



SEPSİS YÖNETİMİNDE ZORLUKLAR VE ÇÖZÜMLER SEMPOZYUMU

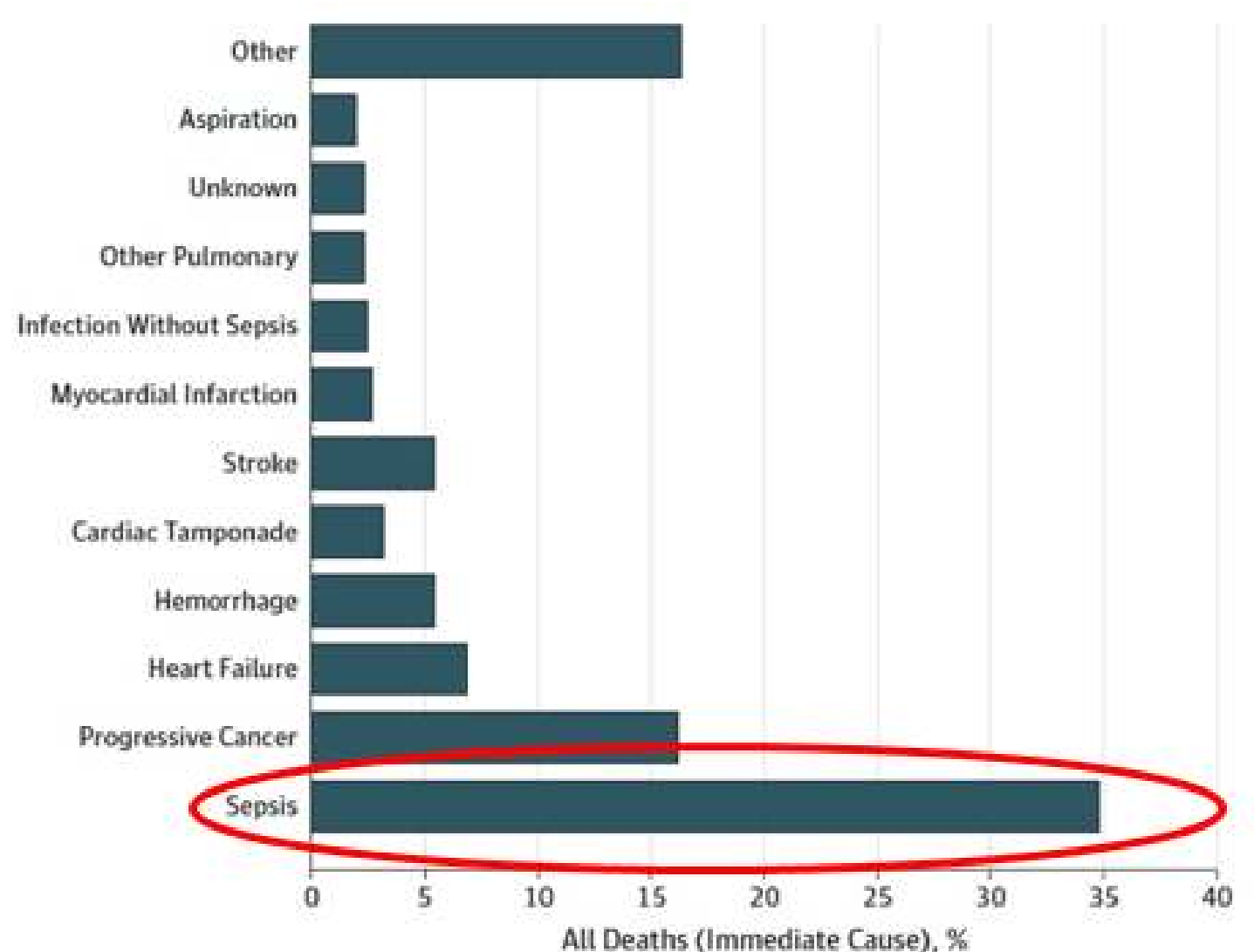
Sepsiste Yeni Tedavi Yöntemleri

Uz. Dr. Fatma BAYRAK ERDEM
SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

12.04.2025

SEPSİS

- Hastane içi mortalitede
 - Hastaneye yeniden yatışlarda
 - Hastane maliyetlerinde
- 1. sırada** yer almaktadır



SEPSİS

- Sepsisin erken teşhisi ve hızlı tedavisi, hastanın sağ kalımını önemli ölçüde artırır.
- Sepsis tedavisinin temel amacı, enfeksiyonu kontrol altına almak, aşırı inflamasyonu baskılamak ve organ fonksiyonlarını korumaktır.
- Son dönemde, sepsis tedavisinde kullanılan yeni yöntemler ve araştırmalar, bu hedeflere ulaşmak için daha etkili stratejiler sunmaktadır.



Sepsiste Yeni Tedavi Yöntemleri

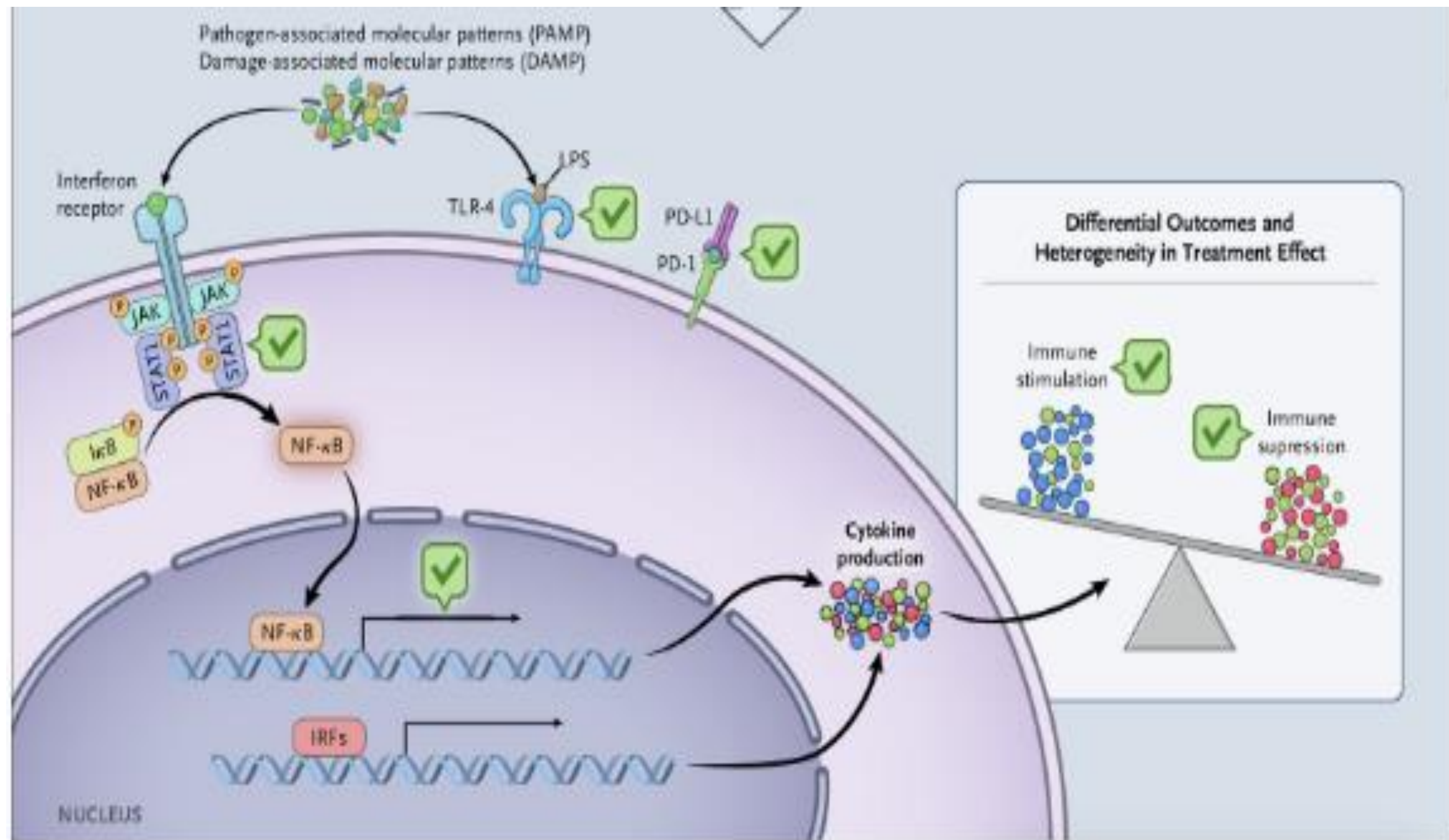
- **Bağıışıklık Sistemini Düzenleyici İmmün Terapiler**
 - Bağıışıklık Sistemini Baskılama Terapileri
 - Bağıışıklık Sistemini Uyarıcı Terapiler
- **Kan Temizleme ve Adsorpsiyon yöntemleri**
- **Mezenkimal Kök Hücre Tedavileri**
- **Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler**

Bağıışıklık Sistemini Düzenleyici İmmün Terapiler

- İnflamatuvar yanıtı azaltır.
- Bağıışıklık hücrelerinin işlevini iyileştirir.
- Bağıışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını engellemeye yönelik stratejiler içerir.

Hem bağıışıklık baskılanmasının hem de bağıışıklık stimölasyonunun sepsis hastaları için potansiyel tedaviler olarak kabul edilmesi paradoksal görünebilir.







Cureus

Publishing Beyond Open Access



► Cureus. 2024 Mar 31;16(3):e57309. doi: [10.7759/cureus.57309](https://doi.org/10.7759/cureus.57309)

Recent Advances in Immunomodulatory Therapy in Sepsis: A Comprehensive Review

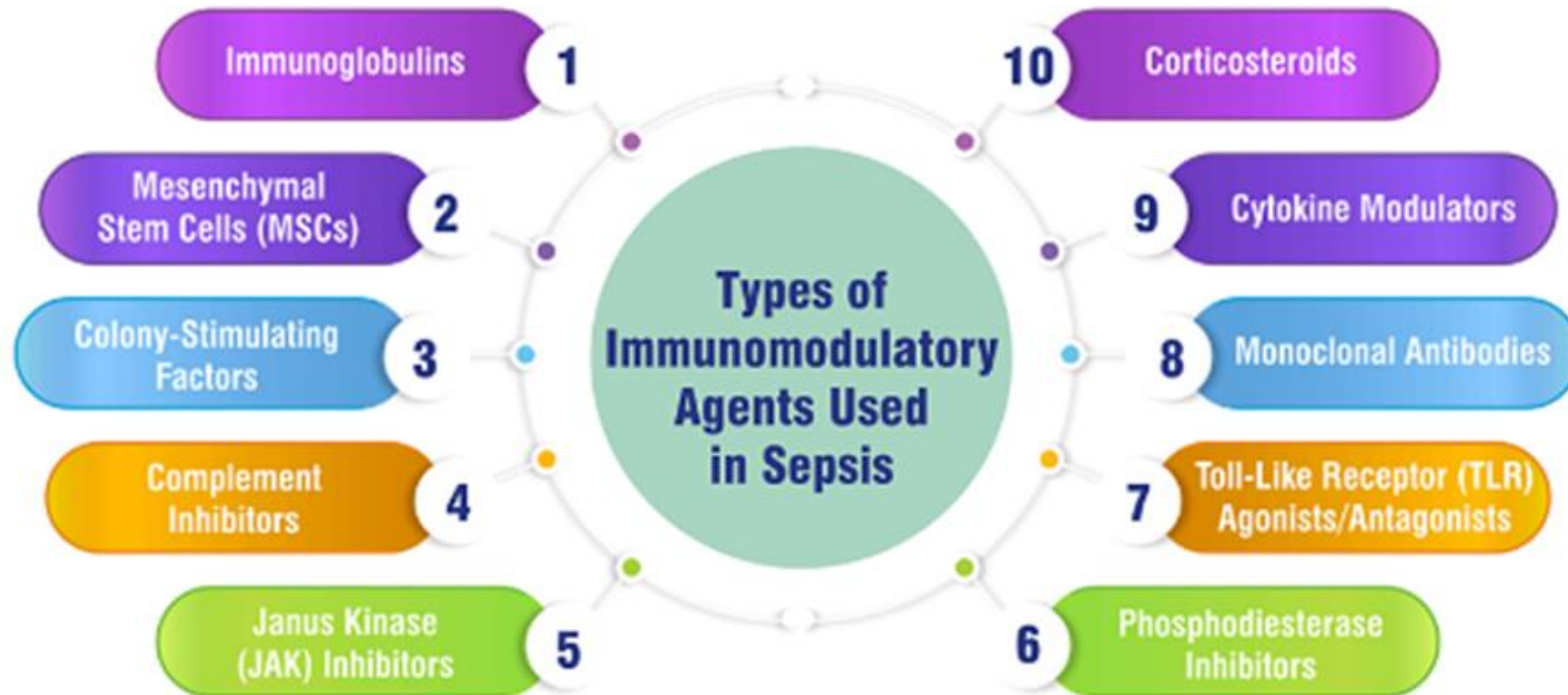
[Abhishek Jain](#)^{1,✉}, [Amol Singam](#)¹, [V N K Srinivas Mudiganti](#)¹

Editors: Alexander Muacevic, John R Adler

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC11059166 PMID: [38690455](#)

Sepsis tedavisinde kullanılan immünomodülatör ajan tipleri



Bağıışıklık Sistemini Baskılama Tedavileri

- Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) İnhibitörleri
- İnterlökin-1 (IL-1) İnhibitörleri
- İnterlökin-6 (IL-6) İnhibitörleri

Anti TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa) Tedavisi

- **Aşırı inflamasyonun Kontrolü**

Sepsis sırasında TNF- α , bağışıklık sisteminin çeşitli hücrelerini (makrofajlar, nötrofiller vb.) aktive eder ve bu da şiddetli iltihabi yanıtı tetikler

- **Organ Yetmezliğinin Azaltılması**

TNF- α 'nın etkisi altında, vasküler hasar ve damarların geçirgenliği artar, bu da sıvı kaybına ve organ fonksiyonlarının bozulmasına neden olur

- **Septik Şokun Önlenmesi**

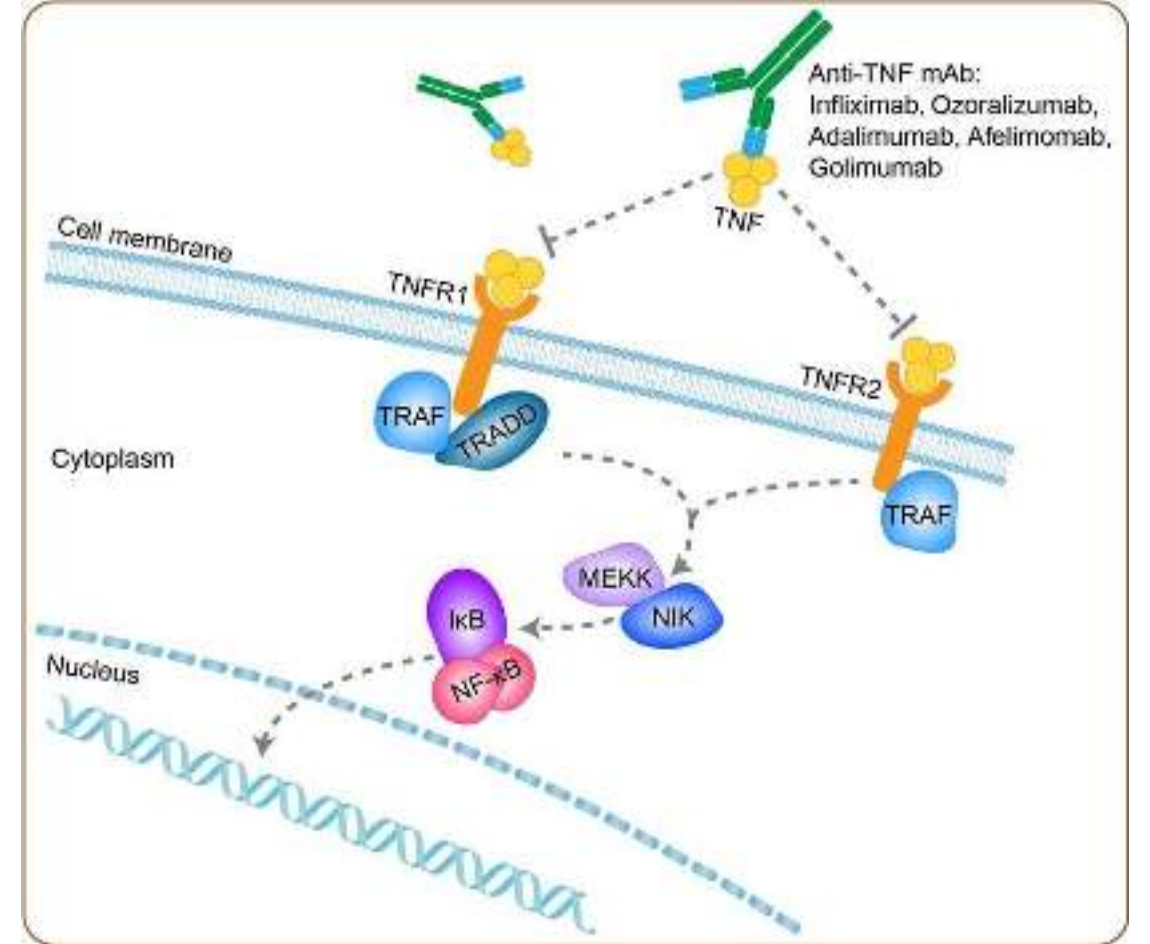
Sepsiste, TNF- α 'nın aşırı salınımı, kan basıncının düşmesine ve septik şoka yol açabilir. Vazodilatasyon ve sıvı kaybı nedeniyle olur

- **Bağışıklık Yanıtının Dengeye Getirilmesi**

Sepsis sırasında, bağışıklık sistemi genellikle aşırı aktive olur, bu da **immunoparaliz** (bağışıklık sisteminin zayıflaması) durumuna neden olur

Anti TNF- α Tedavisi

- TNF- α antagonisti tedavisinde **infliximab**, **etanercept** ve **adalimumab** gibi ilaçlar kullanılabilir.



TNF- α Antagonistlerinin Kullanımı ve Araştırmalar

- Sepsis tedavisinde TNF- α antagonistlerinin etkinliği hakkında yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilse de, **tüm veriler tutarlı değildir**
- Özellikle sepsisin ileri evrelerinde veya immün yanıtı baskılayacak tedavilerde, TNF- α antagonistlerinin kullanımı **bazı riskler taşıyabilir**
- Aşırı inflamasyonu baskılamak, enfeksiyonların daha da kötüleşmesine neden olabilir.

[Review](#) > [Expert Opin Investig Drugs](#). 2011 Nov;20(11):1555-64.
doi: 10.1517/13543784.2011.623125. Epub 2011 Oct 1.

The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death

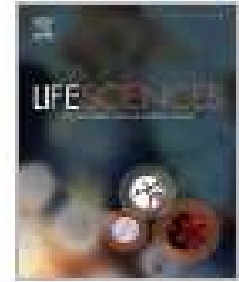
Ping Qiu¹, Xizhong Cui, Amisha Barochia, Yan Li, Charles Natanson, Peter Q Eichacker

Affiliations + expand

PMID: 21961576 PMID: PMC3523300 DOI: 10.1517/13543784.2011.623125

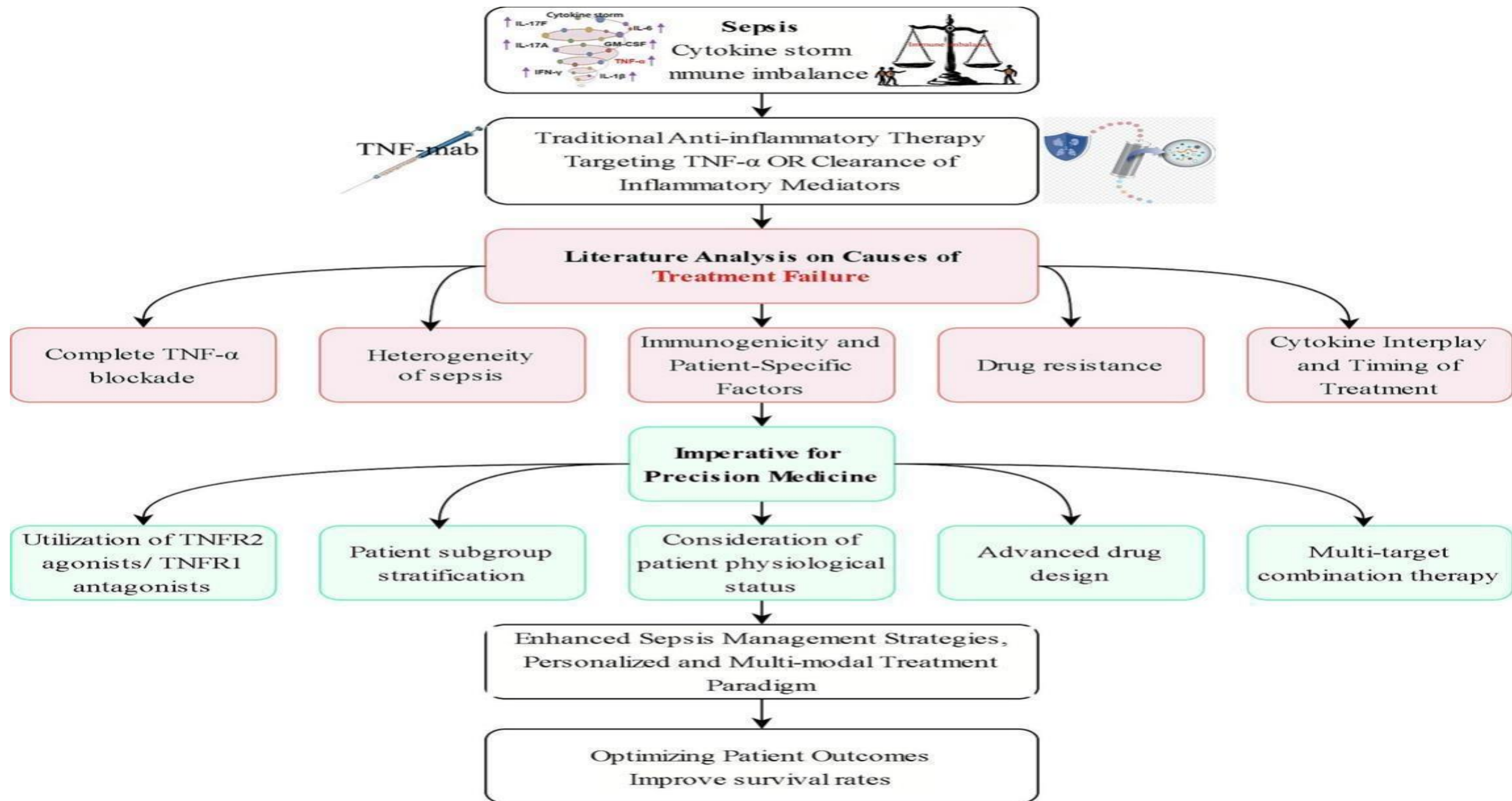
Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis

- Toplam 8971 hastayı kapsayan on yedi çalışma dahil edilmiş.
- Tüm anti-TNF- α tedavi formları bir araya getirildiğinde, plaseboya göre 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranında anlamlı bir azalma olduğu görülmüş ($p = 0,04$).
- Bu meta-analiz, şok veya yüksek IL-6 seviyeleri (> 1000 pg/ml) olan hastalarda anti-TNF- α monoklonal antikorlarıyla immünoterapinin **genel mortaliteyi azalttığını** ileri sürmektedir.



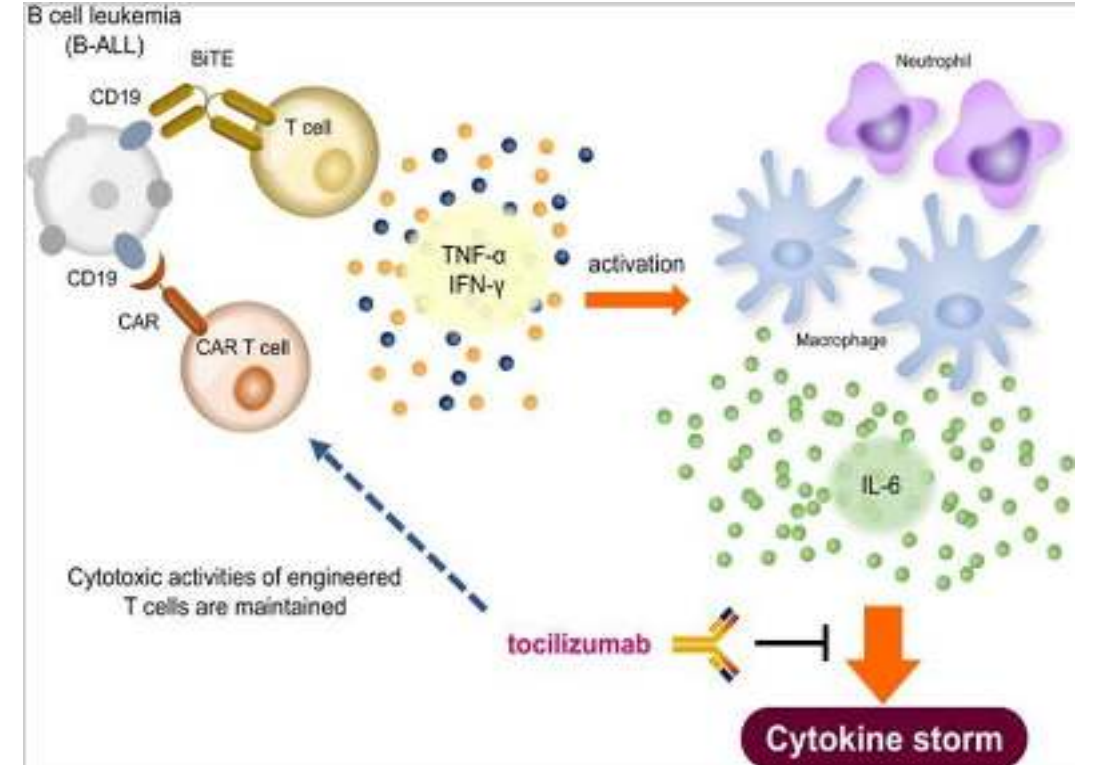
To explore the influencing factors of clinical failure of anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) therapy in sepsis

TNF- α 'nın tam blokajı, hem TNFR1 hem de TNFR2 sinyallemesini olumsuz etkileyebilir ve böylece TNF- α inhibitörlerinin etkinliğini azaltabilir.



IL-6 İnhibitörleri

- Sepsisin erken evresinde, IL-6'nın fazla salınımı, savunma mekanizmalarının yanı sıra **aşırı inflamasyona ve organ hasarına** yol açar.
- **Tocilizumab:**
IL-6 reseptörünü hedef alarak inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir.



Review > Exp Mol Med. 2021 Jul;53(7):1116-1123. doi: 10.1038/s12276-021-00649-0.

Epub 2021 Jul 12.

Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms

IL-1 İnhibitörleri

- IL-1, sepsisteki inflamasyonun önemli tetikleyicilerinden biridir.
- **Anakinra** gibi IL-1 inhibitörleri, sepsisle ilişkili aşırı inflamasyonu kontrol altına almak için umut verici potansiyellere sahiptir.



EDITORIAL ► J Thorac Dis. 2016 Sep;8(9):2379–2382. doi: [10.21037/jtd.2016.08.51](https://doi.org/10.21037/jtd.2016.08.51)

IL-1 receptor antagonist in sepsis: new findings with old data?

[David Grimaldi](#)¹, [Eduardo Wilfrido Goicoechea Turcott](#)¹, [Fabio Silvio Taccone](#)¹,

Bağıışıklık Sistemini Uyarıcı Tedaviler

- Granülosit koloni uyarıcı faktör **(G-CSF)**
- Granülosit - Makrofaj koloni uyarıcı faktör **(GM-CSF)**
- İnterferonlar **(IFN)**
- İnterlökin-7 **(IL-7)**
- İnterlökin-15 **(IL-15)**

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)

- **Nötrofil Üretimini Artırır**

- G-CSF, kemik iliğini uyararak nötrofillerin üretimini artırır.

- **Nötrofillerin Fonksiyonlarını Güçlendirir**

- G-CSF, nötrofillerin enfekte dokulara göçünü (kemotaksis), fagositoz kapasitesini ve mikrop öldürme yeteneklerini artırır.

- **Bağışıklık Yanıtını Modüle Eder**

- Sepsiste bağışıklık sistemi hem hiperaktivite (hiperinflamasyon) hem de baskılanma (immünparalizi) evrelerinden geçer. G-CSF, bu dengesizliği düzeltmeye yardımcı olabilir.

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)

- G-CSF, özellikle **kemoterapiye bağlı nötropenik** hastalarda gelişen sepsiste daha etkili, Yüksek enfeksiyon riski nedeniyle G-CSF ile nötrofil sayısının artırılması yaşam kurtarıcı olabilir.
- **IDSA** ve diğer rehberler, nötropenik olmayan hastalarda G-CSF kullanımını **rutin olarak önermemektedir**.
- Ancak bireysel hasta bazında, immün yetmezliği olan veya sepsise eşlik eden **ciddi nötropeni gelişen hastalarda düşünülebilir**.

Granülosit - Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF)

- **Monosit ve Makrofaj Aktivasyonunu Artırır**
 - GM-CSF, monositleri aktive ederek **daha fazla HLA-DR** ekspresyonuna neden olur.
- **Dendritik Hücreleri Uyarır**
 - Antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu açısından önemli rol oynayan dendritik hücreleri destekler.
- **Hematopoezi Güçlendirir**
 - G-CSF'ye benzer şekilde kemik iliğinde farklı hücre serilerinin üretimini teşvik eder (nötrofil, eozinofil, monosit).

Granülosit - Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF)

Kılavuz / Otorite	GM-CSF Hakkında
Surviving Sepsis Campaign	Rutin kullanımı önerilmez , ancak araştırma dışı uygulamalarda dikkatli hasta seçimi yapılabilir.
IDSA & ESCMID	Mortaliteyi azaltıcı etkisi kanıtlanmadığı için önerilmez
Klinik araştırmalar	HLA-DR seviyesi düşük olanlar gibi belirli hasta gruplarında potansiyel fayda sağlayabilir.



İnterlökin-7 (IL-7)

- IL-7, temel bir **lenfopoetik sitokindir**
- T hücre fonksiyonlarını (sitokin üretimi, proliferasyon) artırır.
- **Bağışıklık sistemini yeniden aktive eder** ama G-CSF veya IFN- γ gibi **aşırı inflamasyonu tetiklemez!!!**
- **İnterlökin-7**, sepsiste T hücre yetersizliğine bağlı immünparaliziye hedefleyen, bağışıklık sistemini kontrollü şekilde yeniden ayağa kaldırmayı amaçlayan umut verici bir tedavi adayıdır.
- Henüz rutin klinik uygulamada değildir ama **lenfopenik hastalarda** gelecekte ciddi bir rol oynayabilir.

Intravenöz İmmünoglobulin (IVIg)



- **IVIg**, sağlıklı donörlerin plazmasından elde edilen, çok sayıda antikor içeren bir kan ürünü
- **IVIg tedavisi**, sepsis ve septik şokta **bağışıklık sistemini desteklemek** amacıyla yıllardır gündemde olan ancak, hala tartışmalı bir konu
- Bazı alt gruplarda potansiyel faydaları öne çıkarken, genel kullanımda **net bir standart yok**
- Genelde **IgG** ağırlıklıdır, bazı preparatlar **IgM ve IgA** da içerir (**Sepsiste IgM içerenler etkili**)

Review | [Open access](#) | Published: 28 October 2023

Efficacy of IVIg therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis

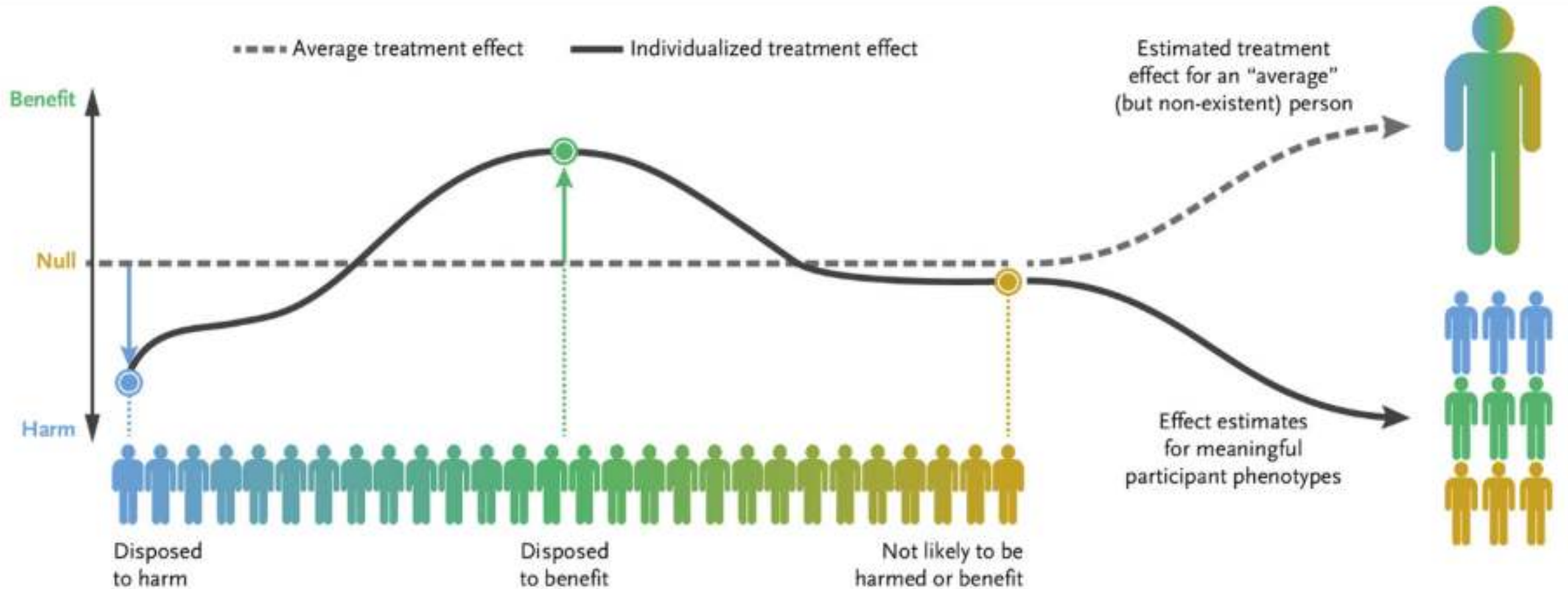
İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG)

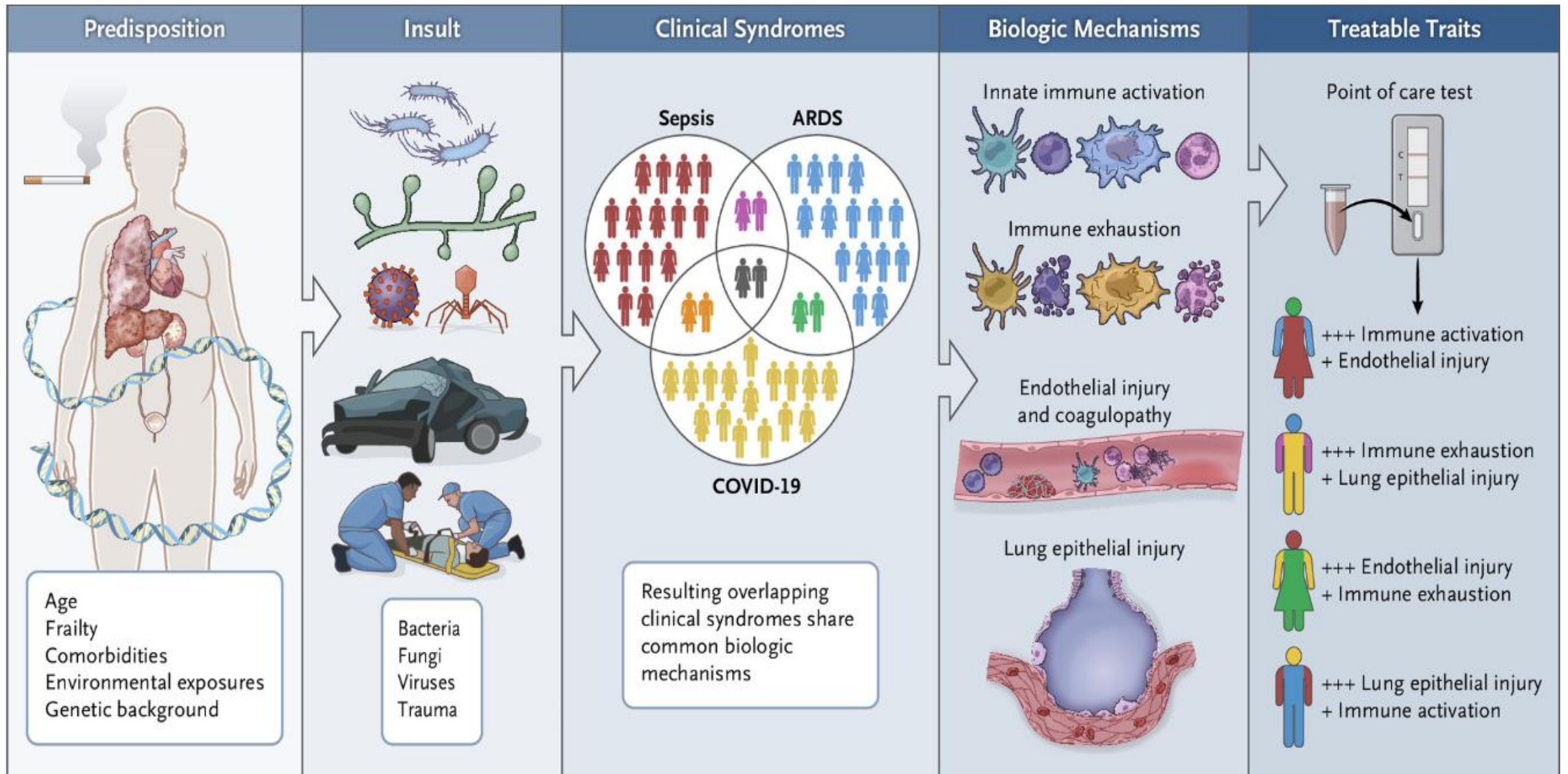
- T ve B hücre fonksiyonlarını destekler, sitokin üretimi ve kompleman sistemini dengeler
- Patojenleri nötralize eder, opsonizasyonla fagositozu artırır
- Gram pozitif bakterilerin süper antijenlerini etkisizleştirir
- Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2021, **Rutin IVIG kullanımını önermiyor**, yeterli kanıt yok
- Klinik araştırmalara göre, **IgM-IVIG, seçilmiş vakalarda (MODS, TSŞ vb.) düşünülebilir**

> Crit Care. 2014 Dec 1;18(6):649. doi: 10.1186/s13054-014-0649-z.

Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial

Hasta Heterojenliği





İmmünomodüasyona Gelecekteki Yaklaşımlar

- Çoğu randomize kontrollü çalışmalar, genel bir tedavi etkisini değerlendirmek için tasarlanmıştır; yani bir deneme popülasyonundaki tüm hastalar arasında ortalama tedavi etkisi söz konusudur.
- Sepsis veya ARDS gibi heterojen bir durumu incelerken, bazı hastalar fayda görse de bazı hastaların etkilenmemesi ve diğerlerinin zarar görmesi muhtemeldir.
- Gerçek zamanlı biyolojik fenotipleme yöntemlerinin gelişmesiyle kişiye özel ve hedefe yönelik tedavi planlaması yapılabilecektir.

Kan Temizleme ve Adsorpsiyon Yöntemleri

- Sepsis tedavisinde **kan temizleme ve adsorpsiyon (hemoadsorpsiyon)** yöntemleri, özellikle **aşırı enflamatuvar yanıtı baskılamak** ve **organ yetmezliğini önlemek** amacıyla kullanılan **ekstrakorporeal (vücut dışı)** destek yöntemleridir
- Özellikle **sitokin fırtınası** gelişen ağır sepsis ve septik şok vakalarında bu yöntemler potansiyel olarak hayat kurtarıcı olabilir ama kullanımları hala **seçici ve tartışmalıdır**.

JOURNAL ARTICLE

Blood purification for sepsis: an overview 

Ling Zhang, Yuying Feng, Ping Fu  [Author Notes](#)

Kan Temizleme Yöntemleri

- **Hemoperfüzyon (hemoadsorpsiyon)**

- Kan, özel kartuşlardan geçirilerek **sitokin, endotoksin veya diğer toksinler** adsorbe edilir (yüzeye yapışarak tutulur)

- **Yüksek geçirgenlikli / yüksek hacimli hemofiltrasyon**

- Sitokinleri ve küçük molekülleri süzerek uzaklaştırır.

- **Plazmaferez (terapötik plazma değişimi)**

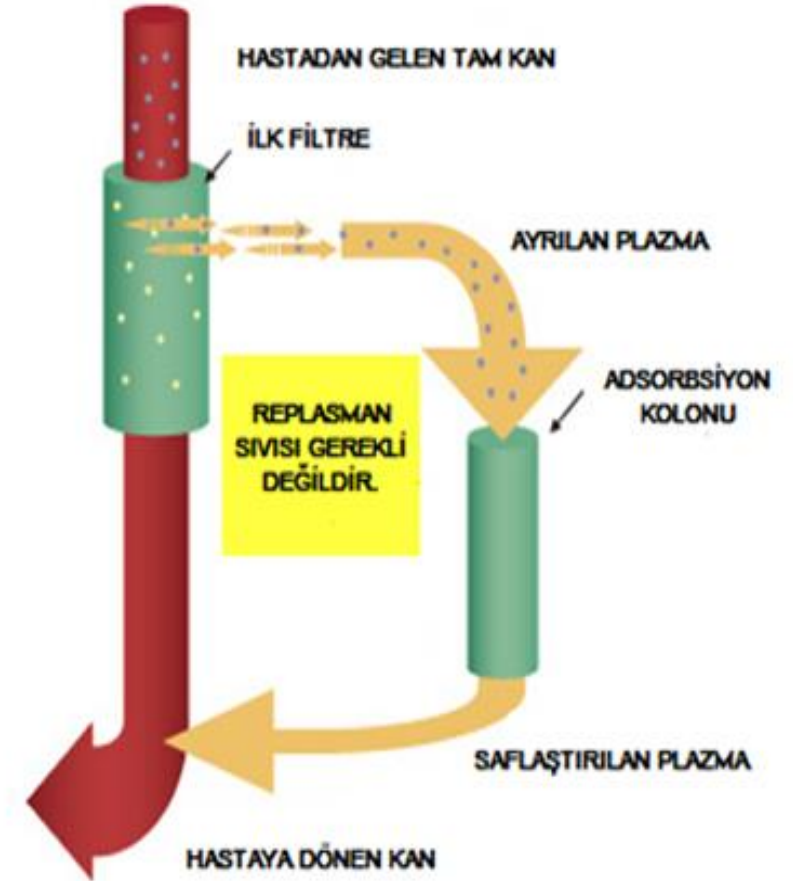
- Plazmanın bir kısmı alınarak yerine temiz plazma/albumin konur

- **Sitokin adsorpsiyon kartuşları**

- CytoSorb, Toraymyxin, Oxiris, Seraph-100 gibi ticari sistemler

Kan Temizleme ve Adsorpsiyon

- IL-6, prokalsitonin gibi **sitokin belirteçleri çok yüksek** → Sitokin fırtınası kontrolü
- Endotoksin düzeyi yüksek → Gram-negatif enfeksiyonlarda endotoksin eliminasyonu
- Standart tedaviye yanıtızsız septik şok → Vasopressör ihtiyacı azalma hedeflenir
- Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı da varsa → hemofiltrasyon + hemoadsorpsiyon birlikte yapılabilir



Kan Temizleme ve Adsorpsiyon

- **Maliyet:** Özellikle kartuşlar pahalı.
- **Kritik ajanları da uzaklaştırabilir** (antibiyotik, katekolamin, besinler)
- Kanama riski, pıhtılaşma sorunları
- Mortalite ve hemodinami üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır.
- Klinik uygulama için daha fazla kanıt sağlamak amacıyla kan temizlemeye başlama zamanlaması, uygun endikasyonlar, optimum kan temizleme membranı veya kartuşu türüne yönelik çalışmalar gerekmektedir.

Review > [Curr Opin Crit Care. 2021 Dec 1;27\(6\):582-586. doi: 10.1097/MCC.0000000000000890.](#)

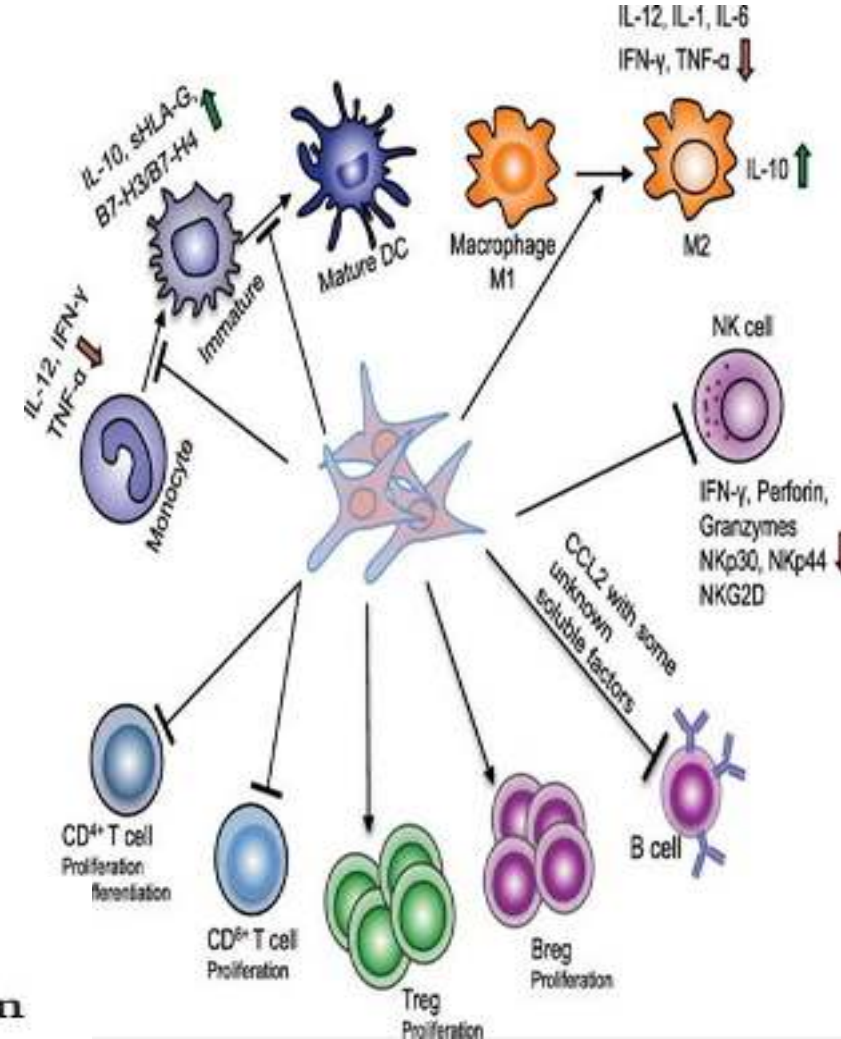
Blood purification in sepsis and systemic inflammation

Mezenkimal Kök Hücre Tedavileri

- **Sepsiste kök hücre tedavileri**, henüz klinik pratiğe girmemiş olsa da, önümüzdeki yıllarda sepsis tedavisinin önemli bir parçası olabileceği düşünülen yenilikçi bir yaklaşımdır.
- Bu tedaviler özellikle **bağışıklık sistemini dengelemek, enflamasyonu kontrol etmek ve doku onarımını arttırmak** için geliştirilmektedir.

Mezenkimal Kök Hücreler (MSC)

- Kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu gibi kaynaklardan elde edilir.
- Farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeli vardır ama sepsiste esas amaç bağışıklık sistemini modüle etmeleri ve doku onarımı sağlamalarıdır.



Immunomodulatory:	Regenerative:
PGE-2	VEGF
sHLA-G5	FGF
TGF-β	HGF
HGF	PGF
IL-10/6	MCP-1
IDO	SDF-1
NO	Ang-1
iNOS	BCL-2
HO-1	survivin
Gal-1/9	IGF-I
TSG-6	STC-1
PD-L1	TGF-β
	GM-CSF

Review > Shock. 2021 Apr 1;55(4):423-440. doi: 10.1097/SHK.0000000000001644.

Immunomodulatory and Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells on Organ Dysfunction in Sepsis

Mezenkimal Kök Hücreler (MSC)

Anti-inflamatuvar	TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltır; IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri artırır
Bağışıklık dengeleme (immünomodülasyon)	T hücre, B hücre, NK hücre ve makrofajları düzenler. Aşırı cevabı baskılar, immünparalizi engeller
Antimikrobiyal etkiler	Antimikrobiyal peptidler (IL-37, β -defensin) salgılayarak enfeksiyonla mücadeleye katkı sağlar
Organ koruyucu	Hücre dışı veziküller (eksozomlar) aracılığıyla akciğer, böbrek, karaciğer gibi organlarda onarım başlatır
Endotel ve damar bütünlüğünü korur	Sızmayı önler, dolaşımı iyileştirir

► Stem Cell Res Ther. 2020 Aug 8;11:345. doi: [10.1186/s13287-020-01855-9](https://doi.org/10.1186/s13287-020-01855-9)

Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress

Mezenkimal Kök Hücre Tedavileri

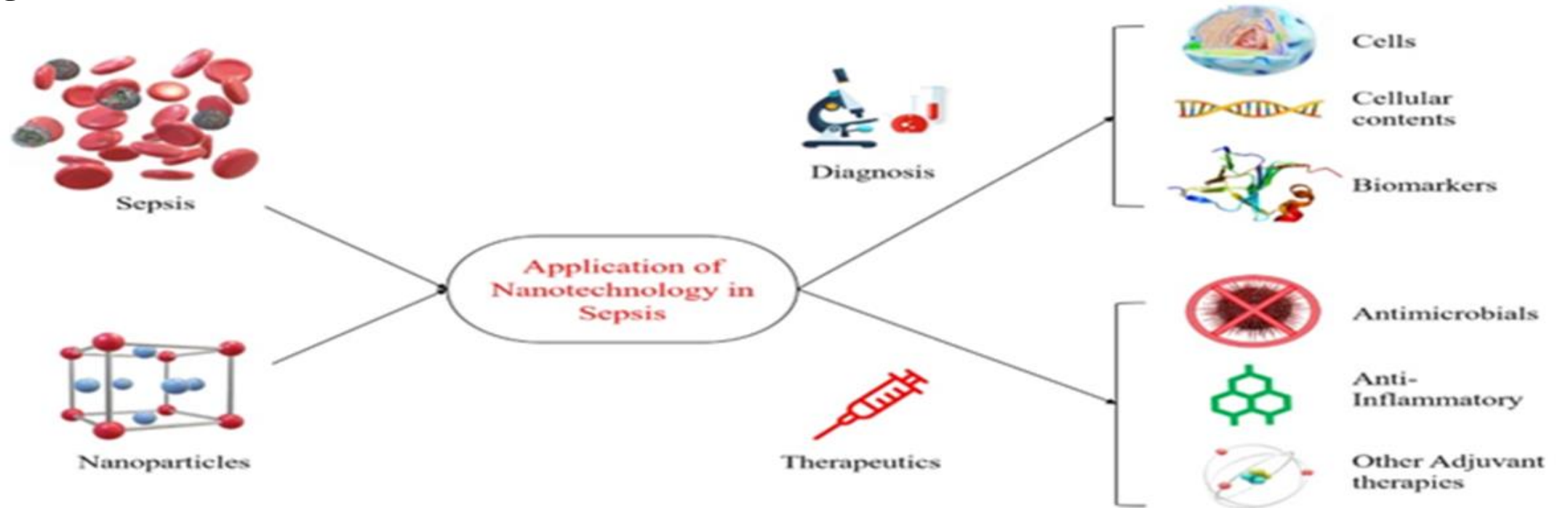
- Hücre üretimi, saklama ve uygulama **maliyetlidir**
- Hızlı sonuç beklemek zor; **geç etki** gösterebilir
- Hücre kaynağı, dozu, uygulama zamanı konusunda **standart yok**
- Rutin klinik kullanıma girmemiştir, **araştırma aşamasında**dır
- **Kök hücre tedavileri**, sepsiste bağışıklık sistemini dengelemek, inflamasyonu baskılamak ve organları korumak için **gelecek vaat eden** bir yaklaşımdır !!!

Meta-Analysis > Stem Cell Res Ther. 2020 Jun 3;11(1):214. doi: 10.1186/s13287-020-01730-7.

Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies

Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

- Sepsis gibi kompleks ve ölümcül hastalıklar için devrim yaratma potansiyeli taşıyan **çok yenilikçi bir alan !!!**
- **Nanoteknoloji:** Nanometre ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) boyutundaki parçacıklarla yapılan uygulamalardır.



Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

1. Hedefe Yönelik İlaç Taşıma

- İlaçları direkt **enfeksiyon bölgesine veya immün hücrelere** ulaştırabilir.
- Daha düşük doz yeterli olabilir.
- Yan etkiler azalır.
- Tedavi daha hızlı etki eder.
 - Lipid nano-partiküller içinde antibiyotik → sadece enfekte dokuda salınır
 - Polimerik nano-taşıyıcılarla anti-sitokin ilaçlar (IL-6 inhibitörü)

Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

2. Sitokin Fırtınasının Baskılanması

"Nano-sünger" sistemleri

- Sitokinleri ve toksinleri emebilen **biyomimetik nanoparçacıklar**
- Vücuttaki aşırı sitokinleri çekip almaktadır
- **CD14+ hücre membranı ile kaplı nanoparçacıklar**, IL-6 ve TNF- α 'yı bağlayarak etkilerini azaltır.

► Cureus. 2022 Feb 11;14(2):e22112. doi: [10.7759/cureus.22112](https://doi.org/10.7759/cureus.22112) 

Sepsis Management, Controversies, and Advancement in Nanotechnology: A Systematic Review

Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

3. Antimikrobiyal Nanopartiküller

- **Gümüş, altın, çinko oksit, bakır** gibi nanoparçacıklar **direkt antibakteriyel/antiviral/antifungal** etki gösterir.
- Bazı nano-ajanlar **bakteri duvarını parçalayabilir**, biyofilm oluşumunu engelleyebilir.
 - Gümüş nanoparçacıkla kaplı damar kateterleri → enfeksiyon riskini azaltır
 - Nanopartikül + antibiyotik kombinasyonu → dirençli bakterilere karşı etkili

Review > Biomed Eng Lett. 2021 Jul 12;11(3):197-210. doi: 10.1007/s13534-021-00200-0.
eCollection 2021 Aug.

Sepsis diagnosis and treatment using nanomaterials

Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

4. Erken Tanı ve Tanı Kiti Geliştirme

- Nano-biyosensörler, kandaki **PCT, CRP, IL-6, LPS** gibi biyobelirteçleri çok düşük konsantrasyonlarda bile hızla tespit edebilir.
- Sepsisin çok daha **erken tanısını** ve daha hedefli tedavi başlanmasını sağlar.
 - Altın nanoparçacıklı hızlı test kitleri
 - Graphene-oxide temelli IL-6 sensörleri

Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology

[Amit Pant](#), [Irene Mackraj](#) & [Thirumala Govender](#) 

[Journal of Biomedical Science](#) **28**, Article number: 6 (2021) | [Cite this article](#)

Nanoteknoloji ve Nanomedikal Ürünler

5. Hücresel Tedavi + Nanoteknoloji (Akıllı sistemler)

- Nanoteknolojiyle kombine **MSC** → hedefe yönelik, kontrollü bağışıklık modülasyonu
- **Exosome + nanoparçacık hibritleri** → hücresiz tedavi ama kök hücre etkisi
- **Nanoteknoloji**, sepsisin hem tanısında hem de tedavisinde gelecekte devrim niteliğinde!
- Şu anda deneysel aşamada olsa da, hedefe ilaç taşıma, sitokin nötralizasyonu ve nano-diagnostik gibi alanlarda büyük potansiyele sahip
- Özellikle kişiselleştirilmiş sepsis tedavisinde önemli rol oynaması bekleniyor

Sonuç

- Tüm bu tedavi yöntemleri, sepsiste mortaliteyi azaltmak ve tedavi süreçlerini iyileştirmeyi hedefler
- Gelecekte **genetik temelli tedavi, biyolojik ajanlar** ve **nanoteknolojik yaklaşımlar** ile sepsis tedavisi daha kişiselleştirilmiş ve etkili hale gelebilecektir.
- Ancak bu tedavi seçeneklerinin birçoğu **hala klinik deney aşamasında** olup, kesin sonuçlar için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.





TEŞEKKÜR EDERİM

stop
sepsis
save
lives