudun
enfeksiyona verdiği
yanıttan ölüyor gibi
görünüyor."*



*Sepsis ve septik şok: Sendrom !!!!
Spesifik hücresel değişiklikler ve
biyobelirteçler ile tanımlanabilir
hastalık grubu*

2000s

*Farklı heterojenliğin
tanımlanmasına
başlanması*

2015-2020

*Fenotipe dayalı
tedavi stratejisi*



*Gelenksel sepsis
tanı ve tedavisi*

1990 -2000

*Sepsisin fenotipi ve
altta yatan
mekanizması*

2010-2015

*Dinamik alt tiplere ve
gerçek zamanlı klinik
karar alma*

2020----2025

Sepsis Fenotip

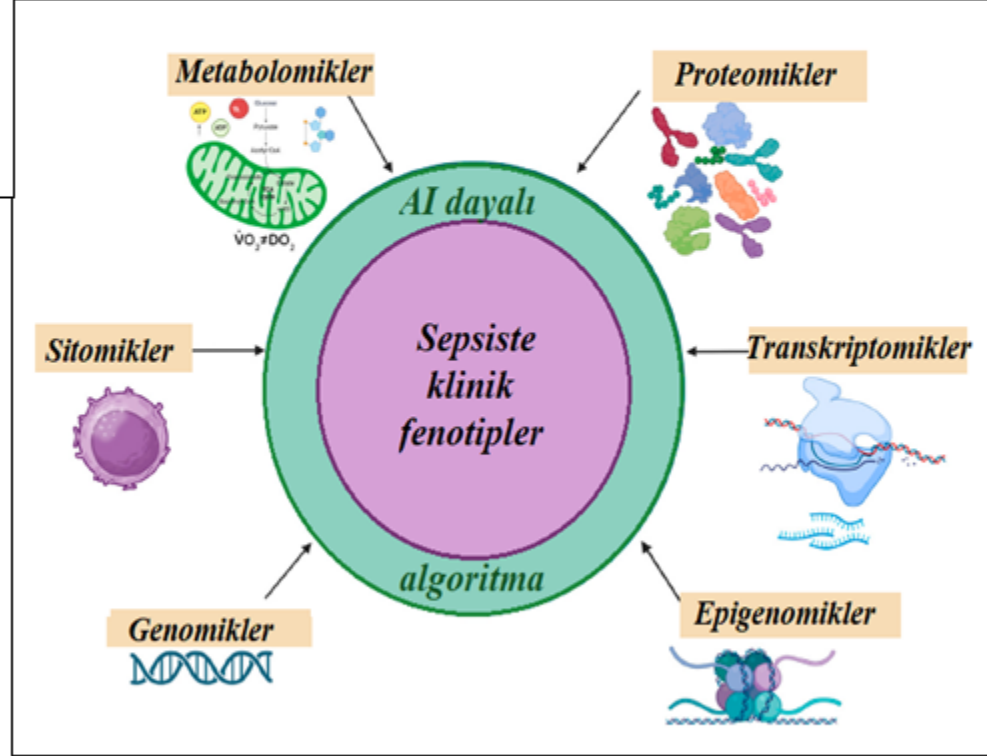
Φαίνομαι: Fenotip

HETEROJENİTE

Konak yanıtlarında
değişkenlik

Homojen alt
gruplara ayrılma

Yeni ve etkili tedaviler
geliştirmesi



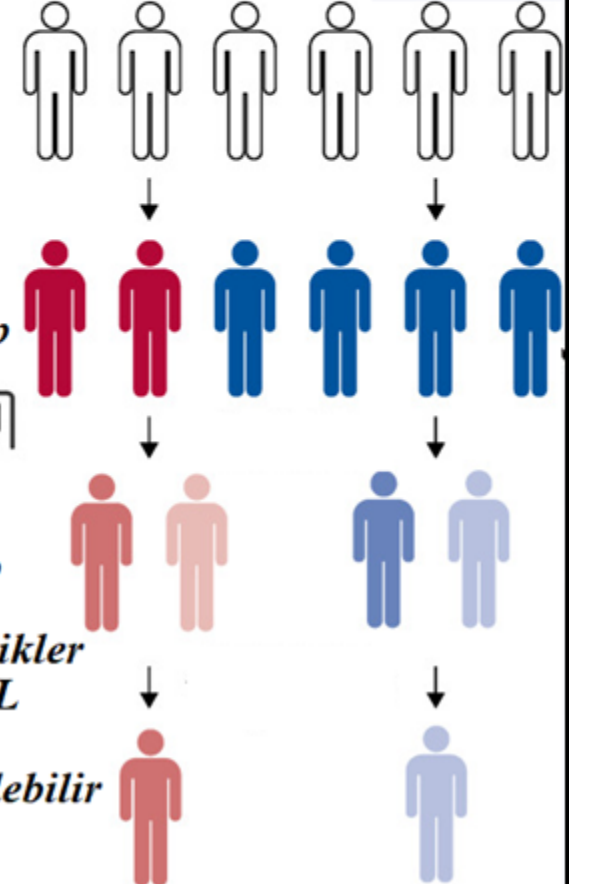
Fenotip

Subfenotip

Endotip

Omikler
ML

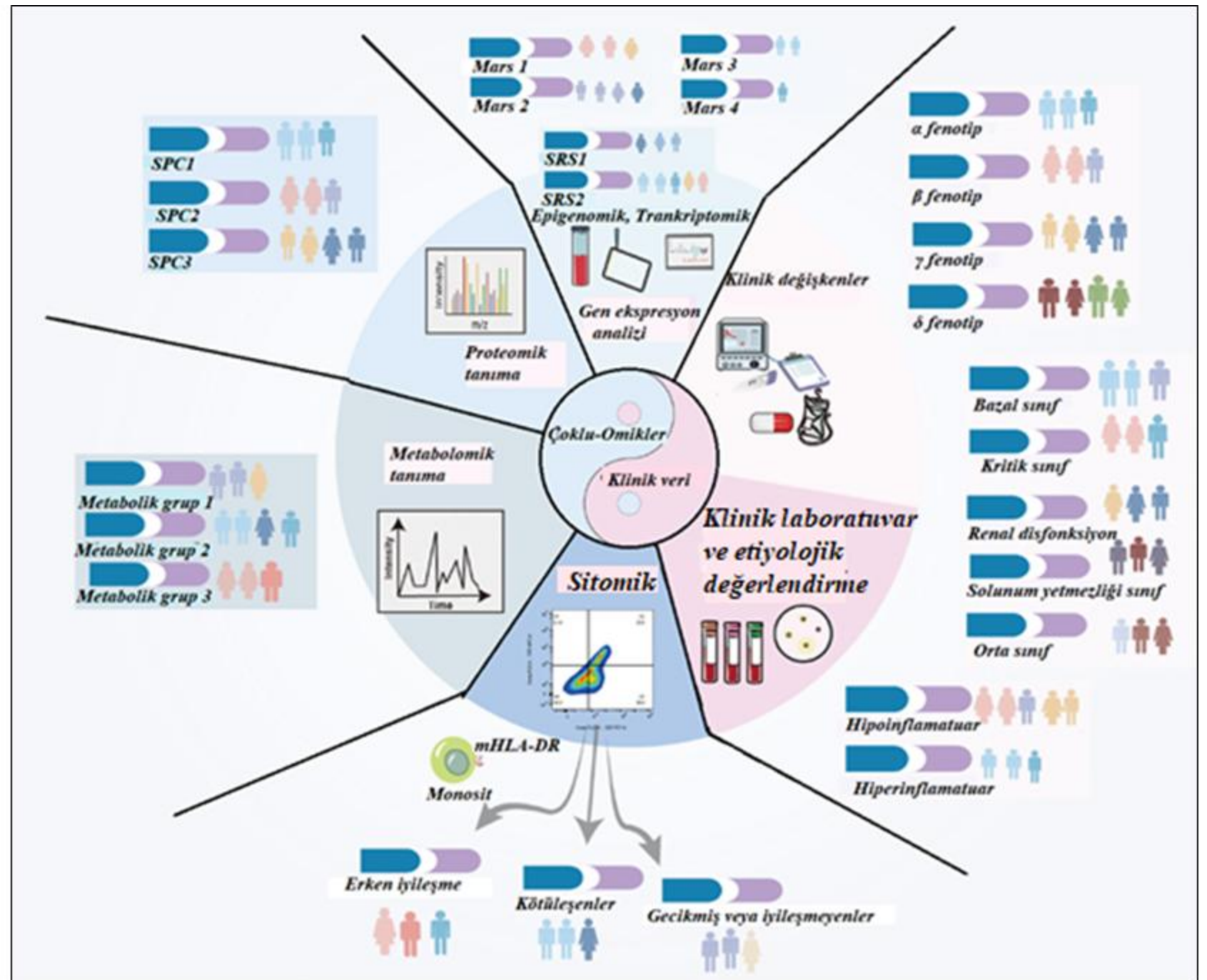
Tedavi edilebilir
özellikler



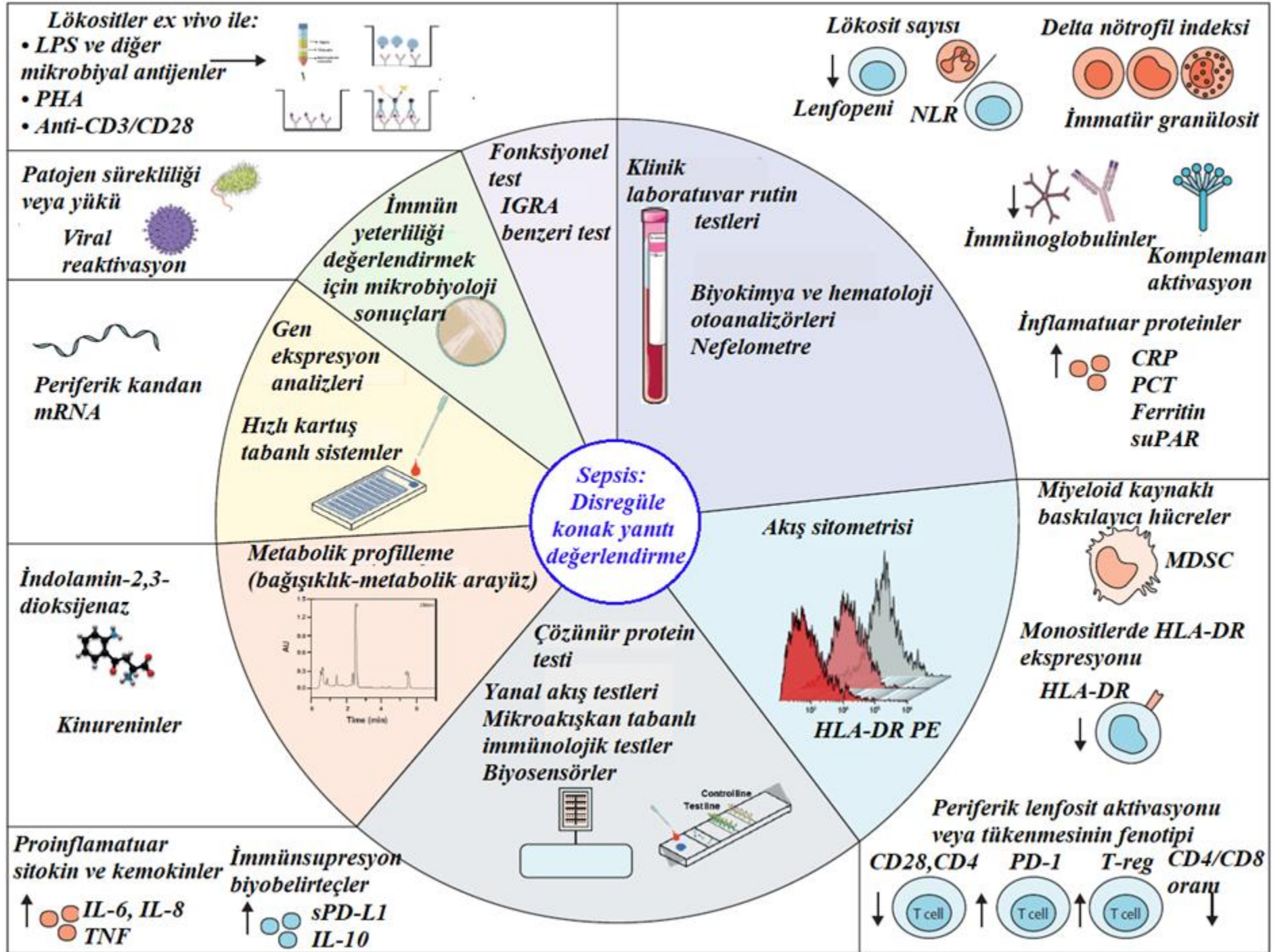
Sepsisin moleküler sınıflandırması



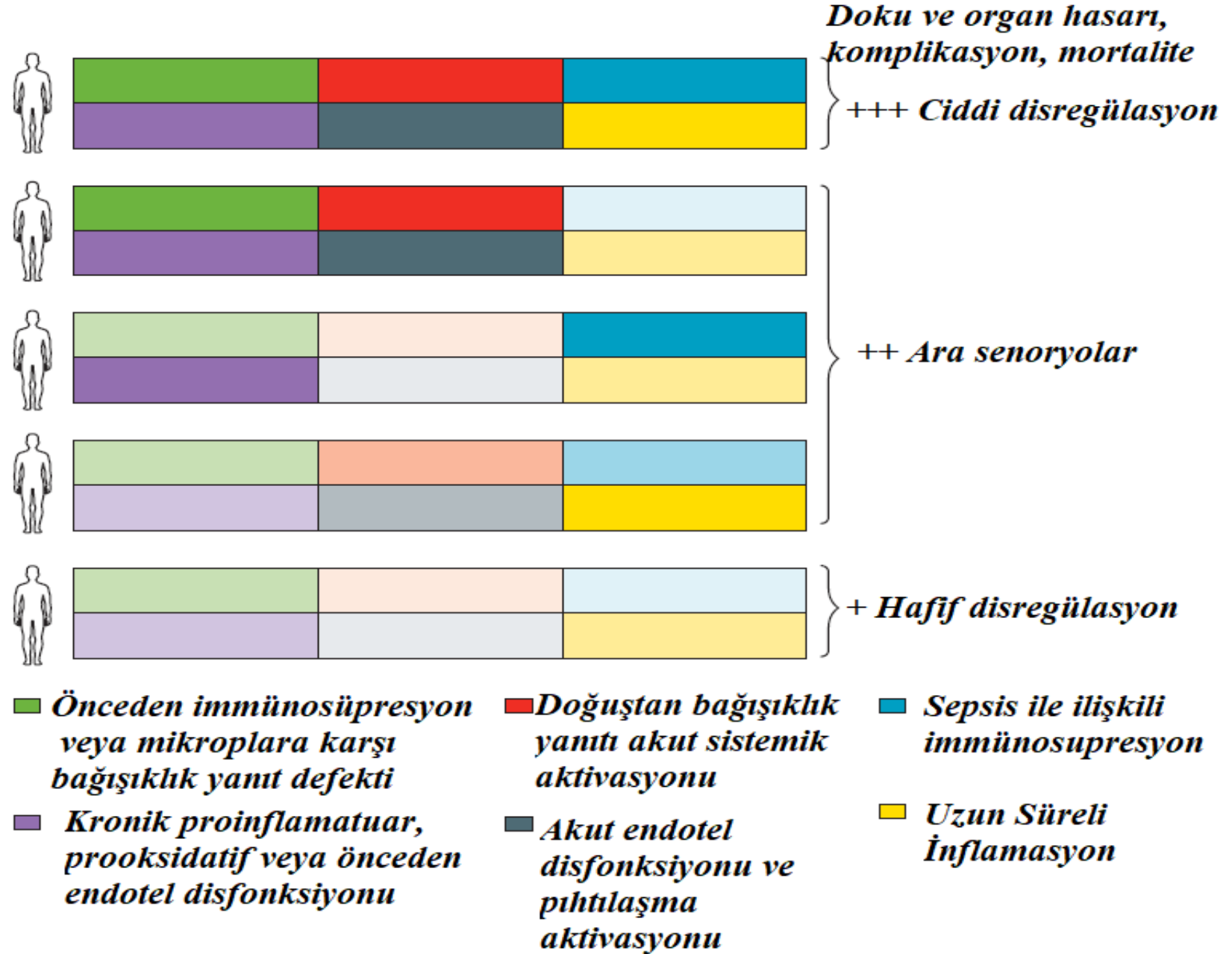
Front. Immunol. 2025:6-16



Sepsis: İmmün profilleme teknolojileri



Sepsis: İmmünolojik fenotipler



Hastaya özgü heterojenlik

**Shimazui
2020 YAŞ**

>75

< 75

Mortalite 90 gün:

< 36.0 °C - <75 yaş: ↑

**Ito
2022- BMI**

<18.5
kg/m²

18,5–24,9
kg/m²

>24,9
kg/m²

<36 °C ve >36 °C

Mortalite:

Normal BMI + hipotermi ↑

**Baek
2022**

A—Daha yaşlı ve daha düşük BT

B—Daha genç ve geniş BT aralığı

C—Küme A'dan daha yüksek BT

Mortalite:

Küme A > Küme B ve C

Yaş: bağımsız Hipotermi ↑

Yaşlılarda ↑↑↑

**Bhavani
2019**

-Hipotermik

-Daha genç hasta

-En yüksek ESH ve CRP

Hipotermik, hızlı iyileşen

Normotermik

Hipotermik

Mortalite:

Hipotermik en yüksek

Hipotermik, hızlı iyileşen < Normotermik

**De Merle
2024**

1) Bilirubin, IL-6, ICAM ↗

Lökosit ve trombositler ↘

2) Lökosit sayısı ↗

Mortalite: 60 gün

1 > 2

Çoklu organ disfonksiyon - Fenotip

**Knox
2015**

- 1) Yüksek kreatinin, şok
- 2) Minimal MODS
- 3) Hipoksemi ve değişen mental durum, şok
- 4) Hepatik hastalık, koagülopati

Mortalite:
 $3 > 4 > 2 > 1$

**Zhang
2018**

- 1) Bazal
- 2) Solunum disfonksiyon
- 3) Çoklu organ disfonksiyon (renal, pıhtılaşma, karaciğer ve şok)
- 4) Nörolojik disfonksiyon

Mortalite:
 $3 > 4 > 2 > 1$

**Aldewereld
2022**

- L1) MODS olmayan sıvı refrakter şok
L2) Sıvıya yanıtı şok
M) Solunum yetmezliği
H1) Kardiyak ve solunum MODS
H2) Karaciğer Disfonksiyon ve koagülopati

Mortalite:
 $H2 > H1 > M > L2 > L1$

**Ibrahim
2020**

- 1) Karaciğer hastalığı
- 2) Kardiyak ve renal disfonksiyon
- 3) Minimal organ disfonksiyon
- 4) Hipoksemi ve değişen mental durum, kardiyak disfonksiyon

Mortalite:
 $2 > 4$

**Xu
2022**

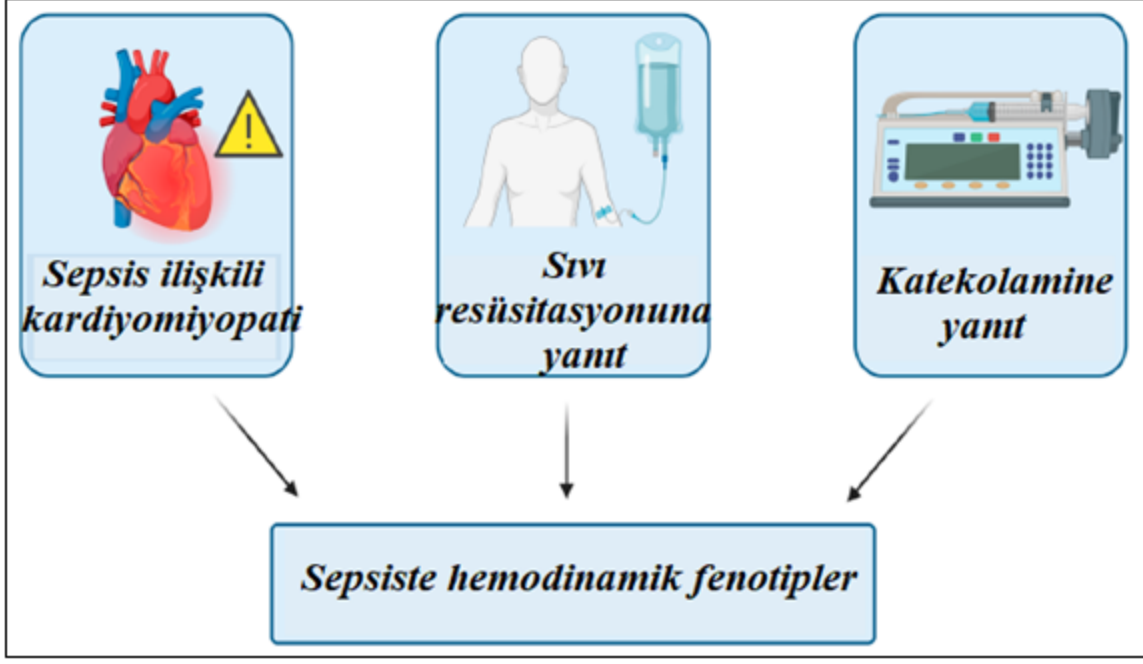
- 1) Hızla kötüleşen
- 2) Gecikmeli kötüleşen
- 3) Hızla iyileşen
- 4) Gecikmeli iyileşen

Mortalite:
 $1 > 2 > 4 > 1$

Farklı fenotipler:
Mortalitede önemli değişkenlik.

Organ disfonksiyonlarında ve metodolojilerde tutarsızlıklar

Sepsis yönetiminde fenotip sınıflandırmanın önemi
Standardizasyonun gerekliliği



**Geri
2019**

- 1) Göreceli hemodinamik stabilite
- 2) LV sistolik disfonksiyon
- 3) Artan CO ile hiperkinetik
- 4) RV yetmezlik
- 5) Kalıcı hipovolemi

Mortalite:
2 > 4 > 5 > 3 > L1

**Shald
2021**

Çoklu organ yetmezlik (MOF)
Solunum disfonksiyon (RD)
Nörolojik disfonk (ND)
Diğer hastalar (OP)

Mortalite:
MOF > ND > RD > OP

**Bhavani
2022**

- A) Hipertermi, taşikardi, taşipne, hipotansif
- B) H-T-T hipertansif
- C) Hipotermi, T-T, normotansif
- D) Hipotermi, T-T, hipotansif

Mortalite:
A ve D en yüksek

**Ma
2021**

- 1) Temel-erken norepinefrin
- 2) Kritik-sıvı resüsitasyonu ve geç norepinefrin
- 3) Renal disfonksiyon- erken norepinefrin-1. Gün sıvı de-resüsitasyon
- 4) Solunum yetmezliği- kısıtlayıcı sıvı yönetimi
- 5) Hafif.

Mortalite:
2 en yüksek
5 en düşük

**Zhu
2023**

- 1) SBP sabit, ~ 100 mmHg
- 2) Stabil SBP değişim, mean 82 mmHg
- 3) SBP 140 mmHg'den kademeli artma
- 4) SBP 110-120 mmHg → 120-130 mmHg sabit artma
- 5) SBP 130 mmHg → 100 mmHg hızlı azalma
- 6) SBP 150-160 mmHg → 110-120 mmHg hızla azalma
- 7) SBP başlangıç ↗, sonra ↘ mSBP > 160 mmHg

Mortalite:
2 > 5 > 5 > 6 > 7 > 3 > 1

Sepsis- Endotip

Sepsis Yanıt İmzaları (SRS)^a Gözetimsiz hiyerarşik küme analizi		
SRS1 (%41)	İmmüno-supresyon, endotoksin toleransı, T hücresi tükenmesi ve metabolik bozukluk	22 ^a
SRS2 (%59)	İmmün-kompetan, referans endotip	10 ^a

Sepsis Moleküler Tanısı ve Risk Sınıflama (MARS)^a Gözetimsiz konsensüs küme analizi		
MARS1 (%29,4)	Bozulmuş model tanıma, sitokin ve lenfosit sinyali ve antijen ile artmış hem biyosentezi	39 ^b
MARS2 (%34,3)	Artmış NF- κ B ve IL-6 sinyalleme ile artmış desen tanıma ve sitokin sinyalleme	22 ^b
MARS3 (%23,2)	Artmış adaptif bağışıklık fonksiyonları (T hücre yolları)	23 ^b
MARS4 (%13,1)	Artmış interferon sinyalleme ile gelişmiş desen tanıma ve sitokin sinyalleme	33 ^b

Sweeney endotip^a Gözetimsiz birleşik küme analizi		
İnflammatik %25	Doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu	30 ^c
Adaptif (%31)	Adaptif bağışıklık aktivasyonu	8 ^c
Koagülopatik (%15)	Koagülopatinin klinik ve moleküler kanıtı	25 ^c

Erken sepsis endotipleri^a Makine öğrenimi ve veri yönetimi		
Nötrofil baskılayıcı/NPS (%31)	Kötü prognoz, $\uparrow$ nötrofil, inf. belirteç ve adaptif sinyal aşağı düzenlenme	46 ^b
İnflammatuar/INF (%17)	Şiddetli seyir; çoklu inflammatuar yolların yukarı düzenlenme	26 ^b
Doğal konak savunma/IHD (%21)	Doğal konak savunma, IL sinyallemesinin orta düzeyde yukarı düzenlenme	0 ^b
İnterferon/IFN (%22)	İnterferon- α , - β ve - γ sinyallemesinin yüksek ekspresyonu	0 ^b
Adaptif/ADE (%9)	Hafif ilerleme; adaptif İmmün yolların yukarı düzenlenmesi, daha bol lenfosit	—

Calfee endotipleri^b Latent sınıf analizi		
Hipoinflammatuar (%70,5)	Daha düşük inflammatuar biyobelirteçler	16,5 ^b
Hiperinflammatuar (%29,5)	Yüksek proinflammatuar sitokinler, düşük protein C, daha fazla vazopressör, bakteriyemi	42,6 ^b

RESEARCH

Open Access

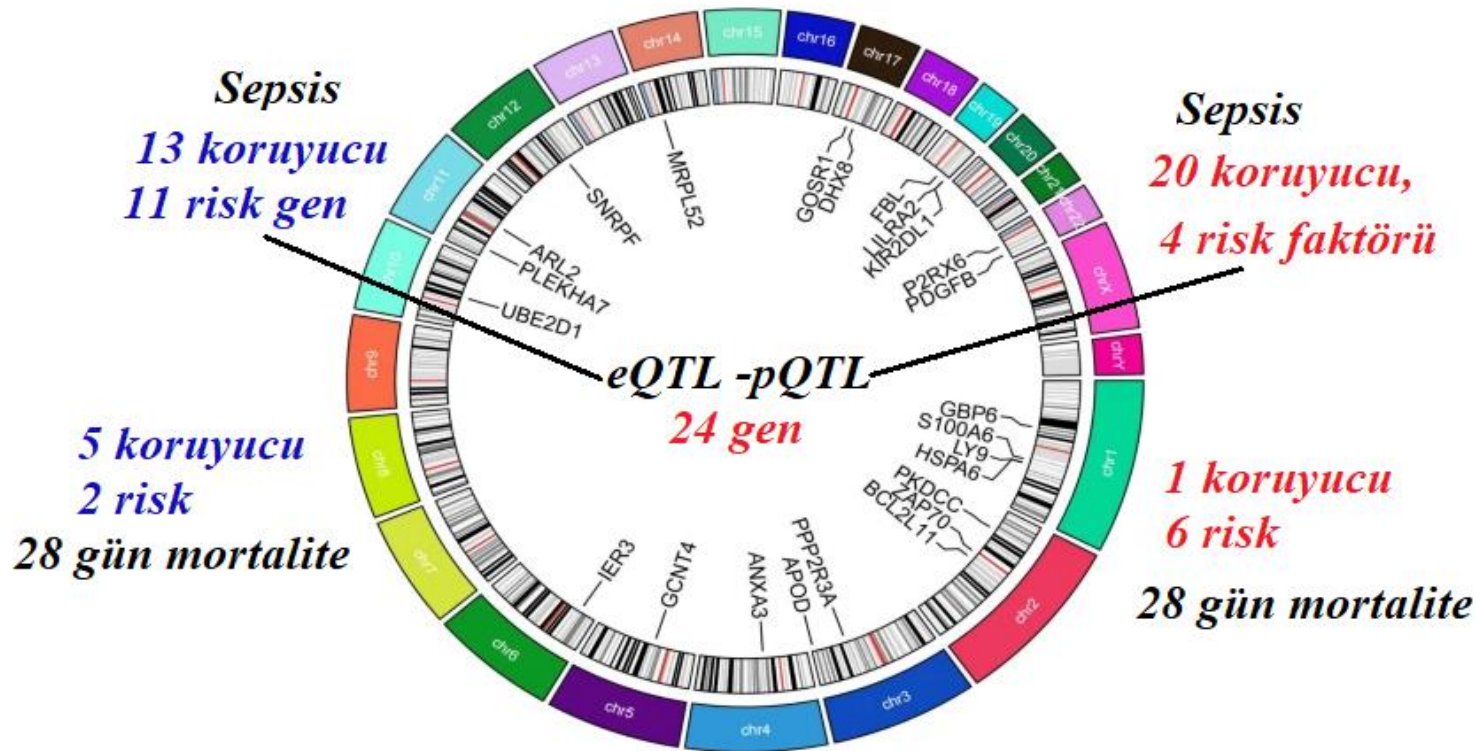


Multi-omic studies on the pathogenesis of Sepsis

Hongjie Tong^{1,2†}, Yuhang Zhao^{3†}, Ying Cui⁴, Jiali Yao^{1*} and Tianlong Zhang^{4*}

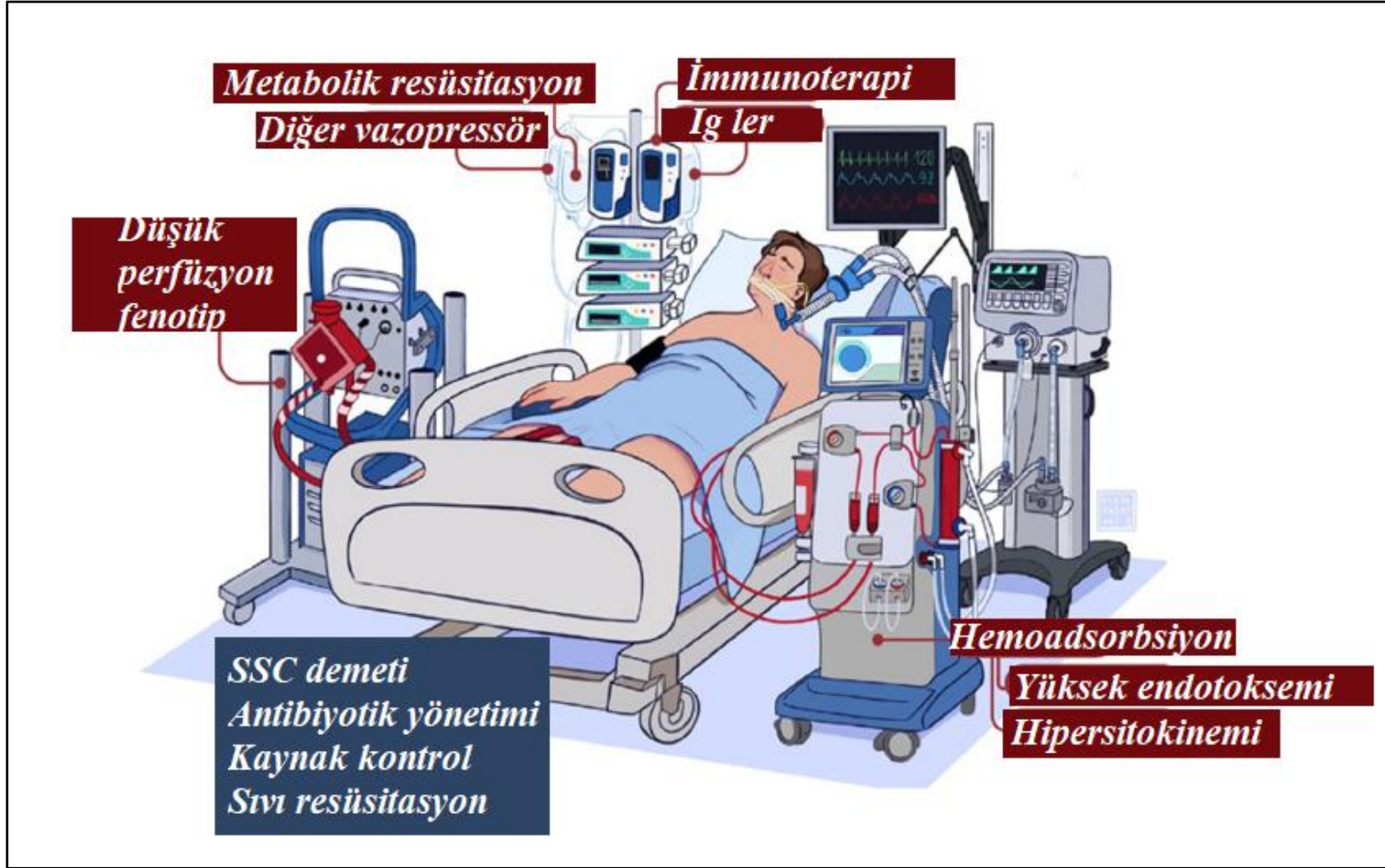
Sepsis (11.643) ve ilişkili mortalite (1.896) için terapötik hedefler: MR

eQTL: 15.944
pQTL : 4.907



Sonuç: Tespit edilen ilaç hedefleri, ilişkili yollar ve metabolitler genler ve sepsis arasındaki karmaşık ilişkilere ait anlayışımızı geliştirdi. Bu genler ve metabolitler sepsis tedavisi için etkili hedefler olarak hizmet edebilir, bu alanda yeni yollar açabilir ve gelecekteki araştırmalar için temel oluşturabilir.

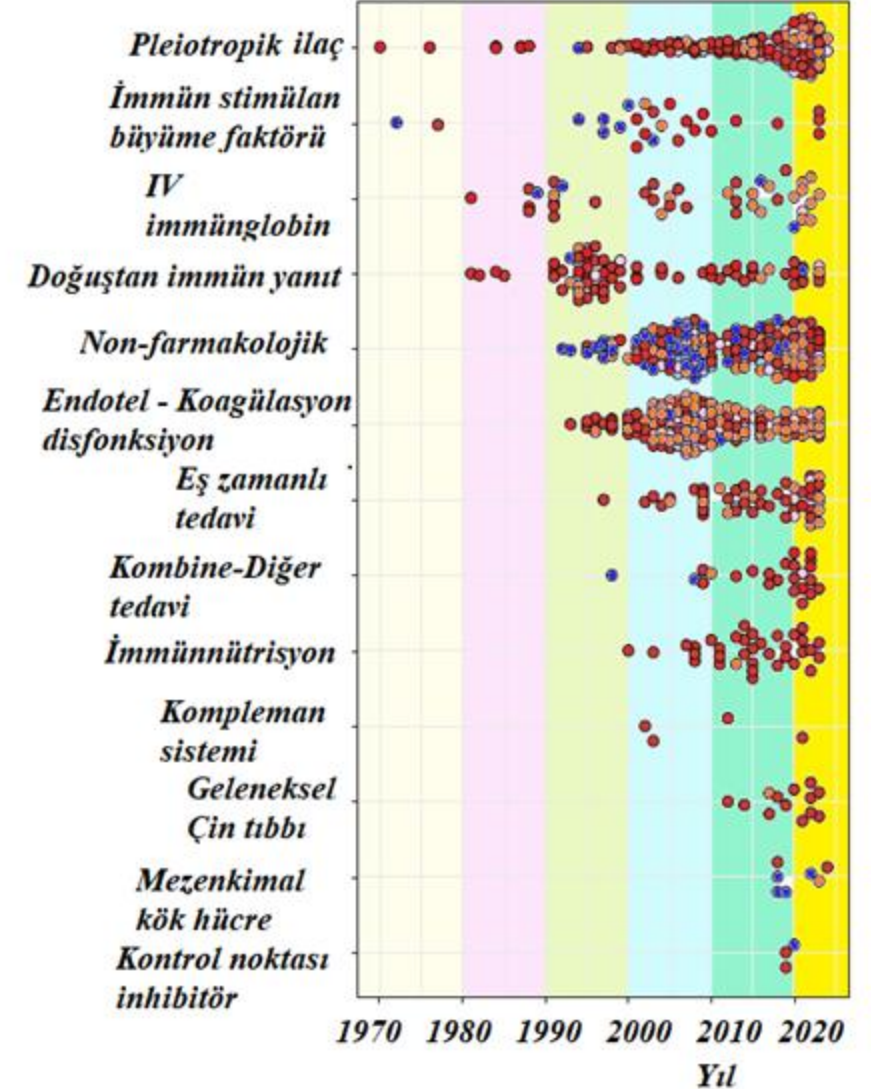
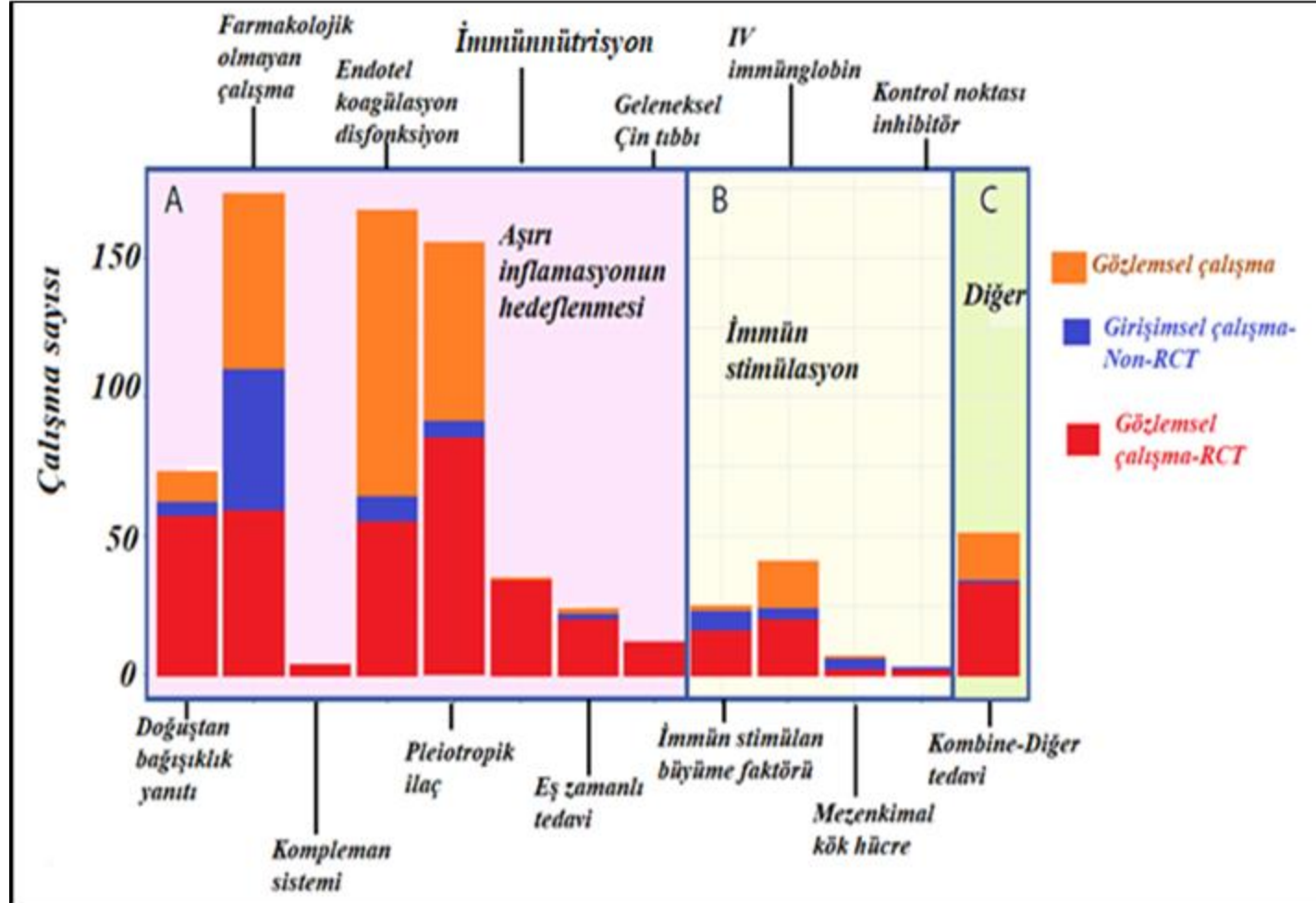
Sepsis: Tedavi edilebilir özellikler



**PERSONALIZED
IMMUNOTHERAPY**



KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TIP-İMMÜNÖTERAPİ



15.853 çalışma

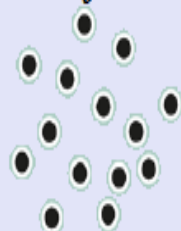
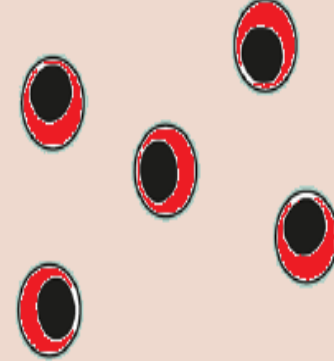
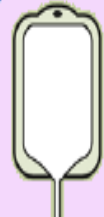
282 gözlemsel
489 girişimsel

70 (%9) kişiselleştirilmiş yaklaşım

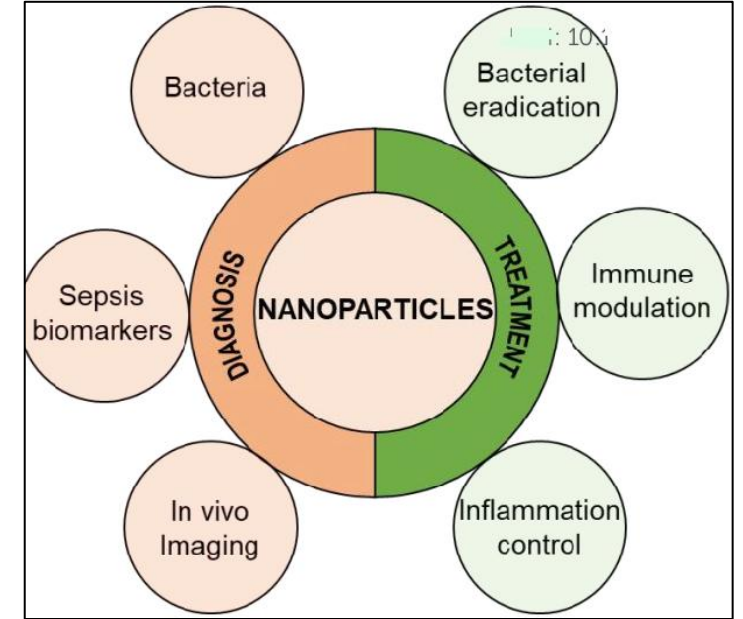
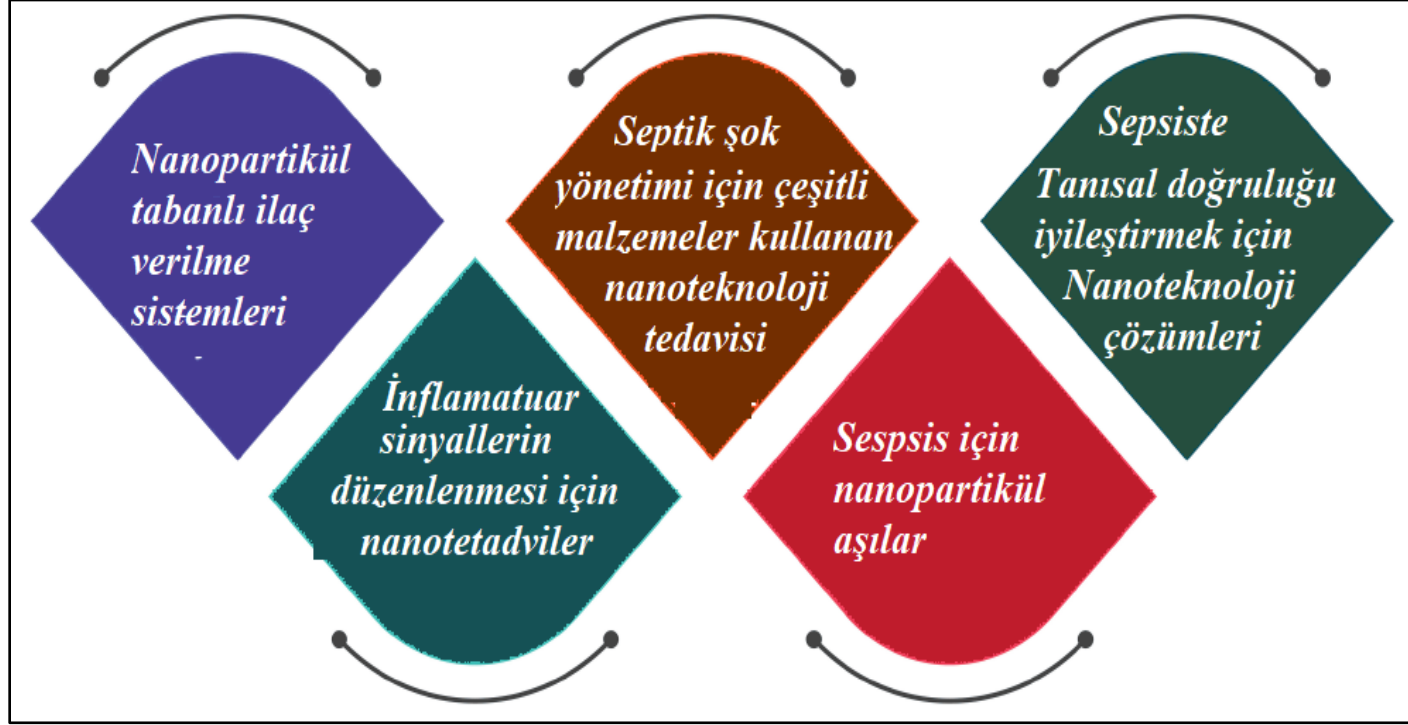
İmmün düzenleyici tedavi

Aşırı inflamasyonu düzenleyen stratejiler

 -Anti-ëndotoksin -Anti-TNF -IL-11 -IL-1ra -Nongibofit -TLR4a -Antitoksin lipozomal ajan -Apoptotik hücre -Bradikinin antagonist -CD14 MAb -Koenzim Q10 -Mikobakteri w -NSAD -p55 TNF reseptör füzyon protein -Prifenidon -Taurolidin -TNFRfc - Ulinastatin	 -Kanın arındırma -Filtrasyon -Lökoplasmaferes -Plazma tedavisi -Non-farmakolojik tedaviler - kombinasyonu	 Kompleman inhibisyonu	 -Aktive protein C -Antitrombin tedavi -Trombomodulin -ACE inhibitör -Adrenomedulin Ab -Endotelin -Heparin -İliprost+eptifibatid -Pentoksifilin -Platelet aktive faktör ra -Doku faktör antagonist -Trombopoetin -Kombine koagülasyon tedavi	 -Antibiyotikler -Kortikosteroid -Statin -Vitamin C -Pleotropik ilaç kombinasyonu -Aminofilin -Tiamin	 -Amino asidi arttırılmış nütrisyon -Antioksidan -Dekstroz -Yağ emülsion - Balık yağı -Genistein -l-Karnitin -İmmün arttırılmış nütrisyon -Kukoamin B -(Nano) Kurkomin -Selenyum -Vitamin A -Vitamin D -Vitamin E	 -Deksmedetomidin -Dopamin -Dobutamin -Esmolol -Glisemik kontrol -Levosimendan -Lidokain -L-NAME -Midazolam -Norepinefrin -Sıvılar -Terlipressin -Hedef sıcaklık yönetimi -Destek tedavi kombinasyonu	 -Akapunktur -Herbal öz -JinHong formül -Shenfu enjeksiyon -Shenling Chengqi -Shenfu Jiedu -Xinmailong -Xuebijing enjeksiyon
Doğuştan immün yanıtı	Non-farmakolojik tedaviler	Kompleman sistemi	Koagülasyon ve endotel disfonksiyonu	Pleotropik ilaçlar	İmmün nütrisyon	Eş zamanlı tedaviler	Geleneksel Çin tıbbı

<i>İmmün uyarıcı sitokinler ve büyüme faktörü</i>	<i>IV İmmünglobulin</i>	<i>Mezankimal kök hücreler</i>	<i>Kontrol noktası inhibitörleri</i>	<i>Kombinasyonlar</i>	<i>Diğer tedaviler</i>
-G-CSF -GM-CSF -IL-7 -Lökosit transfüzyon -İnterferon γ-1b -Granülosit infüzyon -Timozin alfa 1 	-IgG -IgGAM -IgMA zengin Ig -IgM zengin Ig -IgM Ab -IgG Ab -Tanımsız Ig 	-Mezankimal kök hücreler -Mezankimal stromal hücreler 	-Anti-PD-1 Ab 	-İki veya daha fazla tedavi grubundan gelen tedavilerin kombinasyonu (birlikte veya farklı tedavi kolunda verilir) 	-Akalen fosfataz -Çizgili yılan balığı -Edarovan -Homeopatik tedavi -Melatonin -Metilen mavisi -N-asetilsistein -Parasetamol -Fisostigmin -Propolis -Talaktoferin -Vagus sinir stimülasyonu 
<i>Bağışıklık sistemini uyarmayı hedefleyen stratejiler</i> 					

Sepsis: Nanoteknolojik girişimler

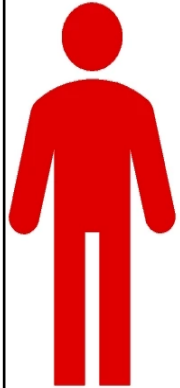




Adjunctive immunotherapeutic agents in patients with sepsis and septic shock: a multidisciplinary consensus of 23

Massimo Giradis^{1*}, Irene Coloretti¹, Massimo Antonelli^{2,3}, Giorgio Berlot⁴, Stefano Busani¹,

HİPERİNFLAMATUAR FENOTİP

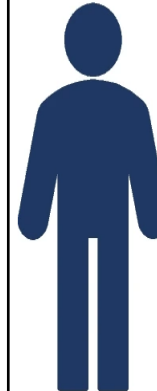


- Hiperinflamasyonun
- laboratuvar kanıtı (PCT, CRP, ferritin, IL-6 yüksekliği)
- Endotel disfonksiyon ve koagülopatinin laboratuvar kanıtı (düşük platelet, yüksek d-dimer)
- Yüksek doz vazopressör gerektiren vazopleji
- Erken MOF

-İnvaziv pnömokok
-İnvaziv meningokok
-Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu
-Streptokok toksik şok sendrom
-PVL nekrotizan pnömoni

Septik şokta erken düşük doz steroidler (hidrokortizon 200-300 mg/g)	   Evet
Toplum kökenli pnömonide erken steroidler	   Evet
Toplum kökenli bakteriyel menenjit şüphesinde çok erken deksametazon	   Evet
Septik şokta ekstrakorporeal sitokin hemadsorbsiyon	   Belirsiz
Septik şok ve yüksek endotoksin akyivitede (şüpheli/belirlenmiş) endotoksin hemadsorbsiyon	   Belirsiz
Kan arındırma yapılan hastalarda antibiyotik dozunun artırılması	   Evet
Septik şok ise IV immunoglobulinler ile erken tedavi (6-12 saat içinde)	   Belirsiz
Toksinlere bağlı septik şokta çok erken IV immünglobulin	   Evet
IV immünglobulin kullanımına karar verilen hastalarda IgM bileşenini de içeren preparat	   Evet
Septik şokta GM-CSF veya IL-7 veya antiPD-1-PDL-1 veya INFg gibi immünoterapötik ajanlar	   Hayır

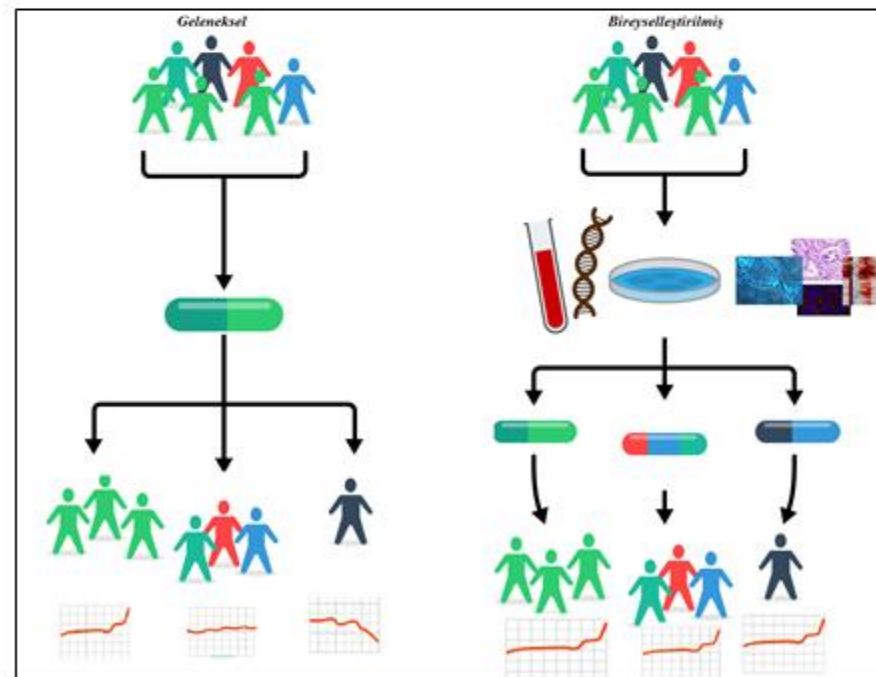
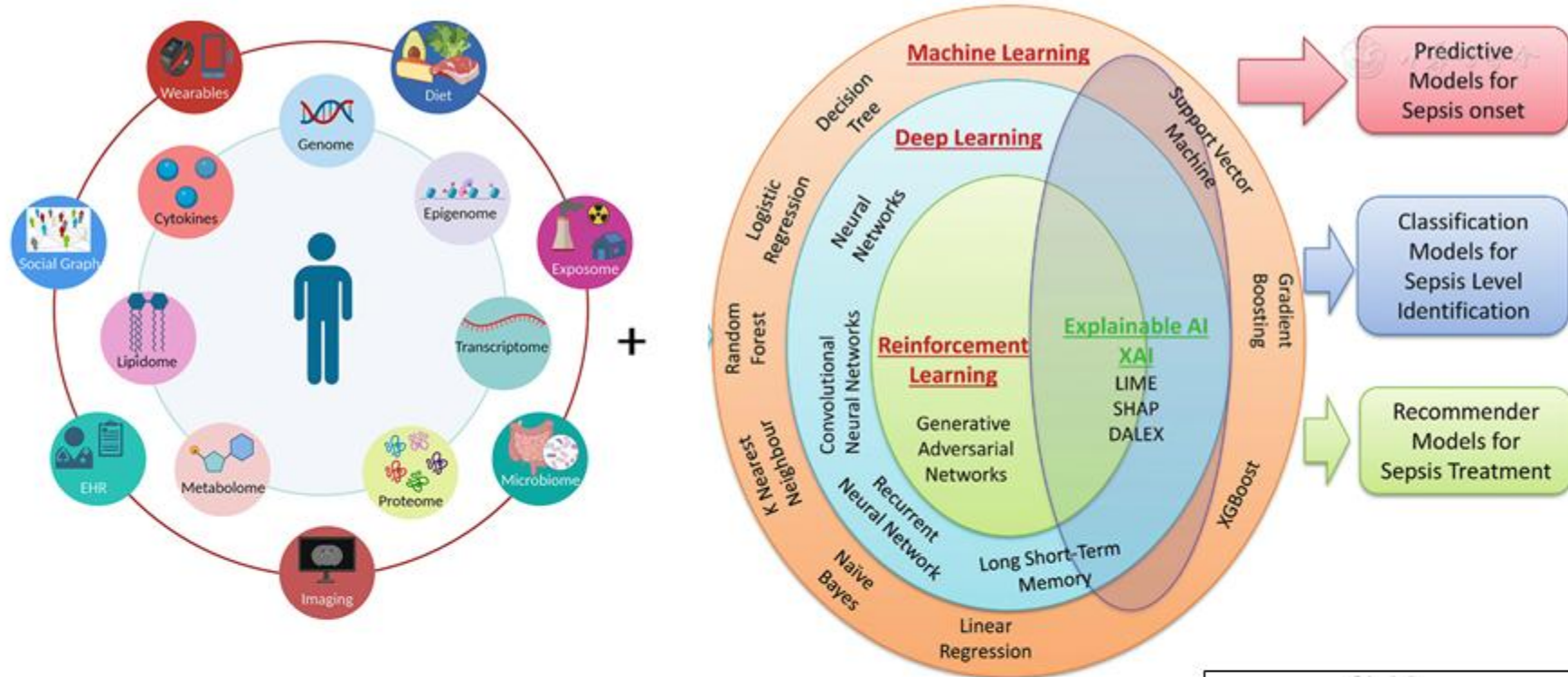
İMMUNPARALİZİ FENOTİP



- İmmunparalizinin laboratuvar kanıtı (yüksek PD-1 ve IL-10, lenfopeni, düşük Ig düzeyi, monositlerde düşük HLA-DR ekspresyonu)
- Sık viral reaktivasyon (CMV, EBV) ve fırsatçı ajanlardan sekonder enfeksiyon (Kandida, Asinetobakter)
- Düşük doz vazopressörün kalıcı gereksinimi
- Kalıcı organ disfonksiyonları

-Komplike cerrahi hastalar
-Septik şok hastalarında sekonder enfeksiyonlar
-Yaşlı veya immunparalize hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlar

Septik şok ise erken düşük doz steroidler (hidrokortizon 200-300 mg/g)	   Evet
Septik şok ise kan arındırma tekniklerinin uygulanması	   Belirsiz
Septik şok ise immunoglobulinler ile yardımcı tedavi	   Belirsiz
Septik şok ve immunoglobulinlerin plazma konsantrasyonu normal aralığın altında ise immunoglobulinlerle replasman tedavisi	   Evet
IV immünglobulin kullanımına karar verilen hastalarda IgM bileşenini de içeren preparat	   Evet
Septik şok ve lenfopeni (< 600 hücre/mcl) veya düşük monosit HLA-DR ekspresyonu ise GM-CSF ile destek tedavi	   Belirsiz
Septik şokta GM-CSF veya IL-7 veya antiPD-1-PDL-1 veya INFg gibi immünoterapötik ajanlar	   Hayır



J. Clin. Med. 2025, 14(1), 286

Front. Med. , 06 January 2025

J of Intens Med 4 (2024) 468–477

Sepsis Yönetiminin Geleceği: Sistem İmmünolojisi ve Hassas Tıp

*Konak yanıtının
daha iyi anlaşılması*

Potansiyel tedaviler

*Konak yanıtının etkili
kontrol edilmesi*

Evreye özgü tedaviler

Küresel işbirliği

TRENDS 2025 SEPSIS RESEARCH



+ İmmün monitörizasyon

"Sepsis kaynaklı
immünsüpresyon"



+ Yenilikçi İmmünoterapi

Yeni immünoterapilerin geliştirilmesi.
-İmmün kontrol noktası inhibitörleri
-Sitokin bazlı immünomodülasyon



+ Kişiselleştirilmiş Tıp

Hastanın spesifik bağışıklık
yanıtına göre terapötik
girişimlerin uyarlanması



+ Yapay zeka ve Makine öğrenimi

-Erken tanı
-Risk sınıflandırılması
-Tedavinin kişiselleştirilmesi



+ Yeni Tıbbi Teknolojileri

Duyarlılık iyileştirilmesi, tanı süresini
kısaltma ve gerçek zamanlı
kişiselleştirilmiş yönetimi kolaylaştırmak
için tasarlanmış araçlar.

Trends based on the analysis by our team at VIVA in Vitro, in collaboration with Pablo González-Polanco, Product Development Engineer, and Dr. Verónica Cárnovas, Biotechnology Development Manager.

More information at vivaivd.com/Sepsis_Trends_2025



Yüksek maliyet

Omik verilerinin sınırlı kullanılabilirliği model doğrulamasını engeller.

Uygun hayvan modellerinin olmaması deneysel doğrulamayı zorlaştırır.

Geleneksel sepsis yönetiminden hassas tıba geçiş için sağlık hizmetinde değişim gereklidir.