



SEPSİS PATOGENEZİ

Dr Recep ÖZTÜRK

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

rozturk@medipol.edu.tr

İstanbul Medeniyet Ünv, 12.04.2025

Enfeksiyondan Sepsise: Fizyopatolojik Süreç

- **Sepsis**, enfeksiyona karşı konağın **düzensiz ve kontrolsüz bağışıklık yanıtı** sonucu gelişen ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur
 - Aşırı pro-enflamatuvar yanıt + immünosüpresif yanıt aynı anda tetiklenir: karmaşık immünolojik dengesizlik
- Patojen tanınması, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve sitokin salınımı ile başlar
- Pro- ve anti-enflamatuvar yollar ↑ sitokinlerin salınması ↑
⇒koagülasyon bozuklukları ⇒organ disfonksiyonları

Singer et al., *JAMA*, 2016

Feng Z., et al. *MedComm* (2020). 2025;6(3):e70109

Wiersinga WJ, van der Poll T. *EBioMedicine*. 2022;86:104363.

Fizyopatoloji Adımları

1.Patojen Tanınması ve Doğal Bağışıklık Aktivasyonu:

PAMP'ler ve DAMP'ler , konak hücrelerindeki PRR'ler (TLR'ler) tarafından tanınır $\Rightarrow$ Doğal bağışıklık sistemi aktive olur; makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler devreye girer.

[Rittirsch et al., Nat Rev Immunol, 2008](#)

2.Sitokin Salınımı ve Enflamatuar Mediyatörler:

Proinflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6) salınır.

Eş zamanlı, antiinflamatuar mediyatörler (IL-10,IL-1Ra, TGF- β) artar (eş zamanlı pro- ve antiinflamatuar **upregülasyon**)

“Sitokin fırtınası” durumu tetiklenir.

Fizyopatoloji Adımları

3.Koagülasyon Sistemi ve İmmünotromboz:

Enflamasyonla tetiklenen doku faktörü salınımı $\Rightarrow$ DİK gelişebilir.
İmmün sistem, patojenleri kontrol altına almak için mikrotrombüsler oluşturur, bu süreç mikrovasküler tıkanmalara ve organ perfüzyon bozukluklarına neden olur (İmmünotromboz)

[Engelmann & Massberg, Nat Rev Immunol, 2013](#)

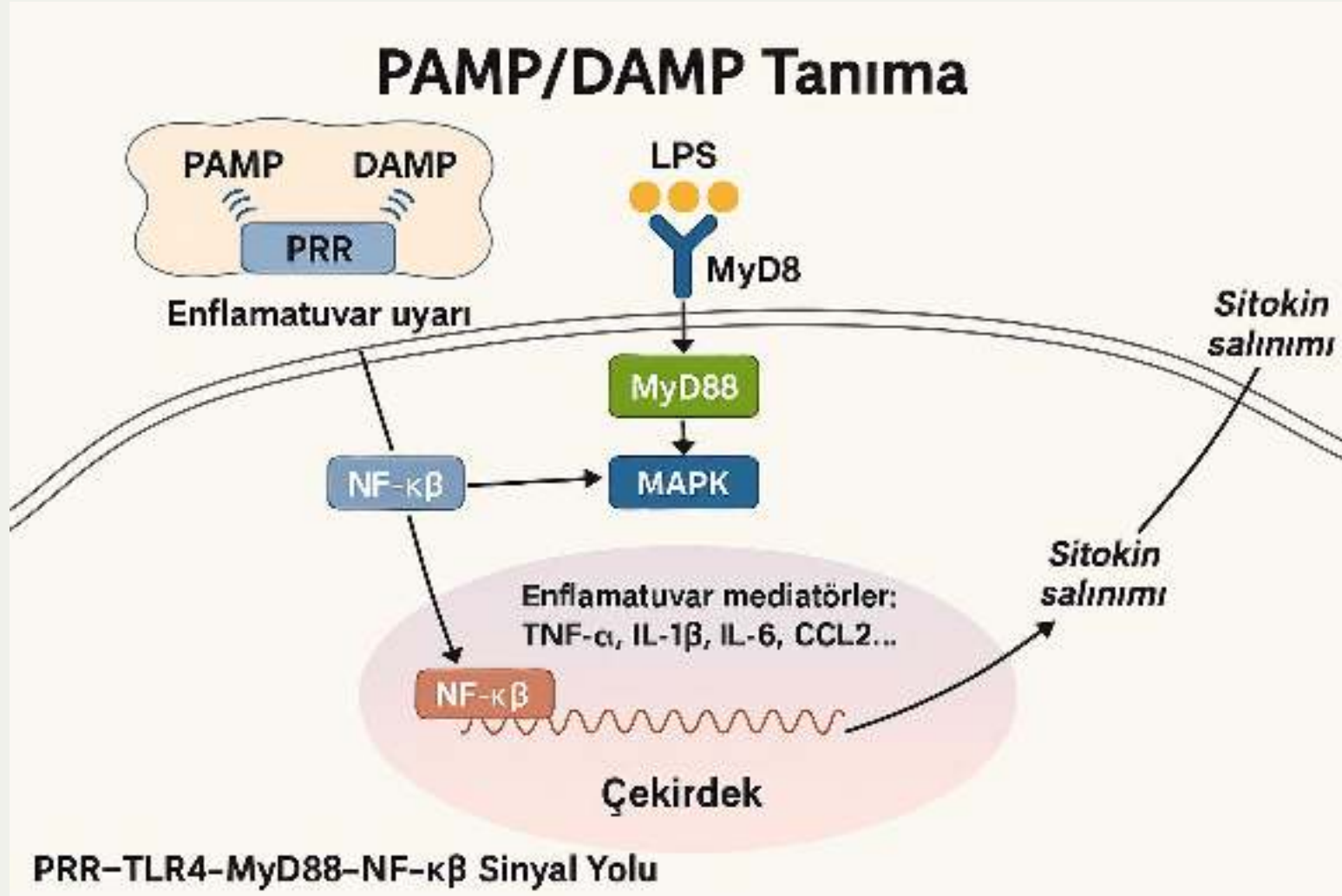
4.Organ Disfonksiyonu:

Yaygın vazodilatasyon, kapiller geçirgenlik artışı, mitokondriyal disfonksiyon ve hipoperfüzyon sonucunda MODS gelişebilir.
Bu süreçte immün paralizi (özellikle geç dönemde) tabloya eşlik edebilir ve sekonder enfeksiyon riskini artırır

[van der Poll et al., Nat Rev Microbiol, 2017](#)

- **Bu adımlarda devreye giren moleküller (~500-1500?) (YZ)**

Sepsiste PRR–TLR4–MyD88–NF-κB Sinyal Yolu



Zhang YY, Ning BT. Signal Transduct Target Ther. 2021 ;6(1):407

Liu T, et al. Signal Transduct Target Ther. 2017.

Patojen Tanınması

- ♦ **Patojen ilişkili moleküler paternler (PAMPs)**
 - LPS, peptidoglikan, lipoteikoik asit, flagellin, viral RNA/DNA
- ♦ **Hasara bağlı moleküler paternler (DAMPs)**
 - HMGB1, hücre dışı ATP, DNA, ısı şok proteinleri
- ♦ **Patern tanıma reseptörleri (PRRs)**
 - TLRs: TLR2, TLR4, TLR9 gibi bakteriyel, viral tanıma
 - NLRs: Sitoplazmik sensörler, inflamazom aktivasyonu
 - RLRs: İntraselüler viral RNA tanınması
- ♦ **Kompleman sistemi aktivasyonu**
 - Klassik, alternatif ve lektin yolları
- ♦ **İnflamazom aktivasyonu ve IL-1 β salınımı**
 - NLRP3, NLRC4 inflamazomları

Bağıışıklık Hücrelerinde Sinyal Yolları

TLR4 Yolu

- PAMP/DAMP tanınması
- MyD88/TRIF adaptörleri
- IRAK/TRAF kompleksi
- NF-κB ve IRF3 aktivasyonu
- Pro-inflamatuar sitokin üretimi
 - TNF-α, IL-1β, IL-6
 - Tip I interferonlar

cGAS-STING Yolu

- Hücre içi DNA algılanması
 - Mitokondriyal DNA
 - Bakteriyel DNA
- cGAMP sentezi
- STING aktivasyonu
- TBK1 fosforilasyonu
- IRF3 aktivasyonu
- Tip I interferon yanıtı

İnflamazom Yolu

- ♦ **Sinyal 1 (Hazırlık):**
 - TLR4 aktivasyonu
 - NF-κB translokasyonu
 - Pro-IL-1β üretimi
 - NLRP3 ekspresyonu
- ♦ **Sinyal 2 (Aktivasyon):**
 - AIM2/NLRP sensörleri
 - İnflamazom kompleksi
 - Kaspaz-1 aktivasyonu
 - IL-1β/IL-18 salınımı
 - Piroptoz

Farklı sinyal yolları alarmı susturamazsa kendi dokularını hedefleyen ölümcül yangı!

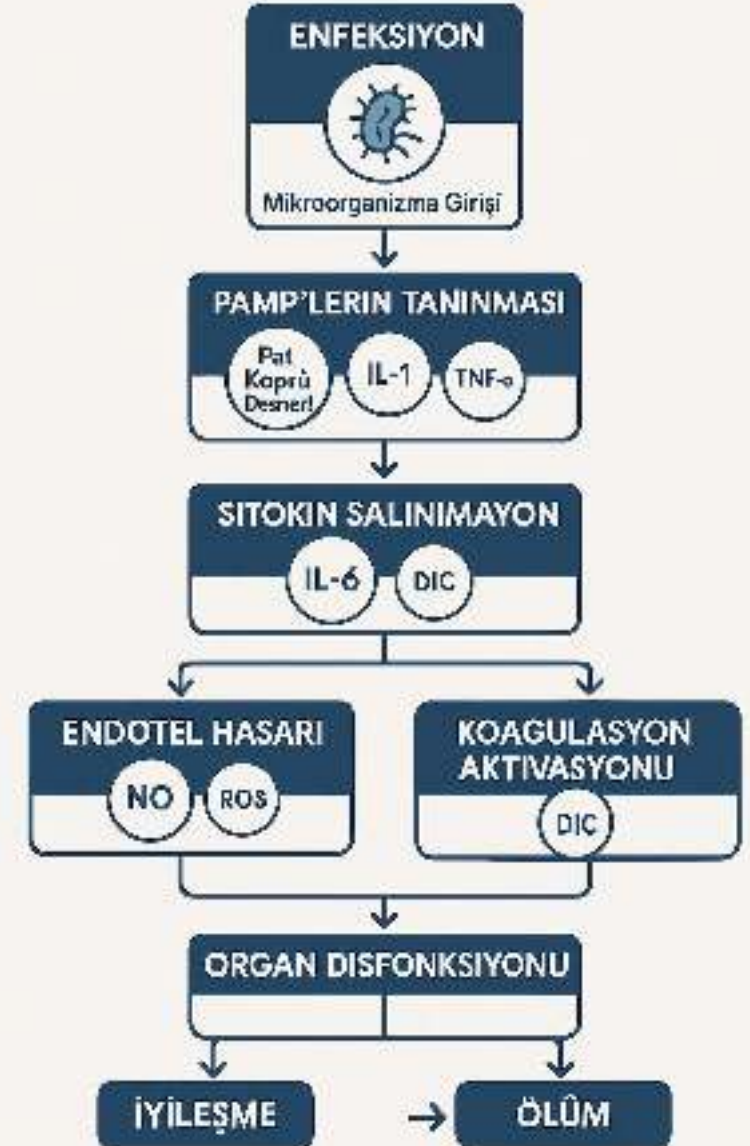
van der Poll, *Nat Rev Immunol*, 2017

Yang Z, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1429370

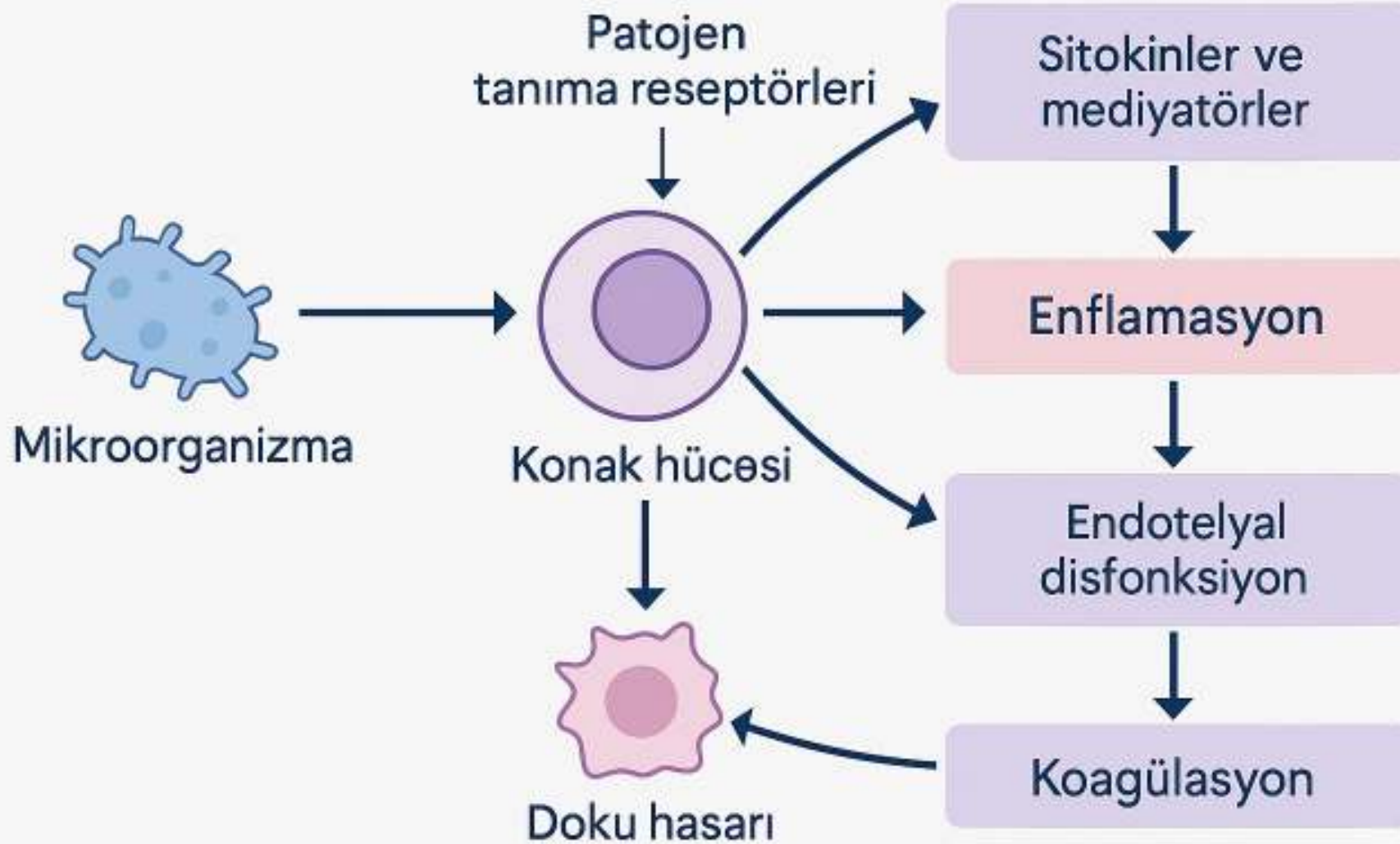
Sepsis Süreci

- Klasik mekanizmalar: inflamatuvar medyatörler, koagülasyon sistemi, kompleman ve hücresel metabolizma birlikte devreye girer.
- Yeni Mekanizmalar: **mikrodolaşım bozukluğu, immün disregülasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve metabolik reprogramlama**
- “Sepsis, konağın enfeksiyona karşı başlattığı savaşın kontrolden çıkıp kendisine zarar verdiği bir durumdur; bağışıklık ve koagülasyon sistemlerinin aynı anda tetiklenmesi, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonlarının temelini oluşturur.”

SEPSIS PATOFİZYOLOJISI



Sepsis Patogenezi



Sepsisin Patogenetik Süreci

Patojen tanınması ve immün aktivasyon



Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar
yanıtlar



Mikrovasküler disfonksiyon ve endotel
hasarı



HücreSEL metabolik değişiklikler



Organ disfonksiyonu ve yetmezliği

Normal Enfeksiyon Yanıtı vs. Sepsis

Normal Enfeksiyon Yanıtı

Doğal Bağışıklık

- ♦ Patojen tanınması
 - PAMP'ların PRR'ler tarafından tanınması
 - Alarmin sinyallerinin kontrolü
- ♦ Lokal inflammatuar yanıt
- ♦ Fagositoz ve patojen temizlenmesi
- ♦ İnflammatuar yanıtın çözülmesi

Adaptif Bağışıklık

- ♦ T-B hücre etkileşimi
- ♦ Antijen sunumu ve tanıma

Sepsis Yanıtı

Sitokin Fırtınası

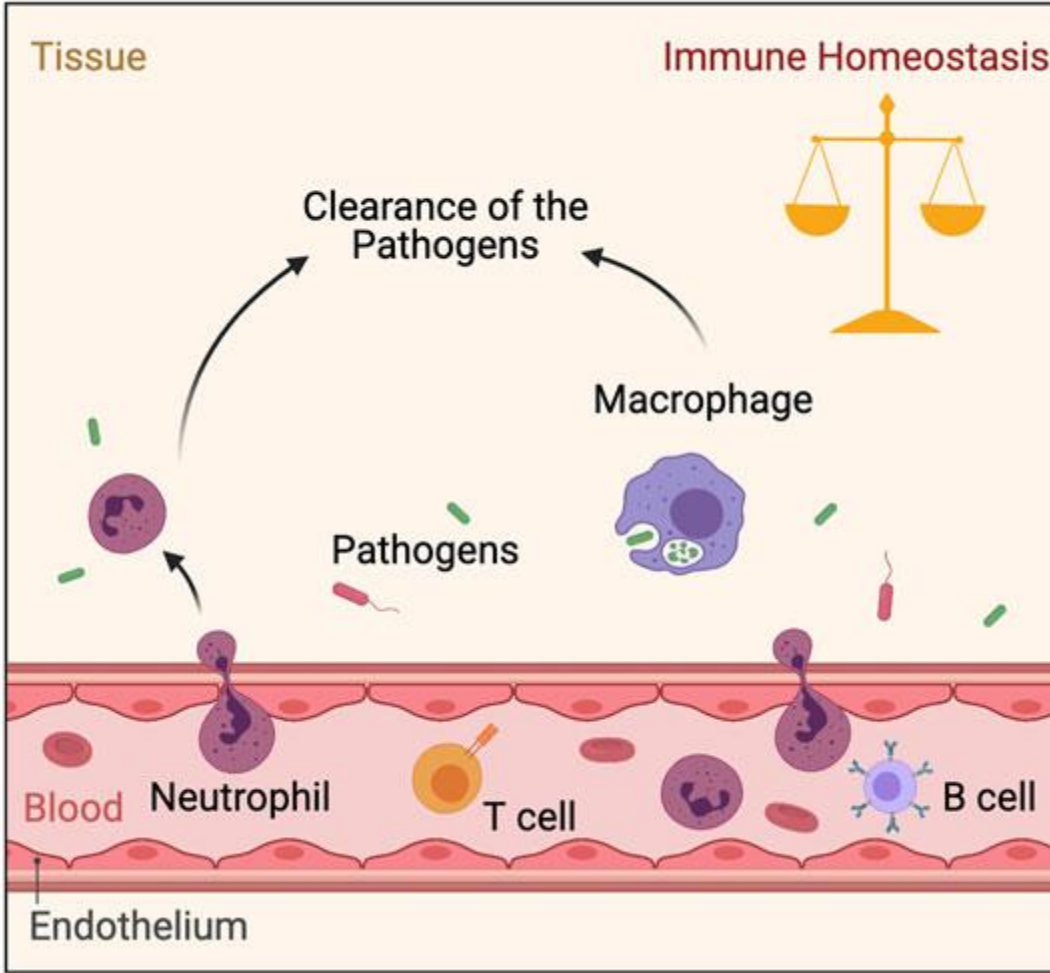
- ♦ Pro-inflammatuar sitokinlerin aşırı salınımı
 - IL-6, IL1 β , TNF α , IL-8
- ♦ Anti-inflammatuar sitokinlerin aşırı salınımı
 - IL-10, TGF- β , IL-1RA
- ♦ Sistemik inflammatuar yanıt

Bağışıklık İşlev Bozukluğu

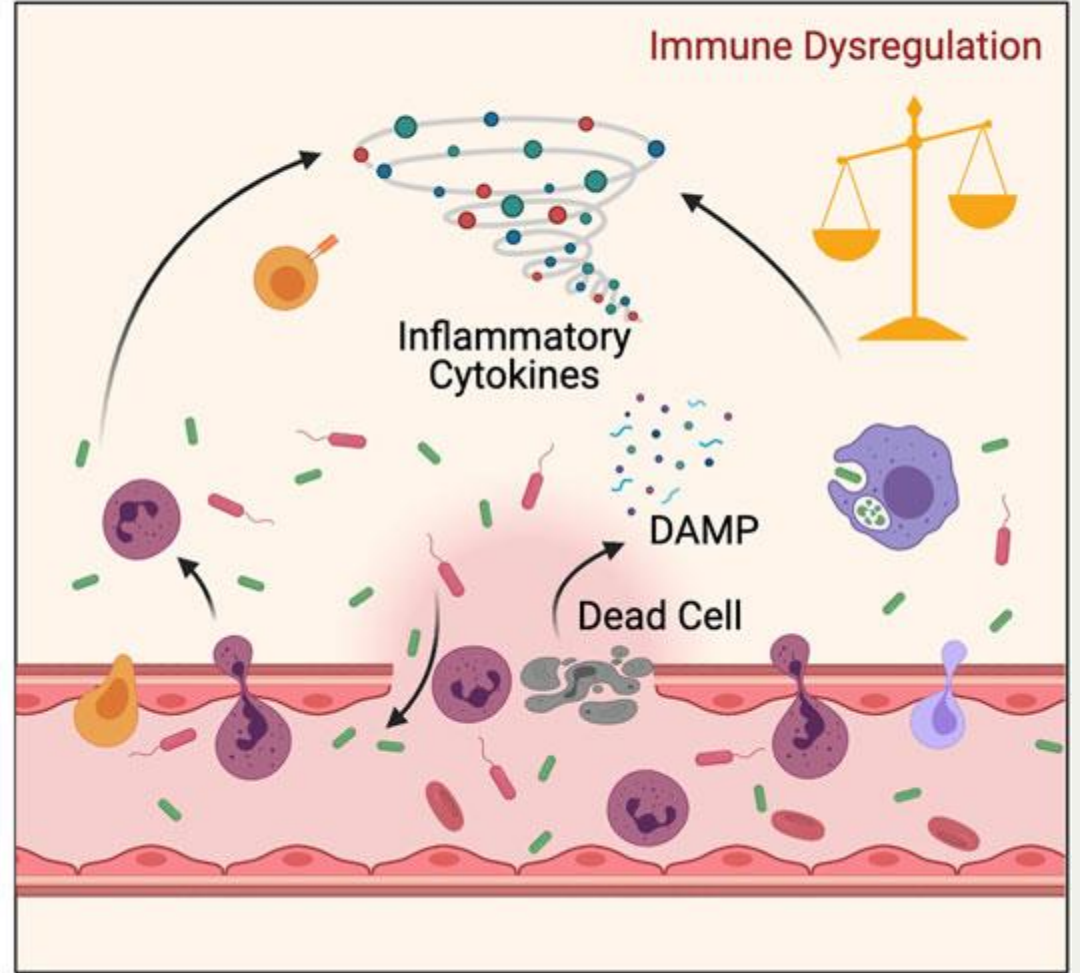
- ♦ Doğal bağışıklık disfonksiyonu
 - Mikrop öldürme ve fagositoz yetersizliği
 - Antijen sunumunda bozulma
- ♦ Adaptif bağışıklık disfonksiyonu
 - İmmün yorgunluk, T hücre apoptozu

Fizyolojik savaşın denetim kaybı, tükenmişlik bağışıklık paradoksu

A Controlled Infection



B Sepsis

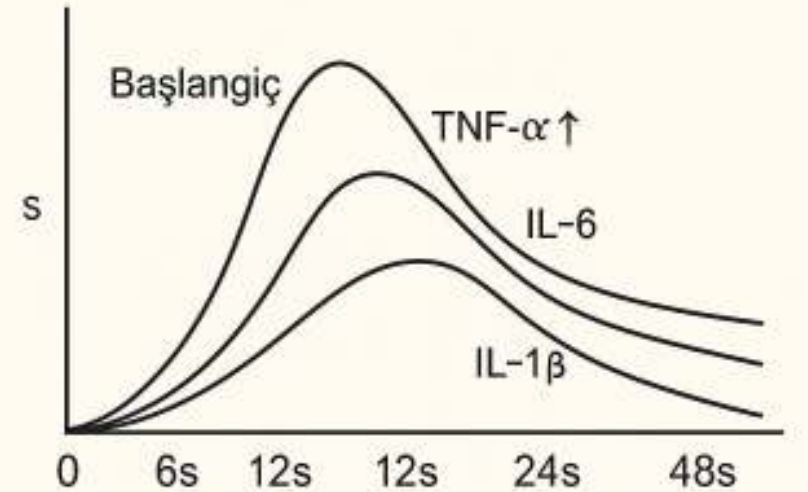


Sepsis, enfeksiyona karşı geliştirilen koruyucu immün yanıtın dengesini yitirip konağa zarar verdiği bir dönüşüm süreci: homeostazdan kaosa geçiş

Hiperinflamatuvar Faz

- "Sitokin fırtınası": TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8'in aşırı salınımı
- Nötrofil ve makrofaj hiperaktivasyonu
- Endotel aktivasyonu, artmış vasküler geçirgenlik
- Adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) upregülasyonu
- Koagülasyon kaskadı aktivasyonu ve kompleman sistemi disregülasyonu

Sitokin Seviyelerinin Zaman İçindeki Değişimi



Sitokin Fırtınası

Mekanizma

- TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi
- Nötrofil, monosit ve makrofaj aktivasyonu
- Kemotaksis ve lökosit migrasyonu
- İnflamatuvar mediatörlerin kaskad şeklinde artışı
- Sinyal yolları: NF κ B, MAPK, JAK-STAT aktivasyonu

Klinik Etkiler

- Endotel aktivasyonu ve vasküler geçirgenlikte artış
- Koagülasyon kaskadının aktivasyonu
- Vazodilatasyon ve hipotansiyon
- Doku ödemi ve perfüzyon bozukluğu
- Doku hipoksisi ve metabolik disfonksiyon
- Çoklu organ yetmezliği

Anti-inflamatuvar Yanıt

- ♦ **Kompansatuvar anti-inflamatuvar yanıt sendromu (CARS)**
 - Aşırı inflamatuvar yanıtı dengelemek için gelişen mekanizma
 - Erken dönemde proinflamatuvar yanıtla eş zamanlı başlar
- ♦ **Anti-inflamatuvar sitokinler**
 - IL-10: Makrofaj ve monositlerde TNF- α , IL-1, IL-6 üretimini inhibe eder
 - TGF- β : İmmün hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini baskılar
 - IL-4, IL-13: Alternatif makrofaj aktivasyonu ve yara iyileşmesi
- ♦ **HLA-DR ekspresyonunda azalma**
 - Monositlerin antijen sunum kapasitesinde azalma
- ♦ **T hücre apopitozu ve anejisi**
 - CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde fonksiyonel bozukluk
 - Timositlerde ve lenf nodlarında programlı hücre ölümü
- ♦ **İmmüsupresyon ve sekonder enfeksiyonlara yatkınlık**
 - Hastane kaynaklı pnömoni, invaziv fungal enfeksiyonlar, vb.

Sepsis İmmün Yanıtının Zaman Çizelgesi

Doğal Bağışıklık (Erken Yanıt)

- İlk ve hızlı yanıt
- Sitokin salınımı
- Kompleman aktivasyonu
- Nötrofil ve makrofaj aktivasyonu

Adaptif Bağışıklık

- B hücreleri
- T hücreleri
- Antikor üretimi
- Hücresel/humoral yanıt

Anti-inflamatuvar Yanıt

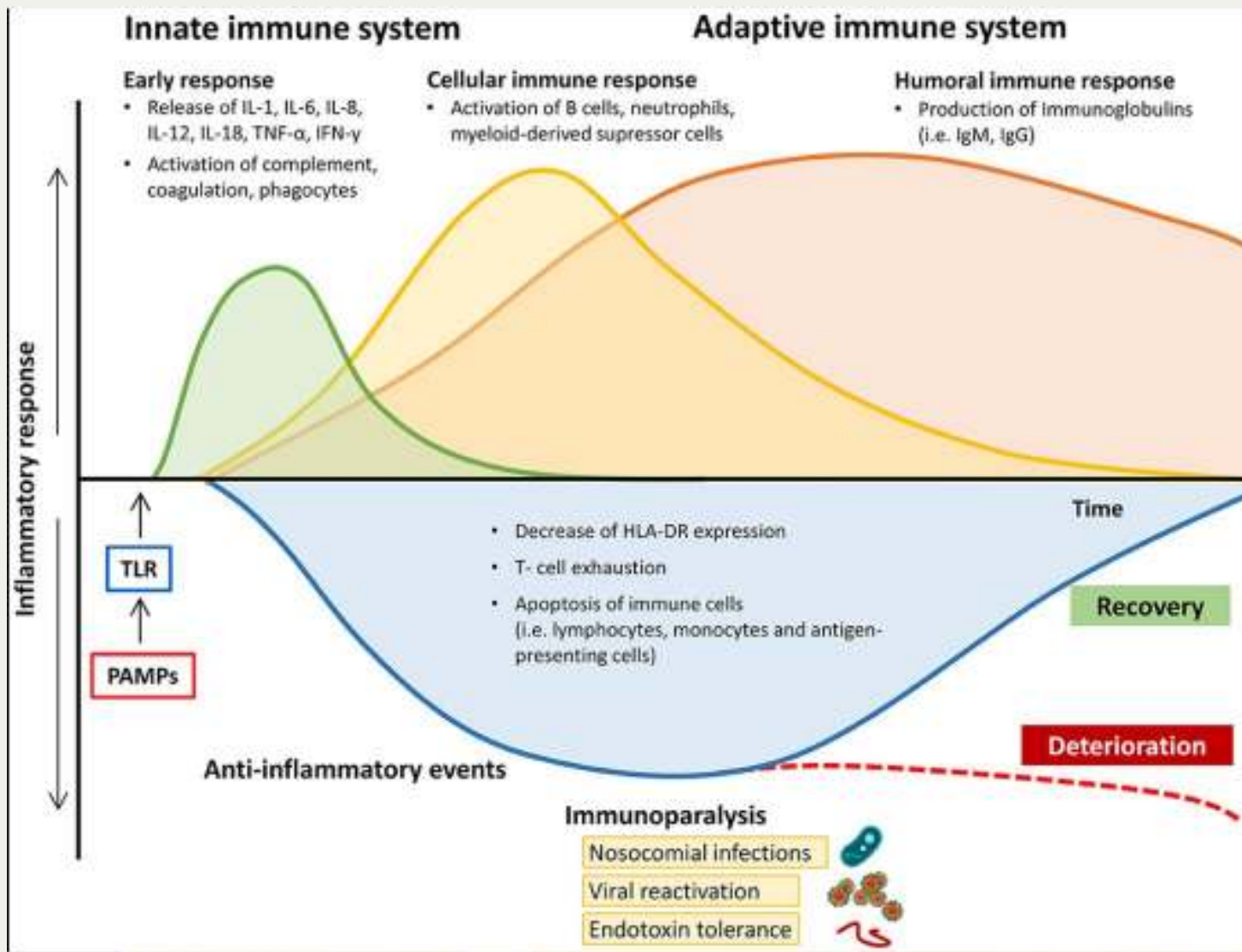
- HLA-DR ekspresyonunda azalma
- T-hücre yorgunluğu
- Apoptoz
- Sitokin antagonistleri

İyileşme veya Kötüleşme

- İmmünoparalizi
- Nozokomiyal enfeksiyonlar
- Endotoksin toleransı
- Organ yetmezliği

Zamanla değişen bağışıklık cevabı:
savaşma-tükenme, çift yönlü kaotik cevap

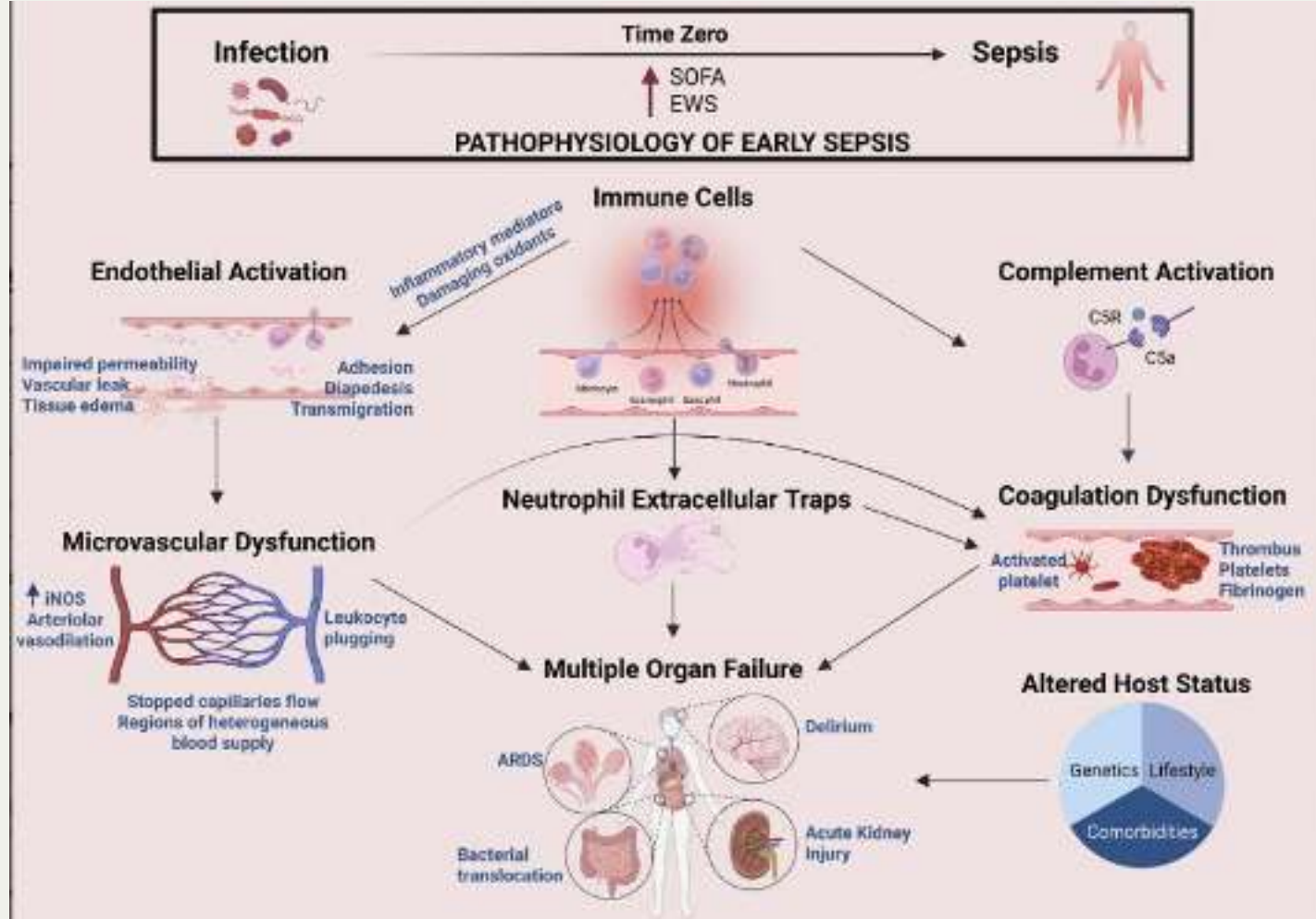
Jarczak D et al. Front Med (Lausanne). 2021;8:628302
Sun SC et al. Nature Cell Death Discovery. 2023;9(1):169.



Sepsiste hastalık seyri: kontrolsüz inflamasyon, zamanla gelişen immün yorgunluk ve baskılanma $\Rightarrow$ çift fazlı bir immün disfonksiyon, sekonder enfeksiyonlar

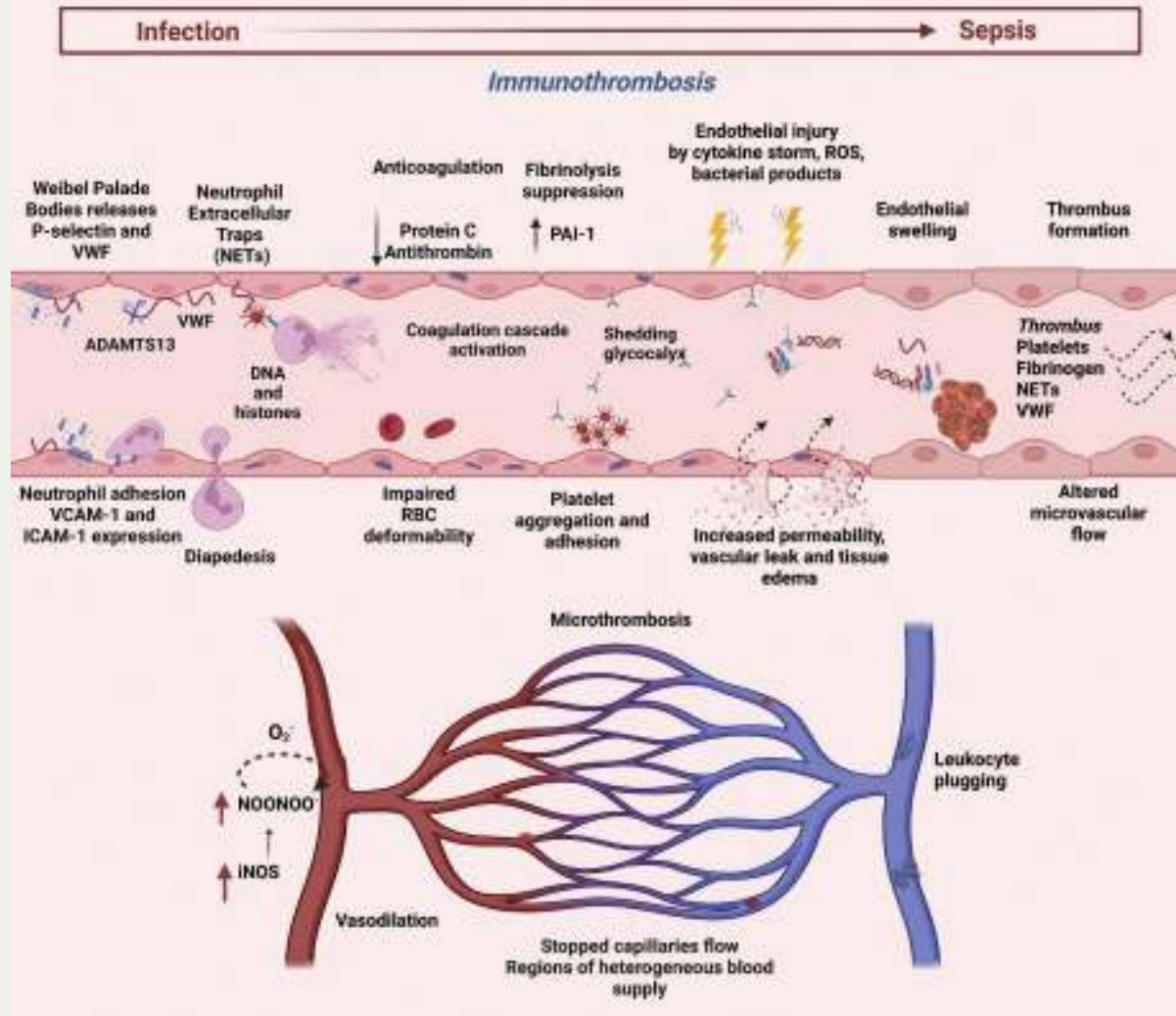
İmmünosupresif Faz

İmmün Bileşen	Normal Durum	İmmünosupresif Fazdaki Değişiklikler	Fonksiyonel Etki
T-hücreleri	Normal sayılar; dengeli Th1/Th2	Apoptoz; lenfopeni; Th1'den Th2'ye kayma	Azalmış patojen temizlenmesi; bozulmuş adaptif bağışıklık
Monositler	Normal HLA-DR ekspresyonu; uyaranlara yanıt verir	Azalmış HLA-DR ekspresyonu; endotoksin toleransı	Bozulmuş antijen sunumu; azalmış sitokin üretimi
Nötrofiller	Etkili fagositoz ve ROS üretimi	Bozulmuş kemotaksis ve öldürme kapasitesi	Kusurlu bakteriyel temizleme; yetersiz konak savunması
Dendritik hücreler	Yüksek sayılar; verimli antijen sunumu	Tükenme; azalmış IL-12 üretimi	Doğal ve adaptif bağışıklık arasında bozulmuş köprü
Sitokin profili	Dengeli pro/anti-inflamatuvar sitokinler	Yükselmiş IL-10, TGF- β ; azalmış TNF- α , IL-12	İmmün paralizi; enfeksiyonlara artmış duyarlılık



Sepsiste ölümcül tabloyu belirleyenler: Enfeksiyon + konak yanıtının dengesizliği + kontrolden çıkan inflamatuvar kaskad

Endotelden mikrovasküler yapılara, pıhtılaşmadan immün hücrelere kadar birçok sistem eşzamanlı bozular, ÇOY (MODS) tetiklenir



Sepsiste immünotromboz: enfeksiyona karşı geliştirilen savunma cevabının damar içi pıhtılaşmayla patolojik etkileşime girmesi sonucu + Endotel aktivasyonu, trombosit ve NET birikimi, antikoagülan sistemin çökmesi ⇒mikrovasküler tıkanıklık; dokulara oksijen ve besin ulaşımının engellenmesi: ÇOY(MODS)

Endotel Disfonksiyonu ve Koagülopati

Normal Endotel

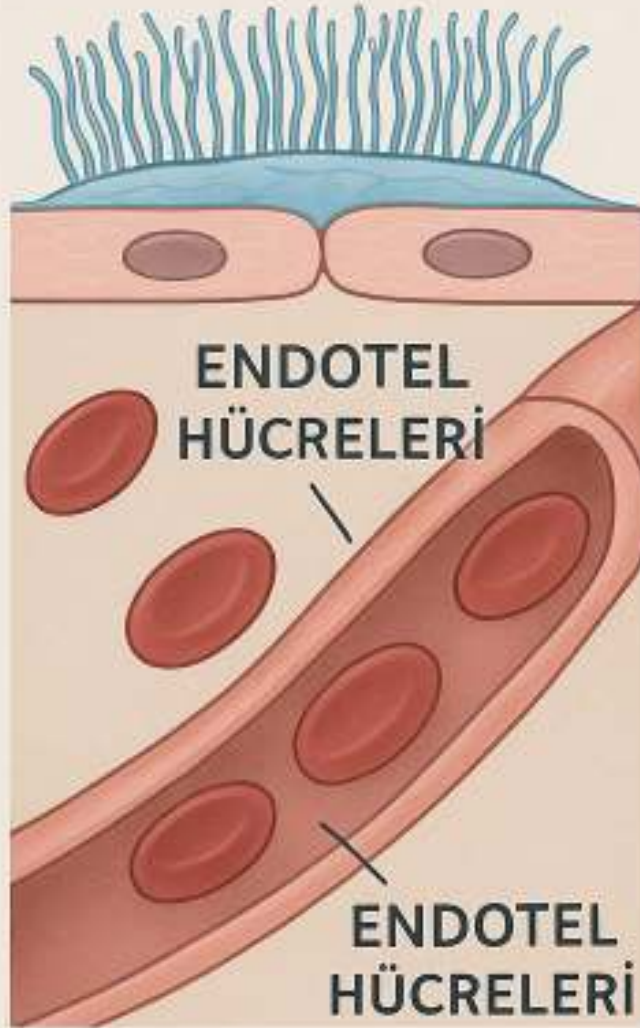
- Sağlam glikokaliks bariyeri
- Dengeli antikoagülan faktör ekspresyonu
- Normal nitrik oksit üretimi
- Düşük adezyon molekülü ekspresyonu
- İntakt hücreler arası bağlantılar

Septik Endotel

- Endotel glikokaliks degradasyonu ve bariyer bozulması
- Mikrovasküler tromboz ve bozulmuş perfüzyon
- Düzensiz koagülasyon: Artmış doku faktörü ekspresyonu
- Bozulmuş antikoagülan mekanizmalar (protein C, antitrombin)
- Trombositopeni ile sonuçlanan trombosit aktivasyonu ve tüketimi

SAĞLIKLI

GLIKOKALIKS



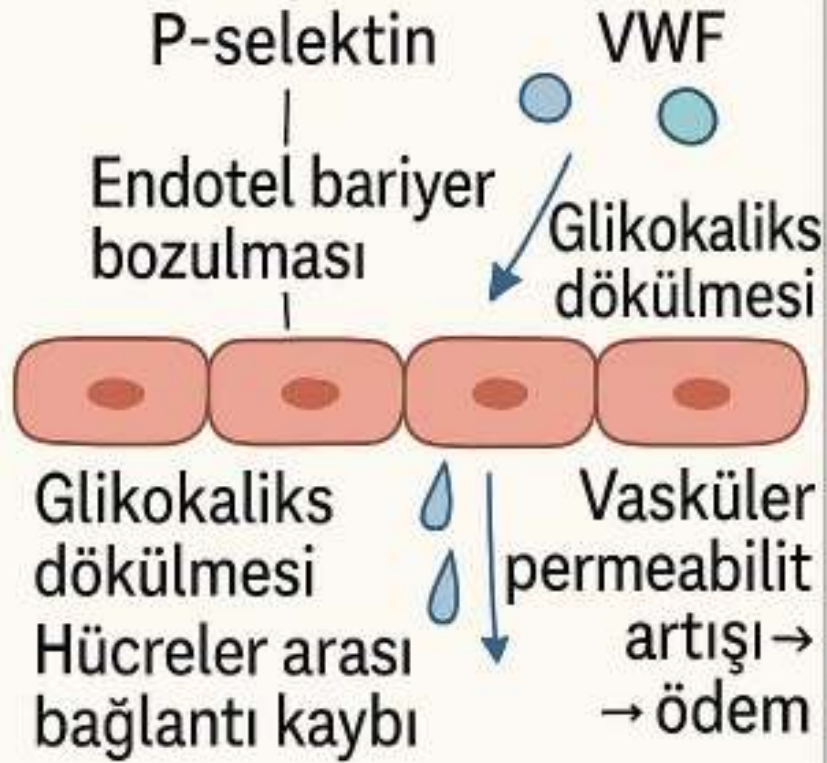
SEPSIS

PARÇALANMIŞ VE İNCELMİŞ



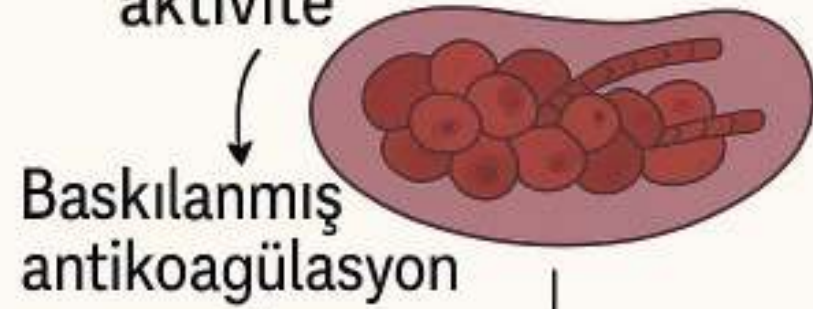
Endotel Hasarı ve İmmünotromboz

1 Endotel Hasarı ve Aktivasyonu



2 Pıhtılaşma Sistemi Değişiklikleri

Artmış prokoagülan aktivite



İnhibe fibrinoliz

İnhibe fibrinoliz

İmmünotrombozun Sonuçları

- Mikrotromboz
- Mikrovasküler disfonksiyon
- Organ yetmezliği

Mikrosirkülatuar Disfonksiyon

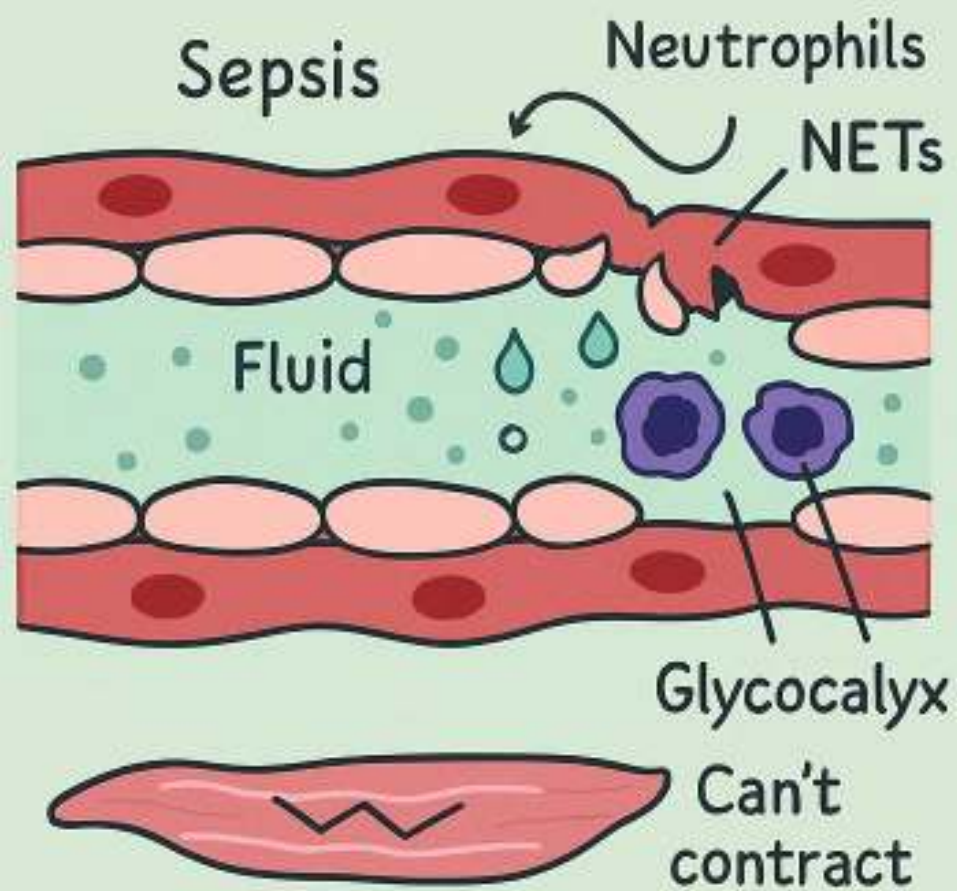
Normal Mikrosirkülasyon

- Homojen kapiller kan akışı
- Yüksek fonksiyonel kapiller yoğunluk
- Minimal arteriovenöz şant
- Verimli oksijen ekstraksiyonu
- Dengeli nitrik oksit regülasyonu

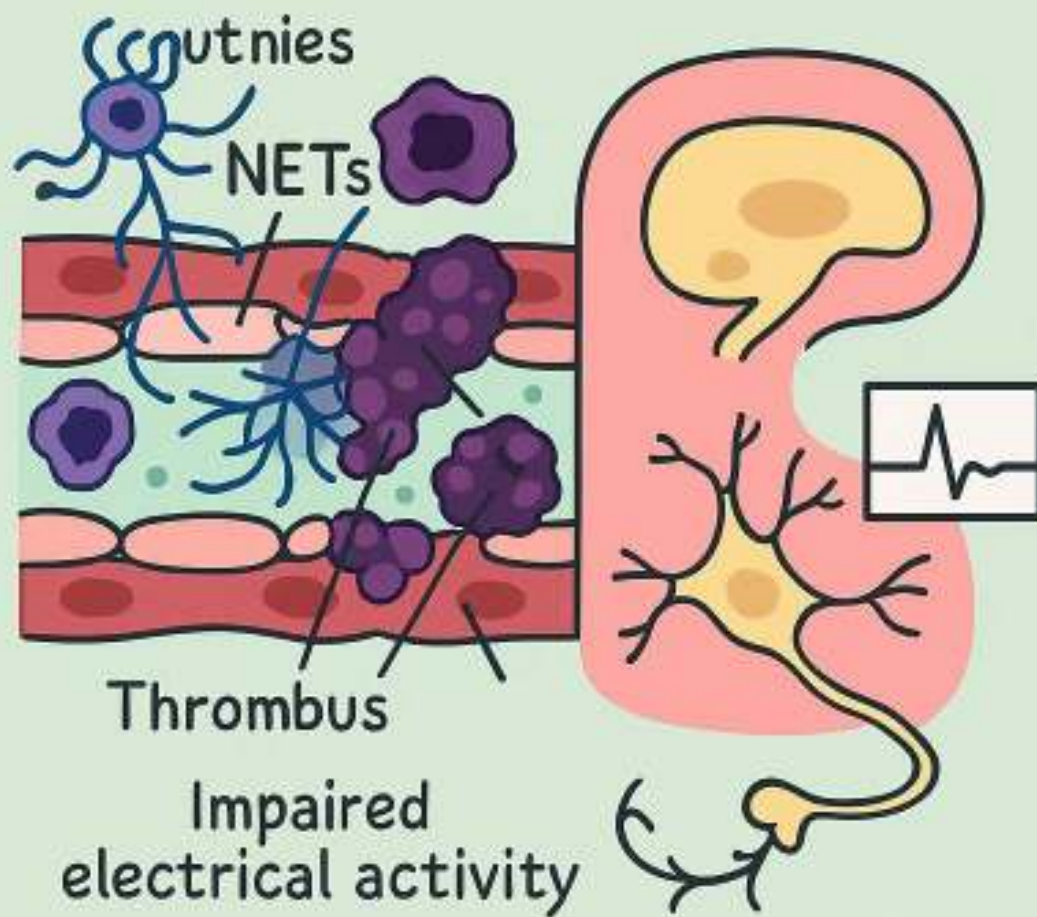
Septik Mikrosirkülasyon

- Mikrosirkülasyonda heterojen kan akışı
- Azalmış fonksiyonel kapiller yoğunluk
- Doku yataklarını bypass eden arteriovenöz şant
- Bozulmuş oksijen ekstraksiyonu ve kullanımı
- Endotel nitrik oksit disregülasyonu

MICROCIRCULATION



ORGAN DAMAGE



Koagülopati ve DİK

- ♦ **Doku faktörü ekspresyonunda artış**
 - Aktive endotel, monosit ve makrofajlarda TF ekspresyonu
 - Ekstrinsik koagülasyon kaskadının tetiklenmesi
- ♦ **Prokoagülan aktivitede artış**
 - Trombin oluşumunda artış
 - Fibrin pıhtılarının oluşumu
- ♦ **Doğal antikoagülanların tüketimi**
 - Protein C, Protein S düzeylerinde azalma
 - Antitrombin III konsantrasyonunda düşüş
 - Trombomodulin ekspresyonunda bozulma
- ♦ **Fibrinolizis inhibisyonu**
 - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) artışı
 - Fibrin pıhtılarının yıkımında bozulma
- ♦ **Mikrovasküler trombüs oluşumu**
 - Organ perfüzyonunda bozulma
 - Mikrovasküler iskemi ve doku hipoksisi
 - Klinik olarak: Trombositopeni, PT/aPTT uzaması, fibrin yıkım ürünleri artışı

Sepsiste Koagülopati



Inflamasyon ve
endotel disfonksiyonu



Koagülasyon
aktivasyonu

VIIa



IXa



IIa



Koagülasyon
inhibisyonu



Antitrombin

Koagülasyon
inhibisyonu

Protein C,
TM

Mitokondriyal Disfonksiyon

Normal Mitokondri Fonksiyonu

- Oksidatif fosforilasyon ile ATP üretimi
- Elektron transport zincirinin etkin çalışması
- Kalsiyum homeostazının düzenlenmesi
- ROS üretimi ve detoksifikasyonu dengesi
- Hücrel redoks dengesinin korunması

Sepsisteki Değişiklikler

- Oksidatif fosforilasyonda bozulma
- Elektron transport zinciri komplekslerinde disfonksiyon
- ATP üretiminde azalma (sitopati)
- Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı
- Mitokondriyal membran potansiyelinde düşüş
- Mitokondriyal DNA hasarı ve apoptoz
- Hücrel enerji krizine bağlı organ disfonksiyonu
- Mitokondriyal biyogeneze bozulma

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Organ Yetmezliği

Mitokondriyal Hasar

- Sepsis, mitokondrilerde doğrudan hasara ve parçalanmaya neden olur
- Mitokondriyal DNA (mtDNA) hasarı
- Elektron transport zinciri disfonksiyonu
- Membran potansiyelinde azalma
- Füzyon/fisyon dengesinin bozulması

Hücresel Sonuçlar

- ATP üretiminde azalma (enerji eksikliği)
- ROS üretiminde artış ve oksidatif stres
- Apoptozun tetiklenmesi
 - Sitokrom C salınımı
 - Kaspaz aktivasyonu
- İnflamasyonun şiddetlenmesi
 - mtDNA salınımı
 - NLRP3 inflamazom aktivasyonu

Organ Disfonksiyonu

- Kalp: Kontraktilite azalması, aritmi, kardiyomiyopati
- Böbrek: Akut tübüler nekroz, GFR düşüşü
- Karaciğer: Hepatosit fonksiyon bozukluğu
- Akciğer: Alveolar-kapiller bariyerde hasar
- Beyin: Nörodejenerasyon, kan-beyin bariyeri hasarı
- Bağırsak: İntestinal bariyer bütünlüğünde bozulma

Hücre Ölümü Modaliteleri ve HMGB1

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Çekirdek Sinyalleri

- ♦ Mitokondriyal disfonksiyon:
 - ROS üretiminde artış
 - mtDNA salınımı
 - İnflamazom aktivasyonu
- ♦ Çekirdek sinyalleri:
 - JAK-STAT aktivasyonu
 - NF-κB aktivasyonu
 - HDAC1 baskılanması → HMGB1 salınımı
- ♦ HMGB1 etkileri:
 - RAGE ve TLR4 aktivasyonu
 - İnflamatuar yanıtın şiddetlenmesi
 - Geç sepsis mediyatörü

Hücre Ölümü Yolları

- ♦ **Apoptoz:**
 - Sitokrom C salınımı
 - Kaspaz-3, 7, 9 aktivasyonu
 - Kontrollü hücre ölümü
 - Minimal inflamatuvar yanıt
- ♦ **Piroptoz:**
 - İnflamazom aktivasyonu
 - Kaspaz-1/4/5/11 aktivasyonu
 - GSDMD kesimi → hücre zarında gözenekler
 - İnflamatuar içerik salınımı
- ♦ **Ferroptoz:**
 - Lipid peroksidasyonu
 - Demir bağımlı hücre ölümü
 - Glutatyon tükenmesi
 - GPX4 inhibisyonu

Organ Disfonksiyonu Mekanizmaları

Primer Mekanizmalar

- Doku hipoperfüzyonu ve hipoksi
- Direkt sitokin aracılı hücrel hasar
- Mitokondriyal disfonksiyon ve biyoenerjetik yetersizlik
- Doku hasarına neden olan nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET'ler)
- Disregüle apoptoz ve nekroptoz

Amplifiye Edici Faktörler

- Mikrovasküler tromboz kan akışını bozar
- Endotelyal bariyer bozulması doku ödemine yol açar
- Yeterli sunuma rağmen bozulmuş hücrel oksijen utilizasyonu
- Patojen virülans faktörleri direkt doku hasarı yapar
- İyatrojenik faktörler (ventilatör kaynaklı hasar, nefrotoksik ilaçlar)

Spesifik Organ Disfonksiyonları

Organ	Patofizyolojik Değişiklikler	Klinik Belirtiler	Tanısal Bulgular
Akciğerler	Artmış alveoler-kapiller geçirgenlik; nötrofil infiltrasyonu; sürfaktan disfonksiyonu	Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS); hipoksemi; artmış solunum işi	PaO ₂ /FiO ₂ oranı <300; bilateral infiltratlar; kardiyojenik olmayan pulmoner ödem
Böbrekler	Akut tübüler nekroz; mikrovasküler disfonksiyon; inflamatuvar hasar	Akut böbrek hasarı (AKI); oligüri veya anüri; sıvı yüklenmesi	Yükselen kreatinin ve BUN; azalmış GFR; elektrolit dengesizlikleri
Kalp	Miyokardiyal depresyon; vazodilatasyon; mikrovasküler disfonksiyon	Septik kardiyomiyopati; azalmış ejeksiyon fraksiyonu; diyastolik disfonksiyon	Yükselmiş troponin; ekoda global hipokinezi; azalmış kardiyak output
Beyin	Kan-beyin bariyeri bozulması; mikrogliyal aktivasyon; nöronal apoptoz	Septik ensefalopati; değişmiş mental durum; deliryum; koma	Değişmiş EEG paternleri; erken dönemde normal BT/MRG bulguları; sonradan atrofi
Karaciğer	Kupffer hücresi aktivasyonu; hepatosit disfonksiyonu; kolestaz	Yükselmiş bilirubin, transaminazlar; hipoglisemi; hipoalbüminemi	Hiperbilirubinemi; koagülopati; bozulmuş ilaç metabolizması

Sepsiste Metabolik Değişiklikler

Metabolik Değişiklikler

- ♦ Hipermetabolik faz ve katabolizma artışı
 - Bazal metabolik hızda %40-80 artış
 - Enerji ihtiyacında artış
- ♦ İnsülin direnci ve hiperglisemi
 - Glukoneogenezde artış
 - Periferik glukoz kullanımında bozulma
- ♦ Protein katabolizması ve kas kaybı
 - Negatif nitrojen dengesi
 - Kas proteolizinde artış
- ♦ Lipoliz artışı ve dislipidemi
 - Serbest yağ asidi mobilizasyonu
 - Trigliserid seviyelerinde artış

Klinik ve Laboratuvar Yansımaları

- ♦ Stres hiperglisemisi
 - Glisemik kontrol bozukluğu
 - İnsülin direnci
- ♦ Protein-enerji malnütrisiyonu
 - Kas güçsüzlüğü ve fonksiyon kaybı
 - İmmün fonksiyonlarda bozulma
- ♦ Laktik asidoz
 - Aerobik glikolizde artış
 - Laktat klirensinde azalma
 - Prognostik belirteç olarak laktat düzeyleri
- ♦ Elektrolit dengesizlikleri
 - Hipofosfatemi, hipomagnesemi, hipokalsemi
 - Hipoalbuminemi

Uzun Süreli Sepsisin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Doğal Bağışıklık Sistemi Etkileri

- ♦ Antijen sunumunda bozulma, makrofaj fonksiyonunda değişim
- ♦ HLA-DR ekspresyonunda azalma
- ♦ Hücresel öldürme kapasitesinde azalma
- ♦ Nötrofil işlev bozukluğu:
 - Olgunlaşmamış nötrofiller (CD10-/CD16low)
 - NET oluşumunda değişiklikler
 - ROS üretiminde bozulma
- ♦ Dendritik hücrelerde sayısal ve fonksiyonel azalma

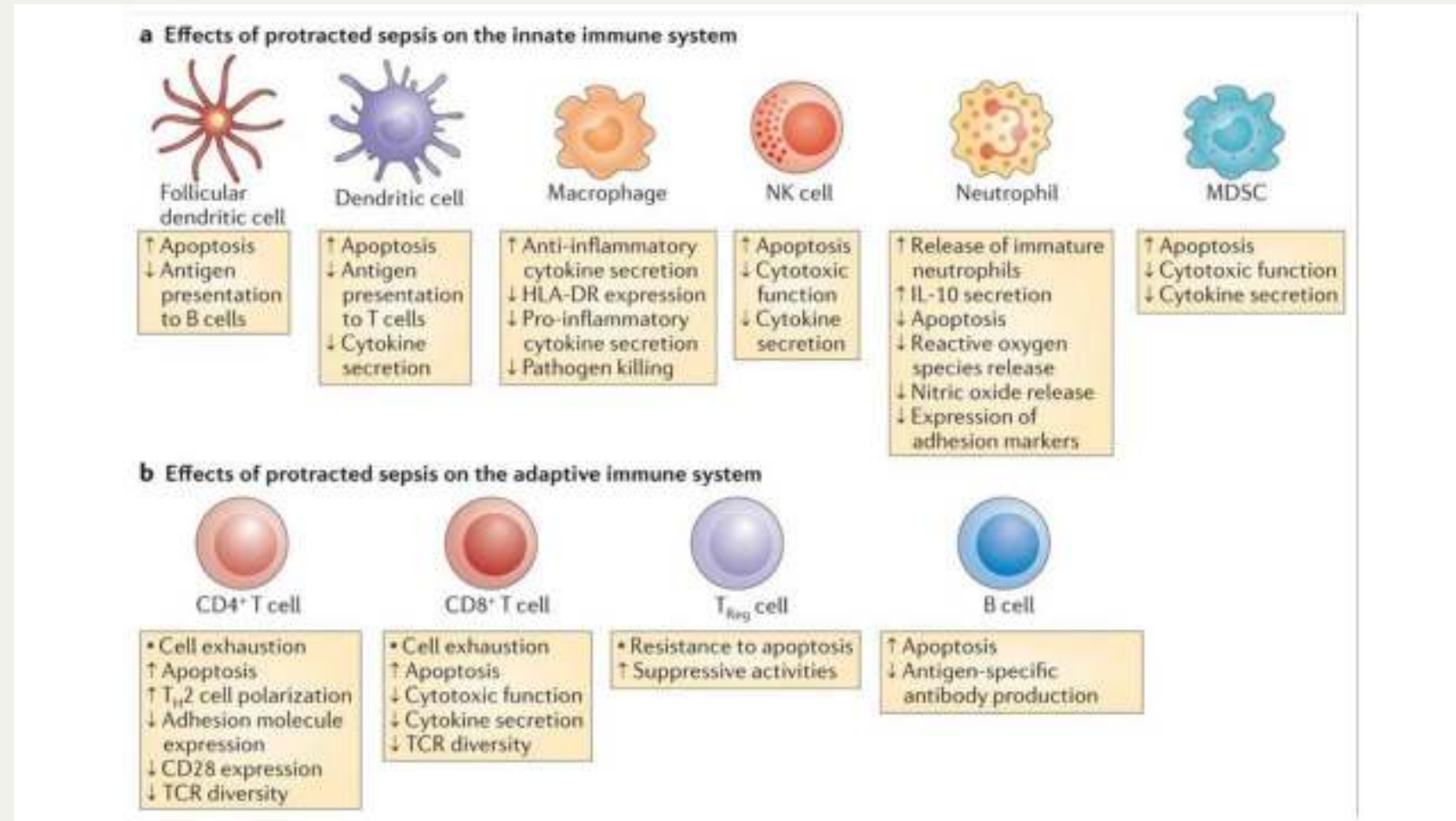
Adaptif Bağışıklık Sistemi Etkileri

- ♦ T hücre tükenmesi ve apoptoz
 - CD4+ yanıtının Th2'ye kayması
 - PD-1, CTLA-4, LAG-3 ekspresyonunda artış
- ♦ T hücre çeşitliliğinde azalma
- ♦ Treg aktivitesinde artış
- ♦ B hücre fonksiyonunda bozulma
 - Programlı hücre ölümünde artış
 - Antikor üretiminde azalma
 - Plazma hücre farklılaşmasında bozulma

Griffin BR, Harton JA. Immunol Res. 2024

Mithal LB. Pediatric Research volume 91, pages447–453 (2022)

Uzun Süreli Sepsisin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri



Sepsiste Genetik Farklılıkların Klinik Önemi

- Sepsis karmaşık sürecinde konak cevabı genetik çeşitlilikten etkilenir
- Gen ekspresyon analizleri: sepsis sürecinde 2.672 gen farklı şekilde ifade ediliyor: 1.304'ü aşırı ifade, 1.368'i düşük ifade : biyobelirteç olarak kullanılabilecek gen sayısı 10-20!
- Genetik polimorfizmler, sepsis duyarlılığı ve klinik sonuçları arasındaki bireysel farklılıkları etkiler.
- Genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS): sepsis patogenezinde genetik faktörler ~ %10'luk bileşene sahip: Aile temelli araştırmalar, enfeksiyona bağlı ölüm riskinin, biyolojik ebeveynlerin enfeksiyondan ölmesi durumunda ~ beş kat↑↑ (KVS hastalığı veya kanserden daha yüksek bir kalıtım oranı)
- Genetik varyantlar kümülatif olarak iyi ayırıcı özelliğe sahip poligenik risk skorları oluşturmaktadır
- Sepsis hastalarının moleküler profillerinde düşük R/SI oranı kötü prognoz.

Sepsiste Genetik Farklılıkların Klinik Önemi

- İmmün yanıt ve inflamasyon yollarında görev alan genlerdeki polimorfizmler, sepsise yatkınlığı ve hastalığın şiddetini belirlemede kritik rol oynar.
- TLR4 (Asp299Gly) , CD14, TNF- α (-308 G/A), IL-1 β ve IL-6(-174 G/C), *IL-10* (-1082 G/A), MBL(rs1800450 (Gly54Asp)) gibi inflamatuvar yanıt genlerindeki polimorfizmler, inflamatuvar yanıtın gücünü etkileyerek sepsis duyarlılığı ve prognozuyla güçlü ilişkili
- Engoren M, et al. PLoS One . 2022 ;17(3):e0265052
- Wu M, et al. Burns Trauma. 2024 ;12:tkae006.
- Zu, Z, et al. Medicine, 2022; 101(48), e31985
- Mitokondriyal DNA hasarı, sepsis-ilişkili akut böbrek hasarında önemli rol oynar
- van der Slikke EC, et al. Crit Care 2021 ;25(1):36
- Genetik varyasyonlar, sepsise verilen yanıtın kişiden kişiye neden bu kadar farklı olduğunu izah eder
- Epigenetik mekanizmalar, (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gibi) sepsis patogenezindeki rolü vurgulanıyor. Bu mekanizmalar, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin (enfeksiyon gibi) etkisiyle gen ifadesini dinamik olarak değiştirerek immün yanıtı düzenleyebilir.
- Scherag A. et al. Translational Medicine Communications,2020;5(1),1-11
- LI Y, et al. Frontiers in Immunology, 12, 738988.

Sepsis Patogenezinde Yeni Anlayışlar

- **İmmünotromboz konsepti**
 - İmmün sistem ve koagülasyon sistemleri arasındaki yakın ilişki
 - Patojenlerin yakalanması ve eliminasyonunda fibrin ağların rolü
 - Nötrofil, trombosit ve koagülasyon proteinlerinin koordineli aktivasyonu
- **Ekstraselüler veziküller ve mikro RNA'lar**
 - Hücreler arası iletişimde EV'lerin rolü
 - Proinflamatuvar ve protrombotik mikro RNA'ların dolaşıma salınımı
 - Uzak organ disfonksiyonu gelişiminde potansiyel mekanizma
- **Nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs)**
 - Nötrofil DNA, histonlar ve antimikrobiyal proteinlerden oluşan ağ yapıları
 - Mikroorganizmaların yakalanması ve eliminasyonu
 - Aşırı NET formasyonunun doku hasarı ve tromboza katkısı
- **Mitokondriyal DAMPs (mtDAMPs)**
 - Mitokondriyal DNA, N-formil peptidler, ATP, kardiyolipin gibi moleküller
 - Bakteriyel PAMPlara yapısal benzerlik
 - Steril inflamasyonun tetiklenmesi ve sürdürülmesi
- **Mikrobiom değişiklikleri ve bariyer disfonksiyonu**
 - Bağırsak mikrobiyomunun disbiyozu
 - Bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması ve bakteriyel translokasyon
 - Mikrobiota-beyin-immün sistem etkileşimleri

Sepsis Patogenezi: Gelecek Perspektifler

- **Sepsis, kompleks ve çok faktörlü bir patogeneze sahiptir**
 - Genetik yatkınlık, enfeksiyon ajanı ve konak yanıtının etkileşimi
- **Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar yanıtlar arasındaki dengesizlik**
 - Sitokin fırtınası ve immün paralizi birlikteliği
- **Mikrovasküler disfonksiyon ve endotel hasarı**
 - Perfüzyon bozukluğu ve doku hipoksisinde temel rol
- **Hücrel metabolik değişiklikler ve organ disfonksiyonu**
 - Mitokondriyal disfonksiyon ve ATP yetersizliği
- **Gelecek araştırma alanları**
 - Hassas sepsiste fenotipleme ve kişiselleştirilmiş tedavi
 - İmmünomodülasyon stratejileri (immünostimülan vs. antiinflamatuar)
 - Spesifik biyobelirteçler ve hedefe yönelik tedaviler
 - Endotel koruyucu yaklaşımlar ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirme

Sepsis Patogenezinin Tanıya Yansımaları

Biyobelirteçler

- **Pro-inflamatuar belirteçler:**
 - CRP, PCT, IL-6
 - TNF- α , IL-1 β
 - Ferritin, Laktat
- **Anti-inflamatuar belirteçler:**
 - IL-10, sTREM-1
 - HLA-DR ekspresyonu
 - suPAR, CD64
- **Endotel disfonksiyonu belirteçleri:**
 - Anjiopoinetin-1/2
 - sE-selektin, Trombomodulin
 - VCAM-1, ICAM-1
- **Mitokondriyal hasar belirteçleri:**
 - mtDNA, cell-free DNA
 - ATP seviyeleri

Yeni Tanı Yaklaşımları

- **Transkriptomik imzalar:**
 - MARS (Molecular diagnosis and risk stratification of sepsis)
 - PERSEVERE skorları
 - SeptiCytte LAB
- **İmmün fonksiyon testleri:**
 - Monosit HLA-DR ekspresyonu
 - Ex-vivo TNF- α üretimi
 - T hücre aktivasyonu
- **Makine öğrenmesi algoritmaları:**
 - Çoklu biyobelirteç kombinasyonları
 - EMR verilerinin entegrasyonu
 - Hastalık seyri tahmini
 - Risk sınıflandırması

Kişiselleştirilmiş Tanı

- **İmmün durumun belirlenmesi:**
 - Hiperinflamasyon
 - İmmünosupresyon
 - Karma durum
- **Endotel aktivasyonu düzeyi:**
 - Koagülopati riski
 - Vasküler kaçak derecesi
- **Organ disfonksiyonu profili:**
 - Farklı organlarda hasar mekanizmaları
 - Odaklanması gereken sistemler
- **Etiyolojiye özgü profilleme:**
 - Gram-pozitif vs Gram-negatif
 - Viral vs bakteriyel
 - Fungal enfeksiyonlar

Sepsiste Biyobelirteçler

Kategori	Örnekler	Patofizyolojik Temel	Klinik Kullanım
İnflamatuvar Belirteçler	CRP, PCT, IL-6, IL-8, TNF- α	Akut inflamatuvar yanıt sırasında salınır	Tanı; şiddet değerlendirmesi; antimikrobiyal yönetim (PCT)
Hücre Hasarı Belirteçleri	Laktat, hücre-serbest DNA, histonlar, HMGB1	Hücresel hasar ve ölüm sırasında salınır	Prognoz; doku hipoperfüzyonunu izleme; resüsitasyon sonlanım noktası
Endotel Disfonksiyonu	Anjiyopoietinler, sindekan-1, sE-selektin, trombomodulin	Endotel aktivasyonu ve glikokaliks hasarını yansıtır	Risk sınıflandırması; potansiyel terapötik hedefler
Koagülasyon Belirteçleri	D-dimer, trombosit sayısı, PT/PTT, PAI-1	Sepsiste düzensiz koagülasyonu yansıtır	DIC tanısı; şiddet değerlendirmesi; terapötik rehberlik
İmmün Durum	HLA-DR ekspresyonu, lenfosit sayısı, PD-1/PD-L1	İmmün fonksiyon veya baskılanma göstergeleri	İmmünosupresyonu tanımlama; immünomodülatör tedaviye rehberlik
Gelişen Biyobelirteçler	mikroRNA'lar, metabolomik profiller, proteomik	Moleküler disregülasyonun karmaşık imzaları	Kişiselleştirilmiş tıp; yeni yolak tanımlama

Sepsis Patogenezinin Tedaviye Yansımaları

Geleneksel Tedavi Yaklaşımları

- **Antimikrobiyal tedavi:**
 - Erken ampirik antibiyotik başlanması
 - 48-72 saat içinde yeniden değerlendirme
 - Kaynak kontrolü
- **Hemodinamik destek:**
 - Sıvı resüsitasyonu
 - Vazopresör tedavi
 - Hemodinamik monitoring
- **Organ fonksiyonlarının korunması:**
 - Mekanik ventilasyon
 - Renal replasman tedavisi
 - Beslenme desteği
 - Glisemik kontrol

Patogenez Temelli Yeni Tedavi Stratejileri

- **Hiperinflamasyon fazında:**
 - Sitokin antagonistleri (anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6)
 - Ekstrakorporeal sitokin uzaklaştırma
 - Kompleman inhibitörleri
- **İmmüno-supresyon fazında:**
 - İmmüno-stimülanlar (IFN- γ , GM-CSF)
 - İmmün kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD-1/PD-L1)
 - IL-7, IL-15 tedavisi
- **Endotel koruyucu tedaviler:**
 - Antikoagülanlar
 - Endotel stabilizatörleri
 - Glikokaliks koruyucular
- **Mitokondri koruyucu tedaviler:**
 - Antioksidanlar
 - Mitokondriyal biyogenez aktivatörleri
 - Metabolik modülatörler

Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımı

- **İmmün fenotipe göre tedavi:**
 - Baskılama vs. stimülasyon kararı
 - Biyobelirteçlerle yanıt izlemi
 - İmmüno-monitörizasyon
- **Organ hasarı profiline göre yaklaşım:**
 - Organ-spesifik tedaviler
 - Doku perfüzyonuna odaklanma
 - Mikrovasküler fonksiyonun iyileştirilmesi
- **Metabolik destek:**
 - Mitokondriyal kofaktörler
 - Enerji metabolizması desteği
 - Hücresel stres yanıtı modülasyonu
- **Precision medicine:**
 - Genomik profilleme
 - Transkriptomik ve metabolomik yaklaşımlar
 - Yapay zeka destekli tedavi algoritmaları

Gelişmekte Olan Terapötik Hedefler

Terapötik Hedef	Örnekler	Etki Mekanizması	Mevcut Durumu
Endotelial Stabilizasyon	Anjiyopoetin-1 analogları, Tie2 agonistleri, S1P reseptör modölatörleri	Endotelial bariyer fonksiyonunu koruma, vasküler sızıntıyı azaltma	ARDS'de umut veren Faz II klinik çalışmalar
İmmünomodülasyon	IL-7, anti-PD-1/PD-L1 antikorları, GM-CSF, timosin- α 1	İmmünosupresyonu tersine çevirme, immün fonksiyonu restore etme	Ön pozitif sonuçlarla Faz II/III çalışmalar
Mitokondriyal Koruma	Mitokondriye yönelik antioksidanlar, metabolik modölatörler, melatonin	ATP üretimini koruma, ROS aracılı hasarı azaltma	Preklinik ve erken klinik çalışmalar
NET İnhibisyonu	DNaz, PAD4 inhibitörleri, nötrofil elastaz inhibitörleri	Nötrofil ekstrasellüler tuzaklardan kaynaklanan doku hasarını önleme	Preklinik çalışmalar, DNaz ile Faz I çalışmalar
Enflamatuvar Mediyatör Hedefleme	IL-1 reseptör antagonistleri, anti-HMGB1, anti-kompleman	Hiperenflamasyonu azaltma, doku hasarını sınırlama	Karışık sonuçlar; IL-1RA hastaların bir alt kümesinde umut vaad ediyor
Hassas Tıp Yaklaşımları	Transkriptomik profillemeye, immün fenotipleme, biyobelirteç panelleri	Spesifik tedavileri hastanın biyolojik yanıt paternlerine eşleştirme	Klinik çalışmalarda erken uygulamalarla devam eden araştırmalar

Sepsis Patogenezinde Anahtar Kavramlar

- Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtını temsil eder
- Bifazik immün yanıt: Hiperinflamasyonu takiben immünosupresyon
- Endotel disfonksiyonu ve mikrosirkülatuar yetmezlik merkezi mekanizmalardır
- Hücresel metabolik değişiklikler organ disfonksiyonuna katkıda bulunur
- Patofiziyoolojiyi anlamak, hedefli tedaviler geliştirmek için çok önemlidir

Geleceğin Yaklaşımı

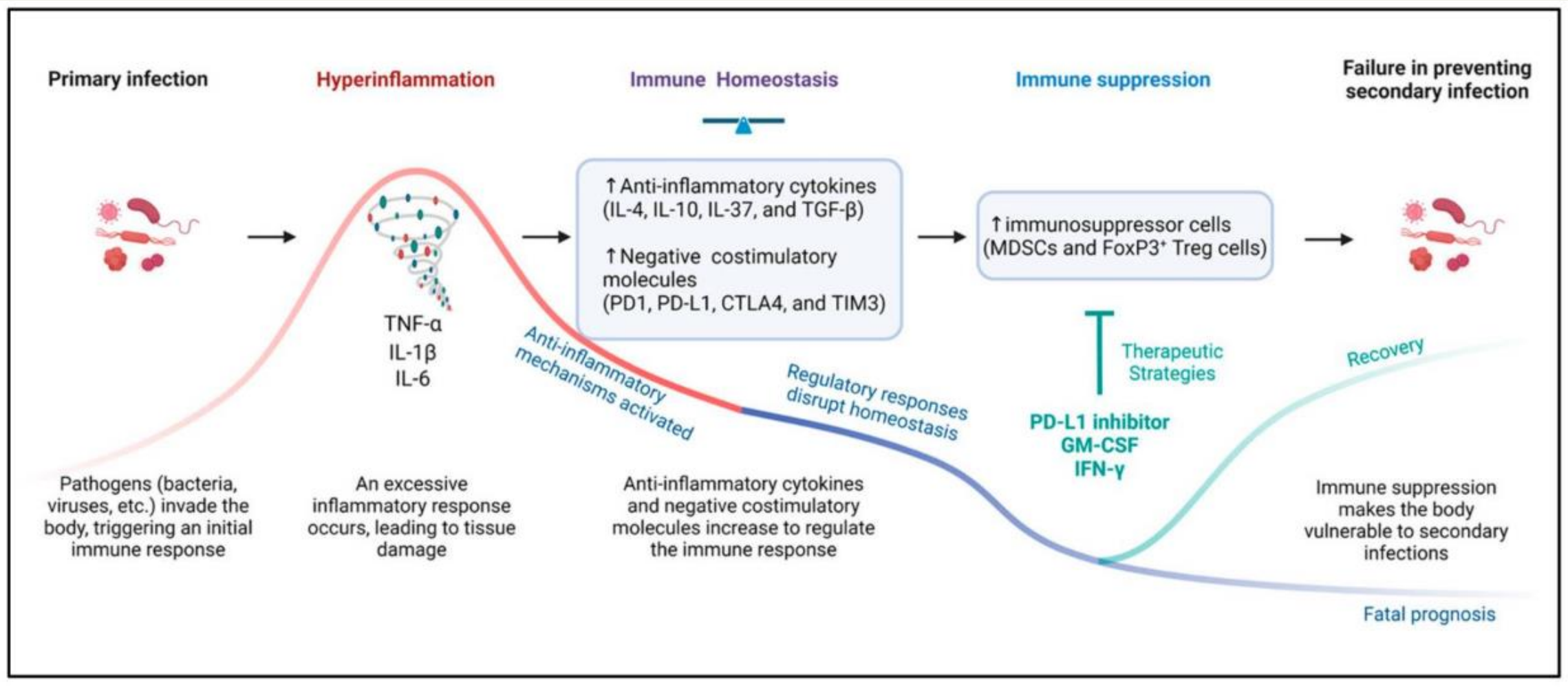
Erken Patojen Tespiti



İmmün Profilleme



Kişiselleştirilmiş
Tedavi Yaklaşımı



van der Poll T, et al. Immunity, 2021.
 Delano MJ, Ward PA. Immunol Rev, 2016

Sonuçlar

- Sepsis, enfeksiyon ile başlayıp kontrolden çıkan bir enflamatuvar/immün yanıt sürecidir.
- İnflamasyon-koagülasyon-fibrinoliz arasındaki ince denge bozulur
- Yaygın inflamasyon ve mikrotrombozla dokular zarar görür
+ Bağışıklık sistemi tükenerek enfeksiyon kontrolü zayıflar.
- Mikrodolaşım düzeyinde perfüzyon bozulur + hücresel enerji krizleri $\Rightarrow$ organ yetmezliği ağırlaşır.
- Karmaşık patofizyolojinin anlaşılması $\Rightarrow$ yeni tanı araçları, yeni tedaviler, kişiselleştirilen tedaviler