



12. TÜRKİYE  
**EKMUD**  
BİLİMSEL KONGRESİ



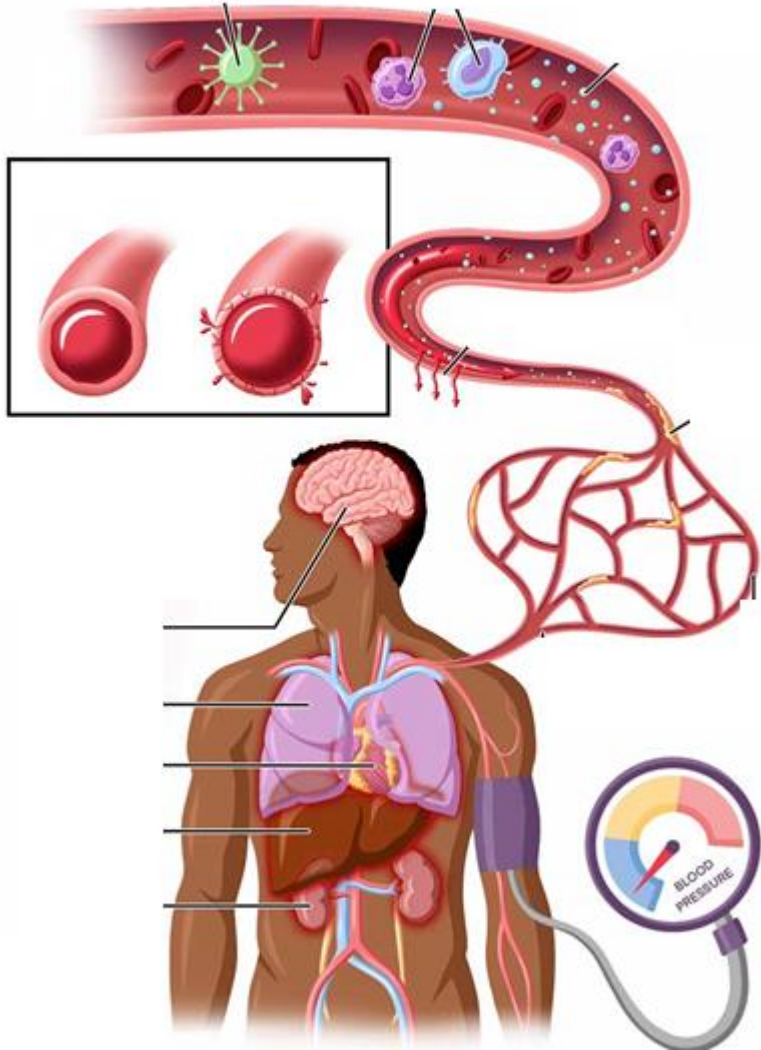
# Sepsis ve Postsepsis Patofizyolojisi

---

**Dr. Fatma Eser**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi  
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Sunum planı



## Patofizyoloji ...

Hücresel ve biyokimyasal düzeyde

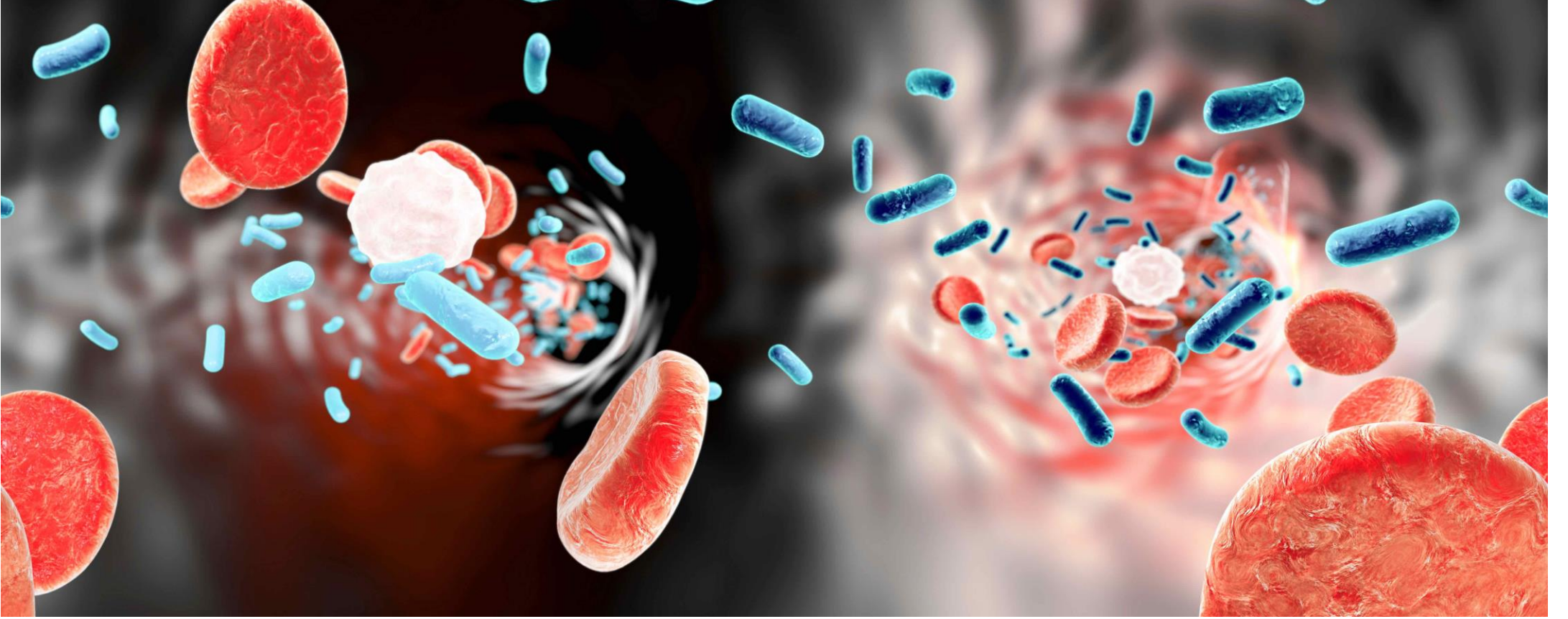
Endotelde düzeyinde

Organlarda

Postsepsis dönemde beklenenler

Postsepsis dönemde patogenezi

# Sepsis



**Patojeni elimine etmek için başlatılan sonrasında kontrol edilemeyen ve ciddi organ disfonksiyonları ile süren konak yanıtı**



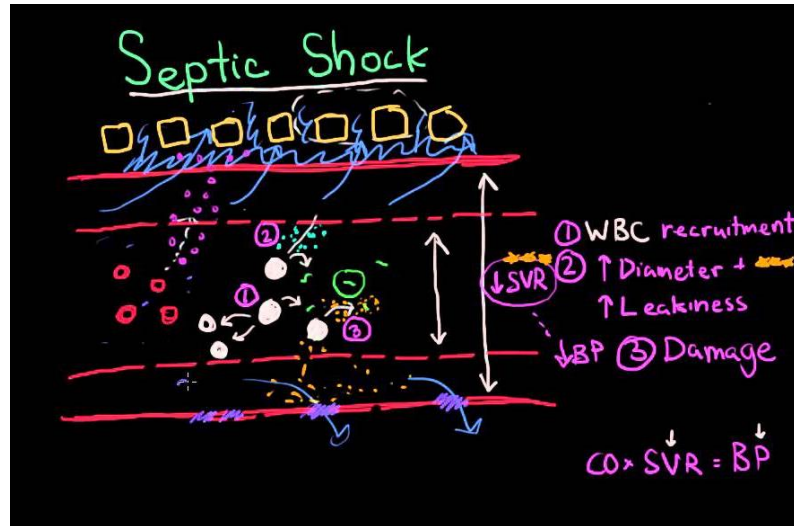
# Sepsis patofizyolojisi

Sıvı tedavisi ve antibiyotik tedavisi ile mortaliteyi azaldı

Yeni tanı metodları ve yeni müdahalelere ihtiyaç var

Patofizyolojiyi anlamak

Surviving Sepsis  
Campaign®



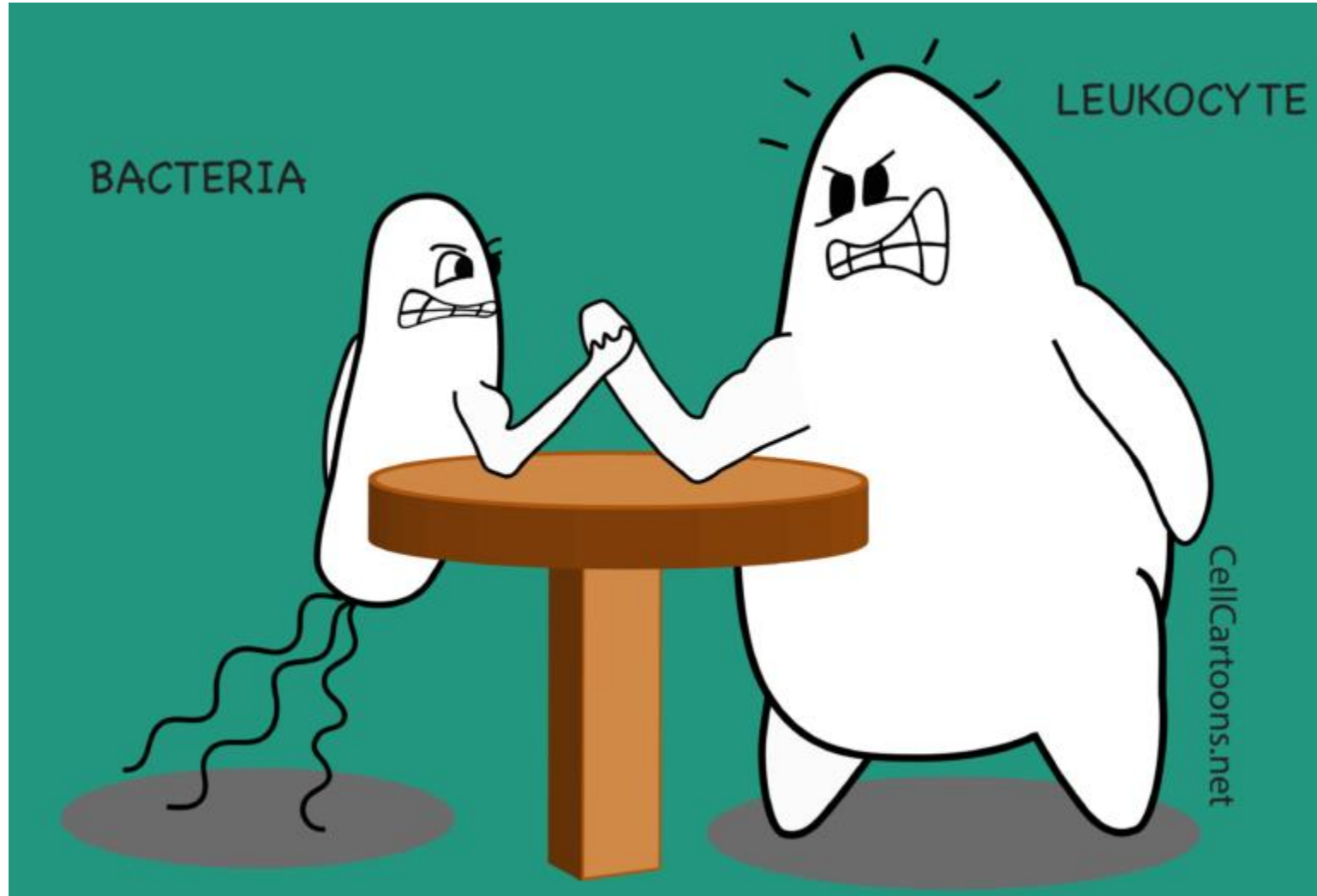
TVI



indeed

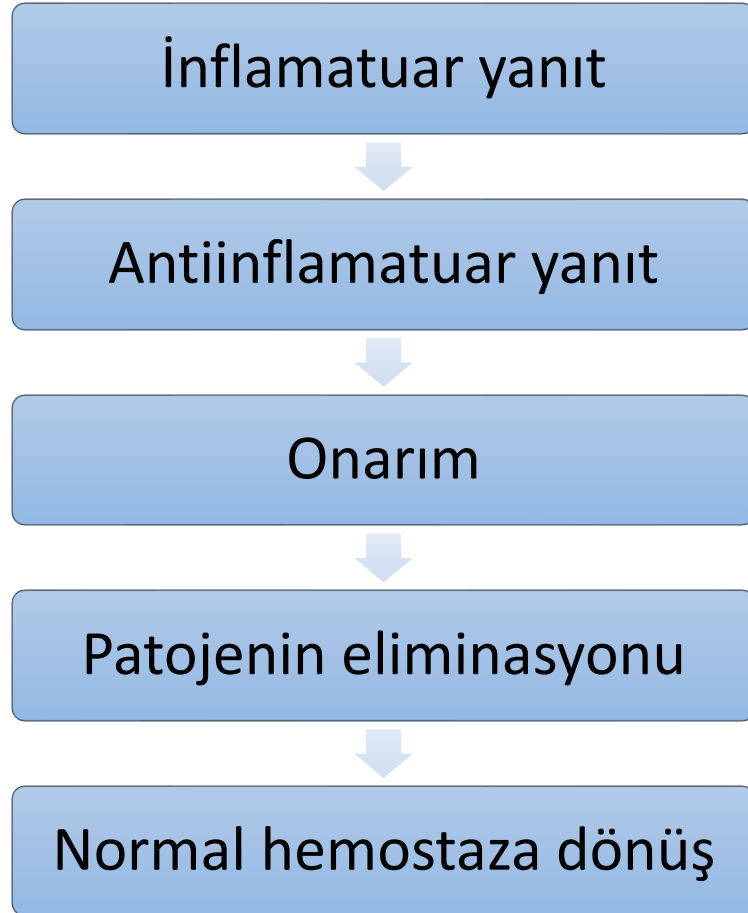
# Patojen konak ilişkisi

---

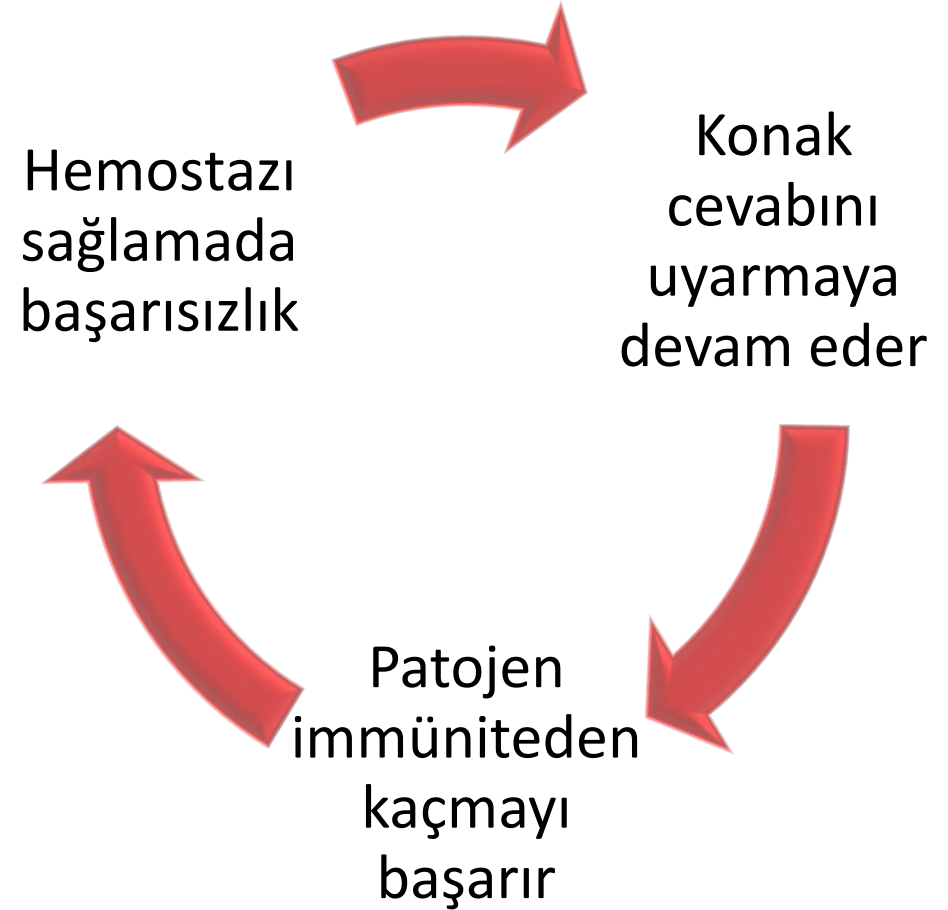


# Sepsiste patojen konak ilişkisi

## Genellikle



## Sepsiste



# Hücresel düzeyde ve endotelde neler oluyor

---

- Hiperinflamasyon
- Kompleman sistemi aktivasyonu
- Koagülasyonun aktivasyonu
- Endotel disfonksiyonu
- Antiinflamatuvar mekanizmalar ve immunsupresyon
- Doğal bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma
- Kazanılmış bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma



# Hiperinflamasyon başlangıç elemanları

## Patojen ilişkili moleküler paternler



PAMPs

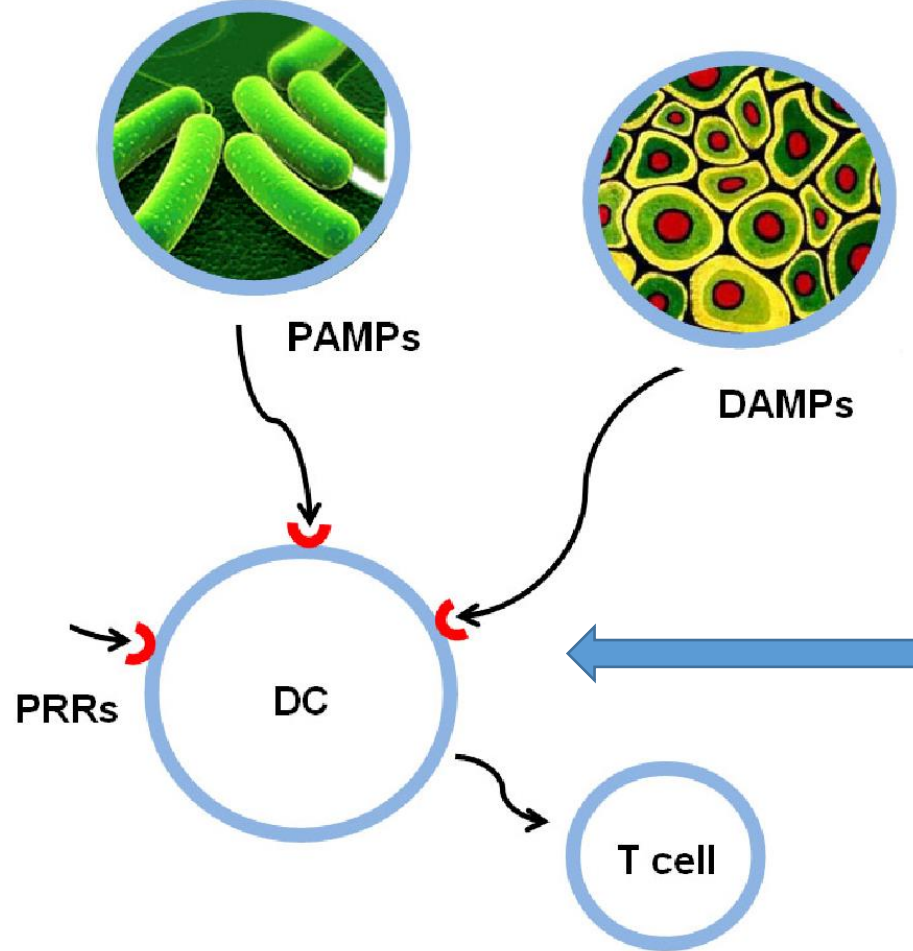
## Hasar ilişkili moleküler paternler (alarminler)



DAMPs

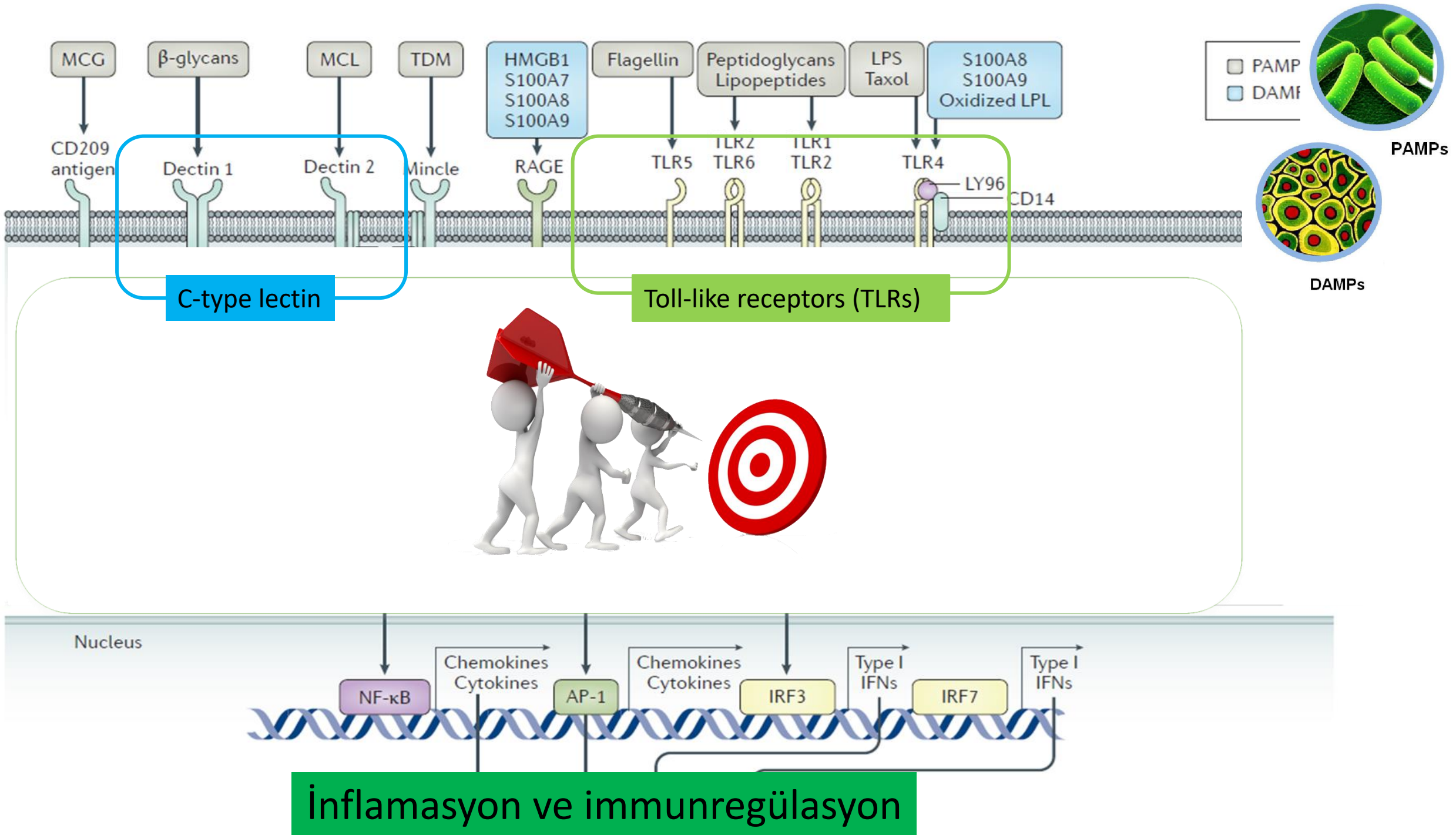
## Patern tanıma reseptörleri

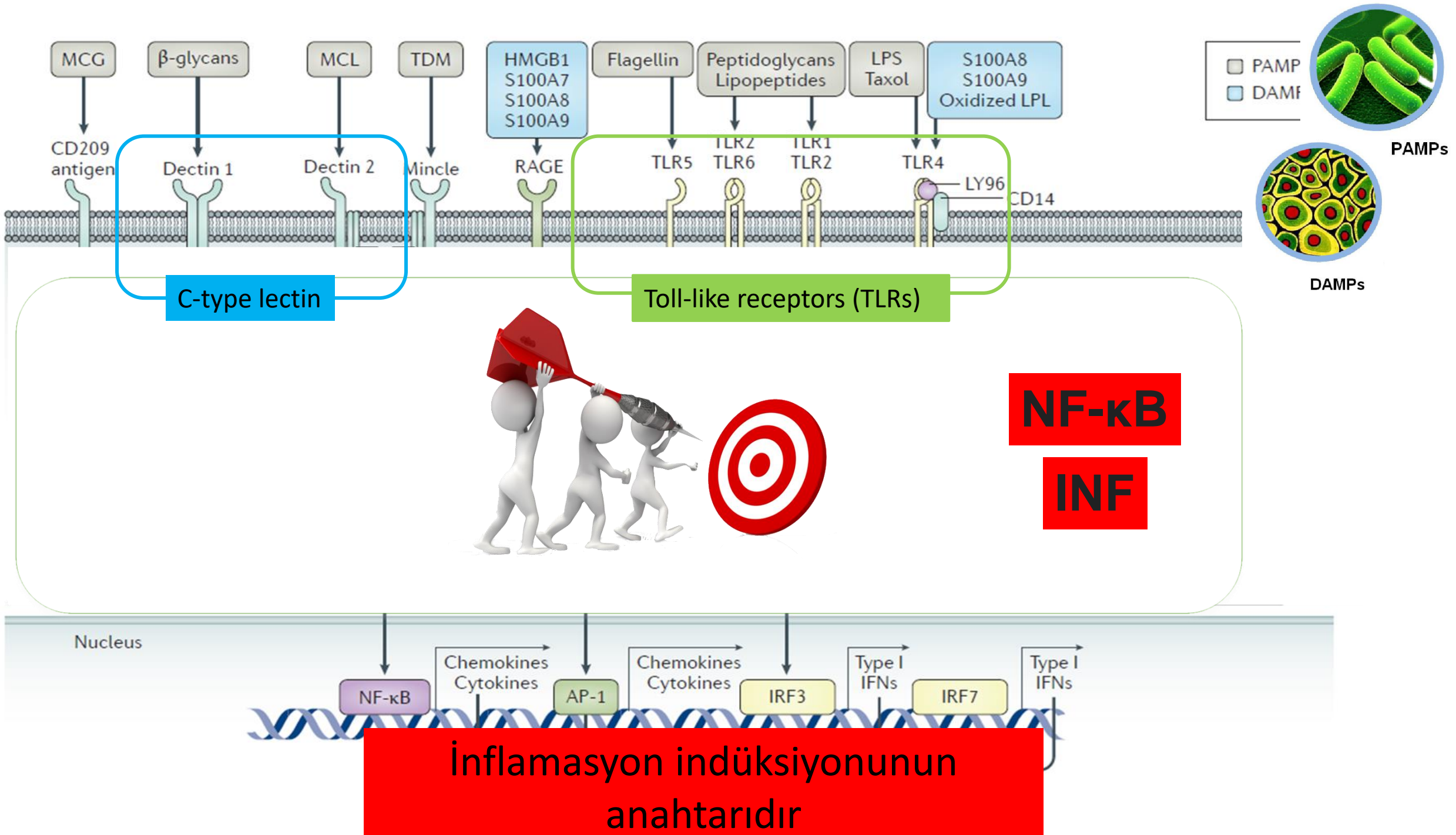
- Toll-like reseptörler (TLR)
- C-lektin reseptörler
- Retinoik asit inducible gene like reseptörler
- Nukleotid-binding oligomerisation domain like reseptörler

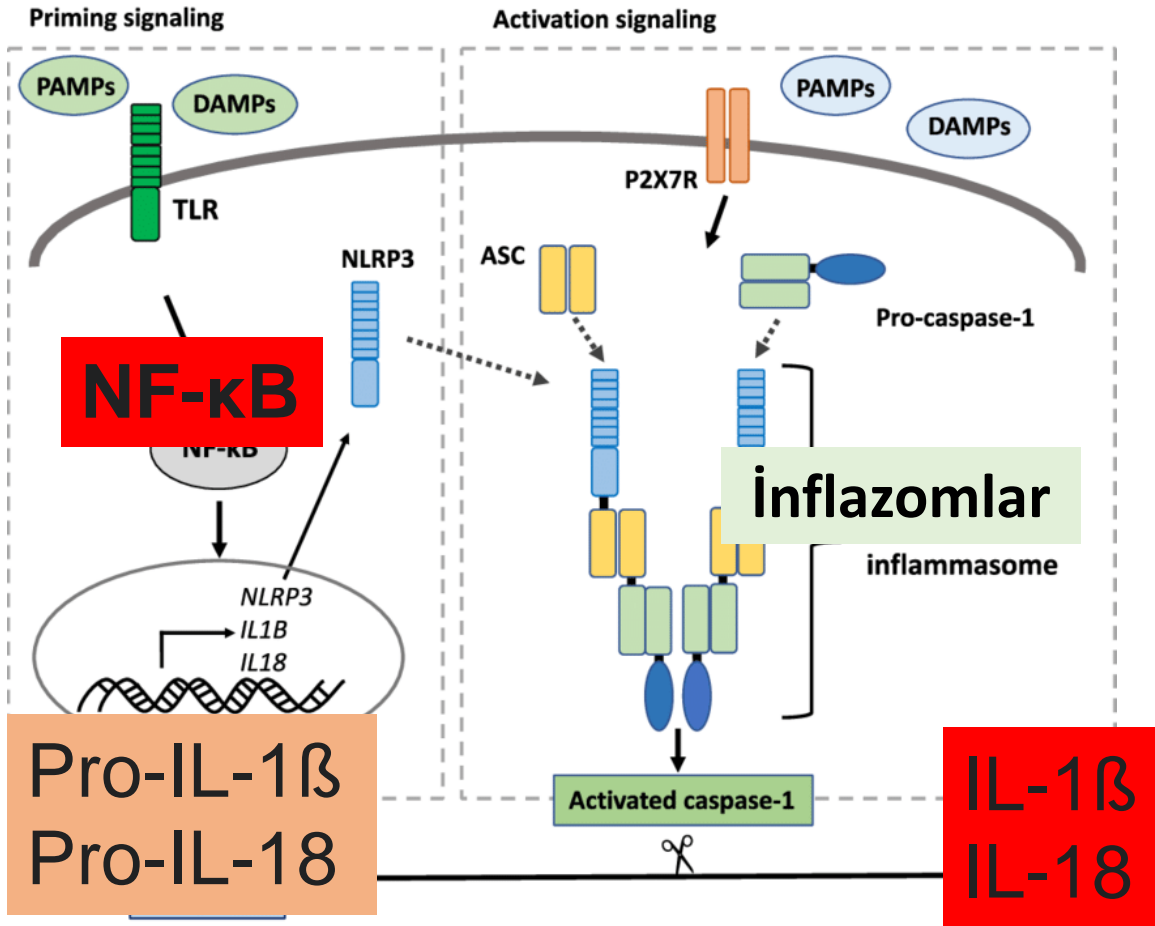


## Doğal bağışıklık hücreleri

- Makrofaj
- Monosit
- Nötrofil
- Dentritik hücre
- Epitel hücreleri







## Proinflamatuvar sitokinler

TNF

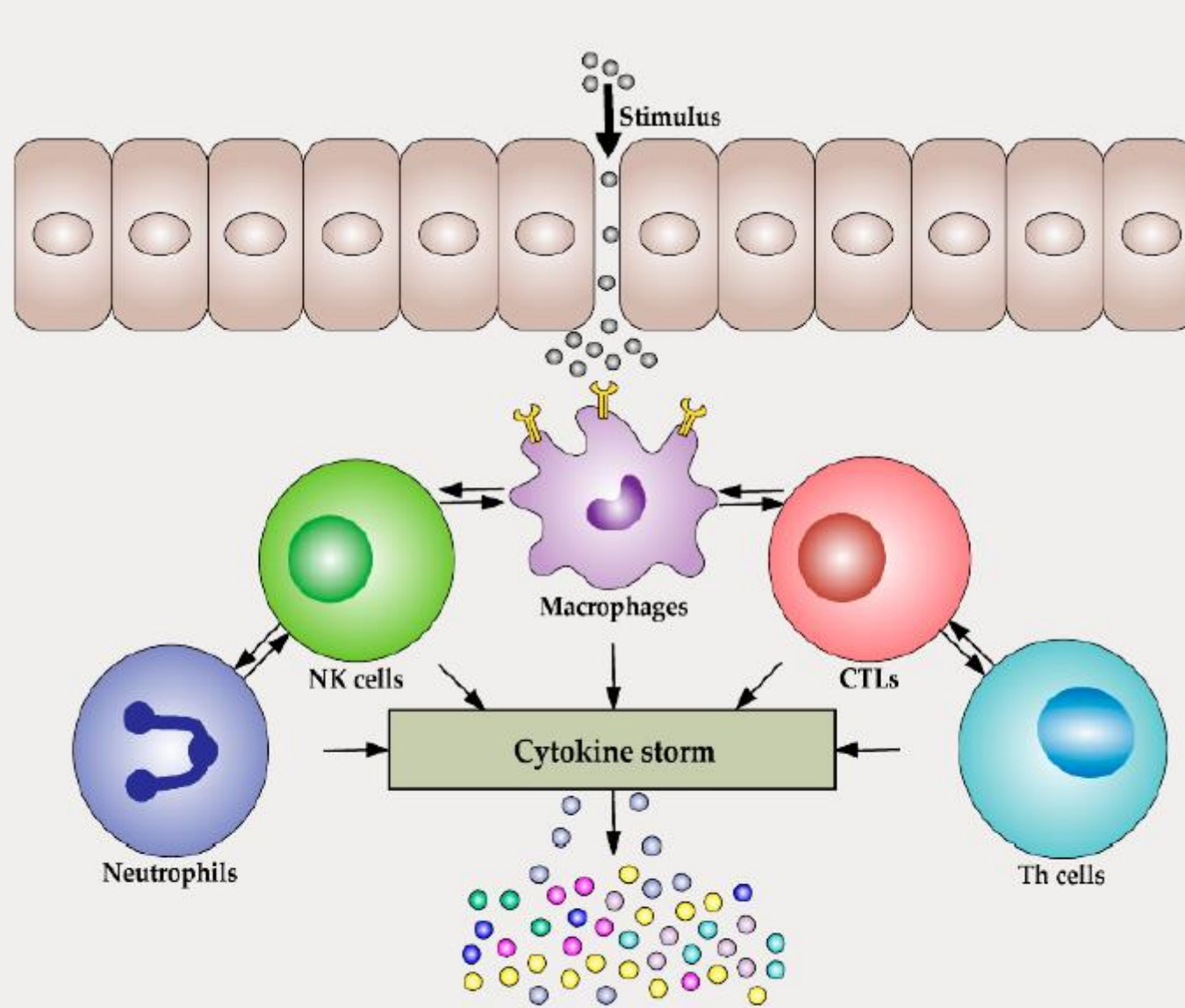
IL-1β

IL-12

IL18







TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$



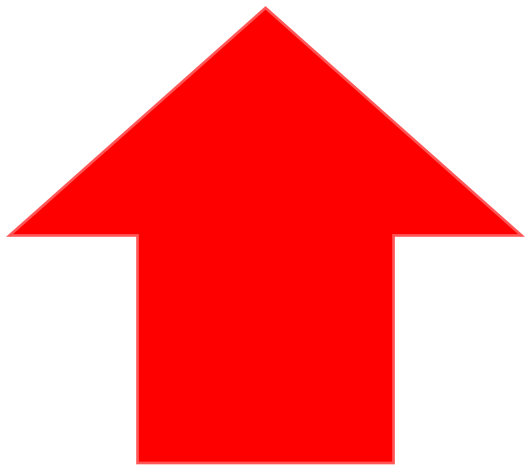
- IL-10
- IL-4
- IL-13
- IL-1Ra



Anti-inflamatur



Proinflammatur

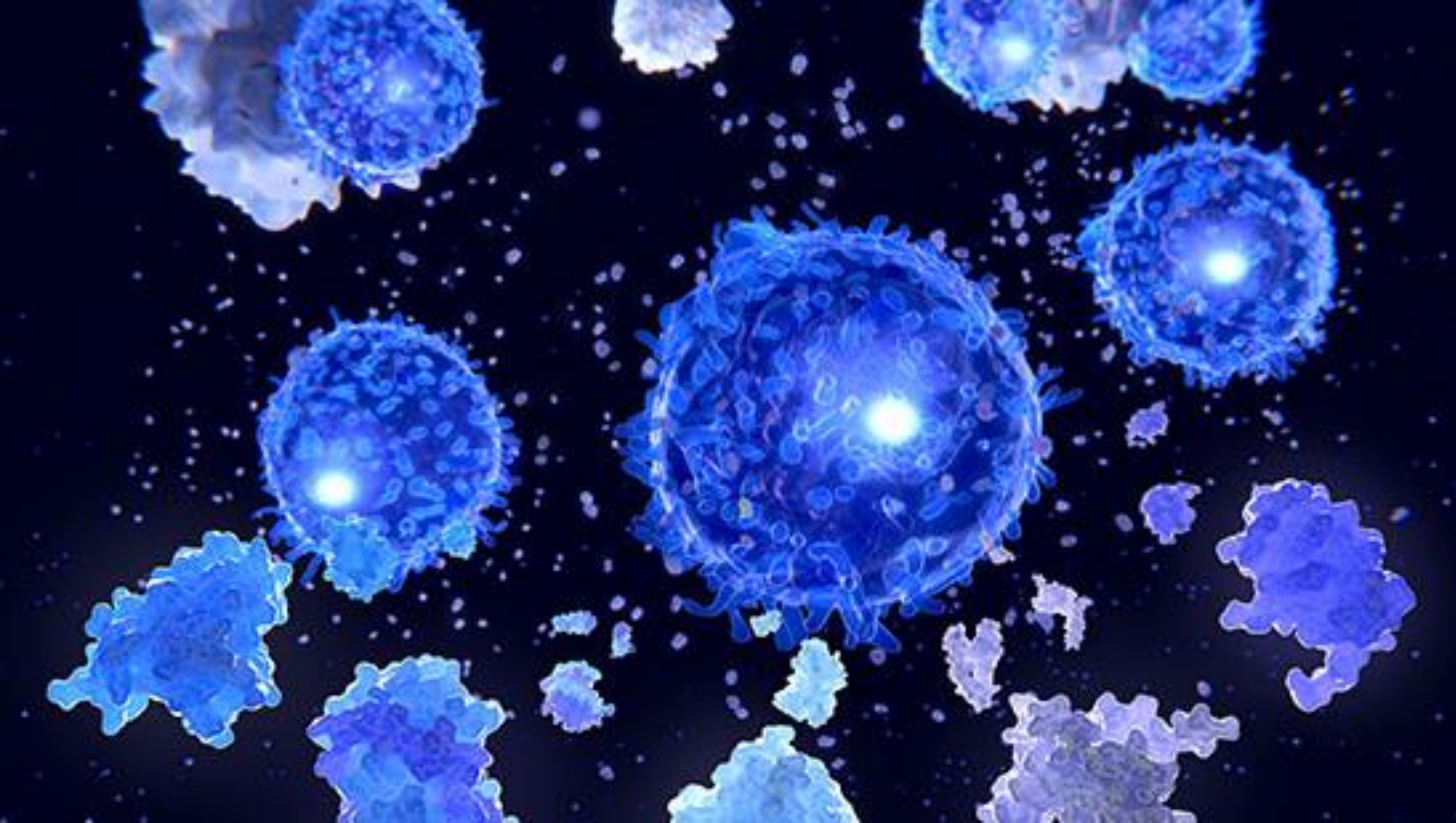


- TNF- $\alpha$
- IL-1
- IL-6
- IL-8
- IL-12
- IFN- $\alpha, \beta, \gamma$

Fırtına başlar...





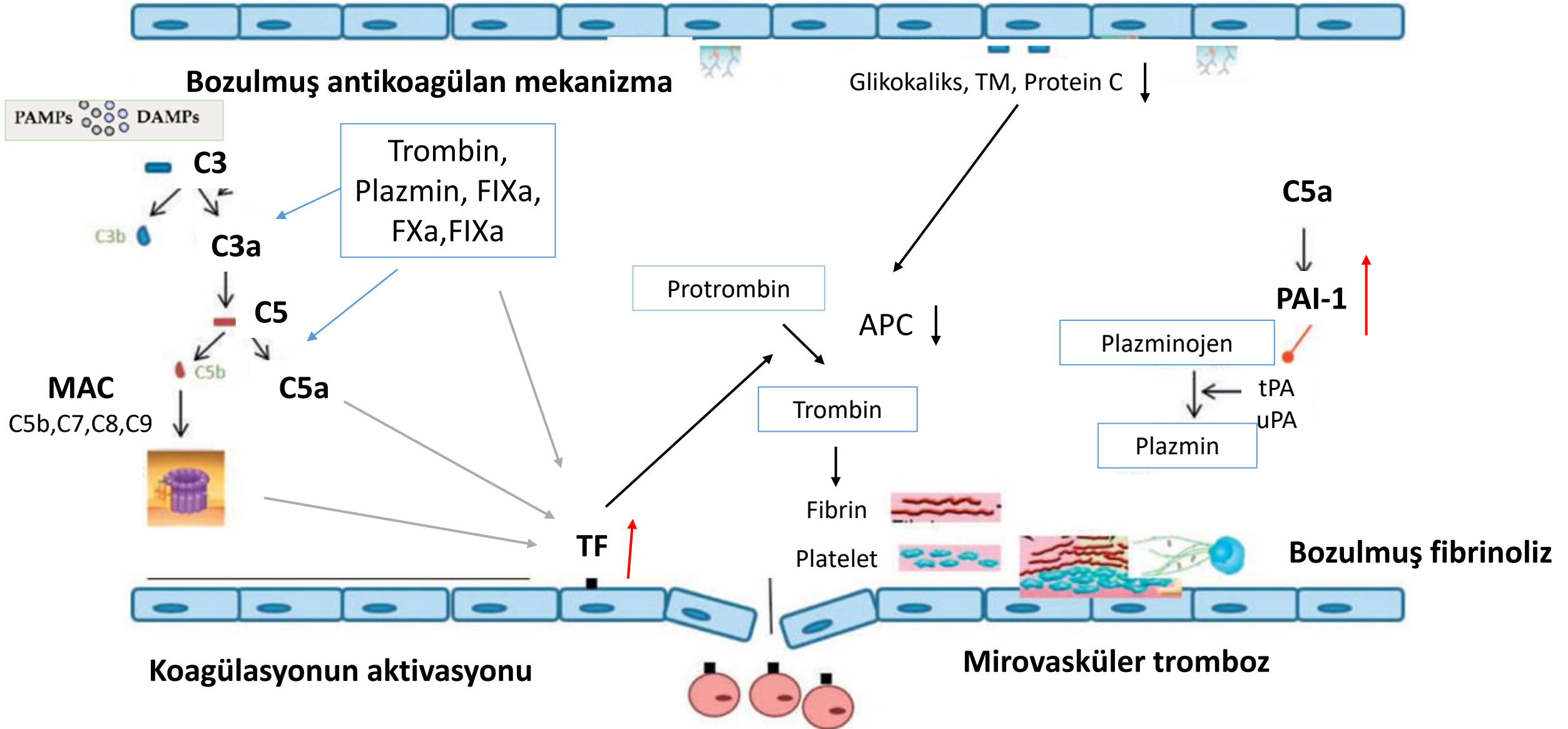


# Hücresel düzeyde ve endotelde neler oluyor

---

- Hiperinflamasyon
- **Kompleman sistemi aktivasyonu**
- **Koagülasyonun aktivasyonu**
- **Endotel disfonksiyonu**
- Antiinflamatuvar mekanizmalar ve immunsupresyon
- Doğal bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma
- Kazanılmış bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma

# Kompleman sistemi ve koagülasyonun aktivasyonu





## Kompleman aktivasyonu

C3a ve C5a



Patojenlerin opsonizasyonu

Lökositlerin aktivasyonu

Patojenlerin doğrudan fagositozu

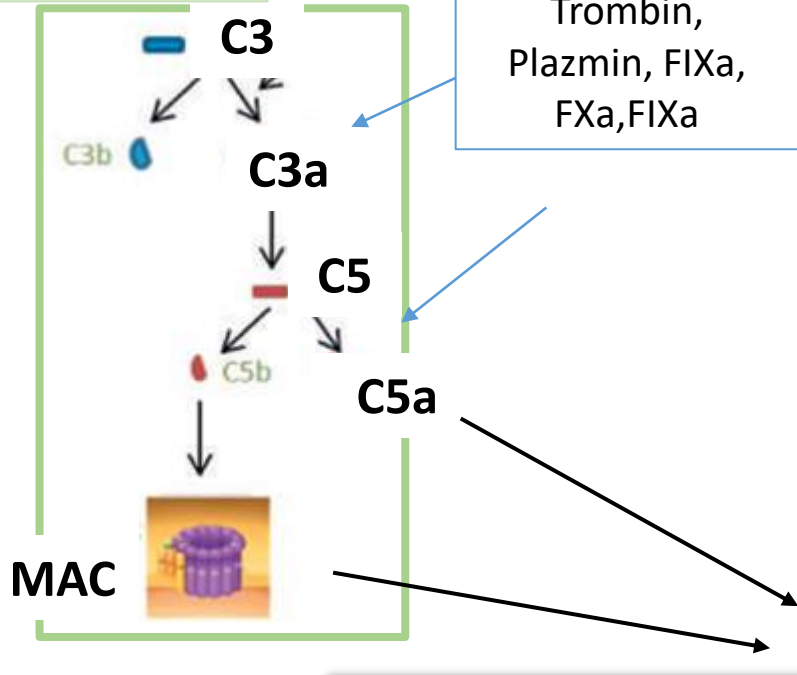
B ve T hücre aktivasyonu

C5a (ve C5aR) akut ve kronik inflamasyonda anahtar rol



Bozulmuş antikoagülan mekanizma

PAMPs DAMPs



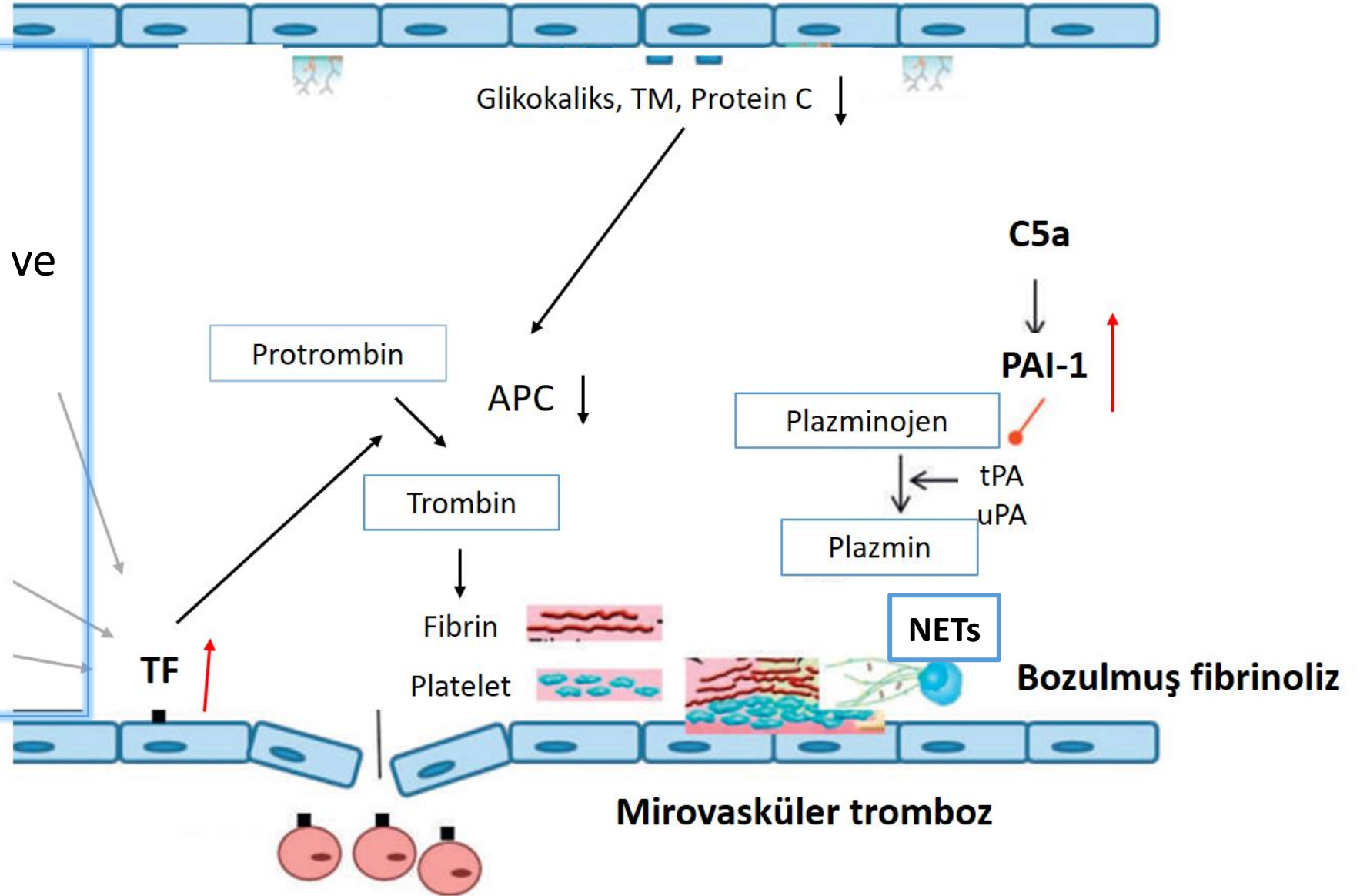
# Kompleman sistemi ve koagülasyonun aktivasyonu

PAI-1 artışı ile fibrinolitik sistemin baskılanması

Glikokaliks, trombomodulin ve protein C aktivasyonunda düzensizlikler

Endotelin antikoagülan dengesi bozular

Endotel disfonksiyonunu ...



# Koagülasyonun aktivasyonu ve damar endoteli

Patojen konak etkileşiminin ilk aşamasında;

- Koagülasyon
- Antimikrobiyal proteinler
- Fagosit hücreler



Antikoagülanlar da aktive olur  
Mikrobiyal klirens bozular



Koagülan



Antikoagülan

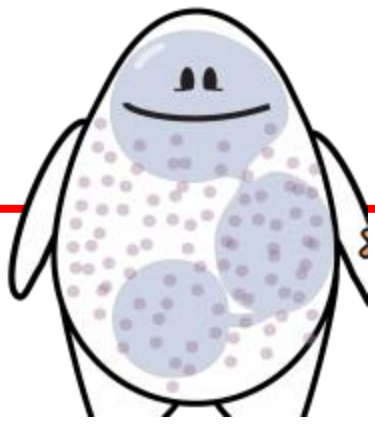


**DIC**  
**Mikrovasküler tromboz**  
**Hemoraji**

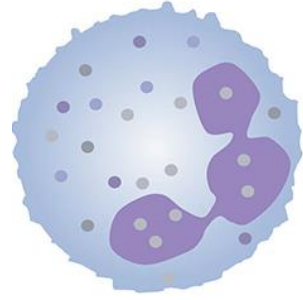
# Hücresel düzeyde ve endotelde neler oluyor

---

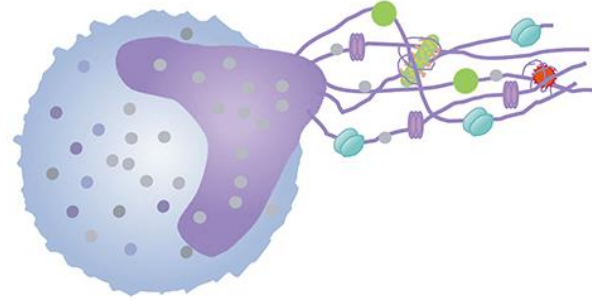
- Hiperinflamasyon
- Kompleman sistemi aktivasyonu
- Koagülasyonun aktivasyonu
- Endotel disfonksiyonu
- **Antiinflamatuvar mekanizmalar ve immunsupresyon**
- **Doğal bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma**
- **Kazanılmış bağışıklık hücre fonksiyonunda baskılanma**



# Nötrofiller ve NETs



Patojen, sitokin,  
immunkompleks



Neutrophil  
extracellular traps  
Nükleer proteinler  
Granüller  
Kromatin

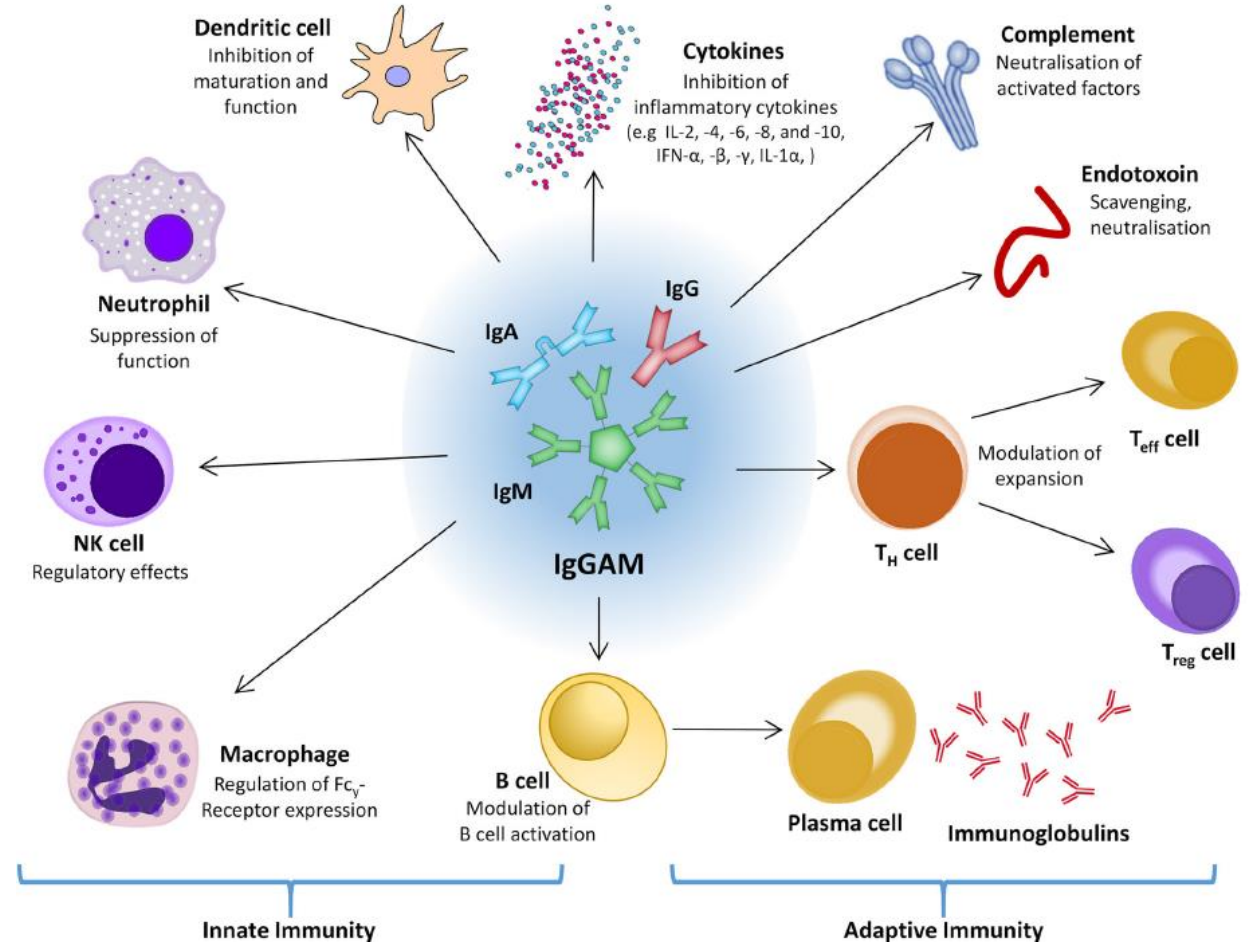
- Nötrofiller patojene karşı defansta ilk aşama
- Hızlı granülosit maturasyonunu, immatur formlar periferere...
- NETs patojenleri immobil hale getirirler
  - Bakteri, virüs, mantar, parazit...
  - Hiperkoagülasyon ve endotel hasarına katkıda bulunur



# İmmünglobulin

Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının merkezinde

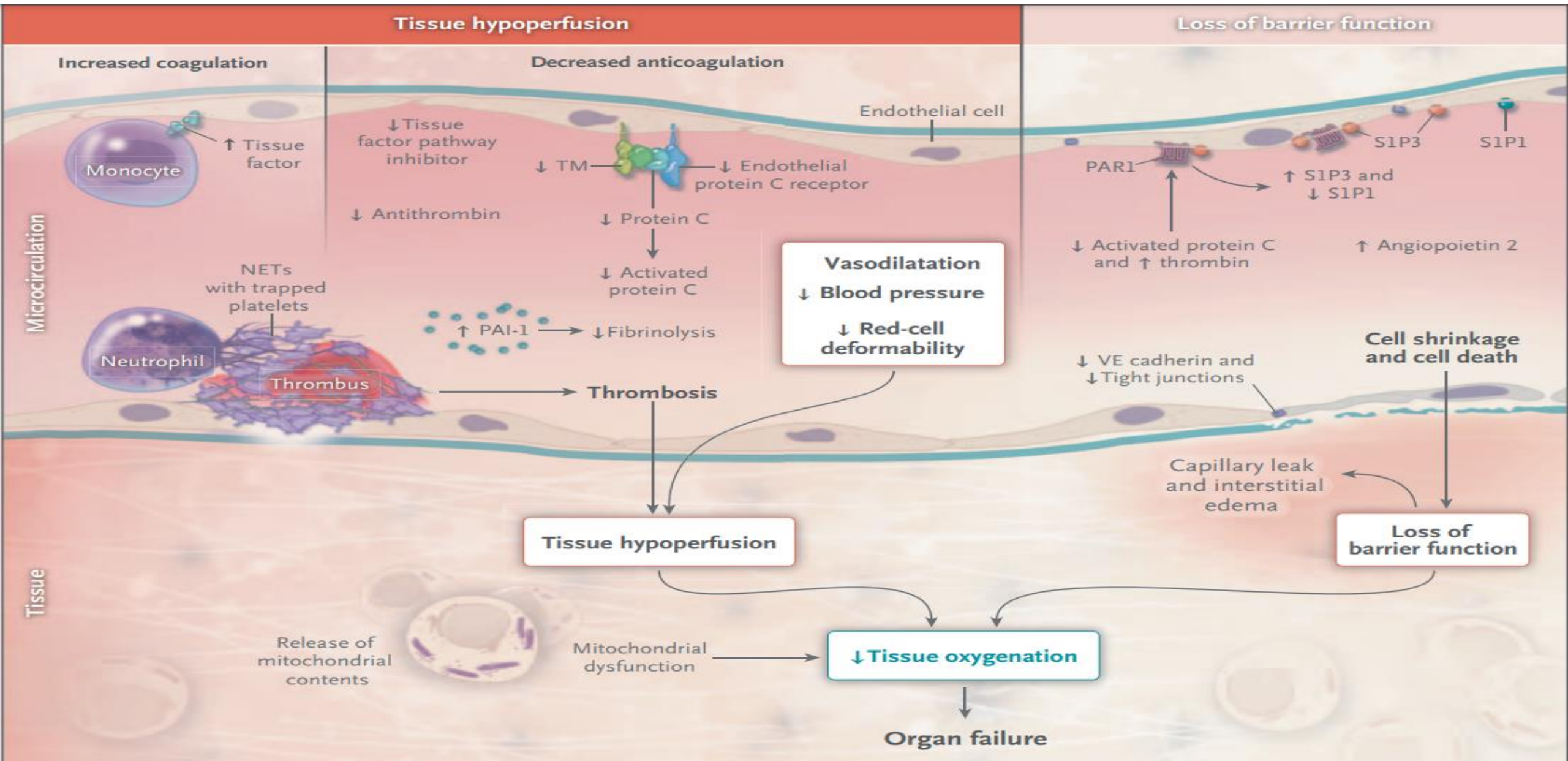
Ciddi enfeksiyon durumlarında sağlıklı erişkinlere göre daha düşük olabiliyor



Jarczak D, et al. *Front. Med.*2021; 8:628302.

Singer M, et al. *Crit Care.* 2023 Nov 9;27(1):436.

# Mitokondriyal disfonksiyon



# Mitokondriyal disfonksiyon

Hücresel metabolizmada değişiklikler...

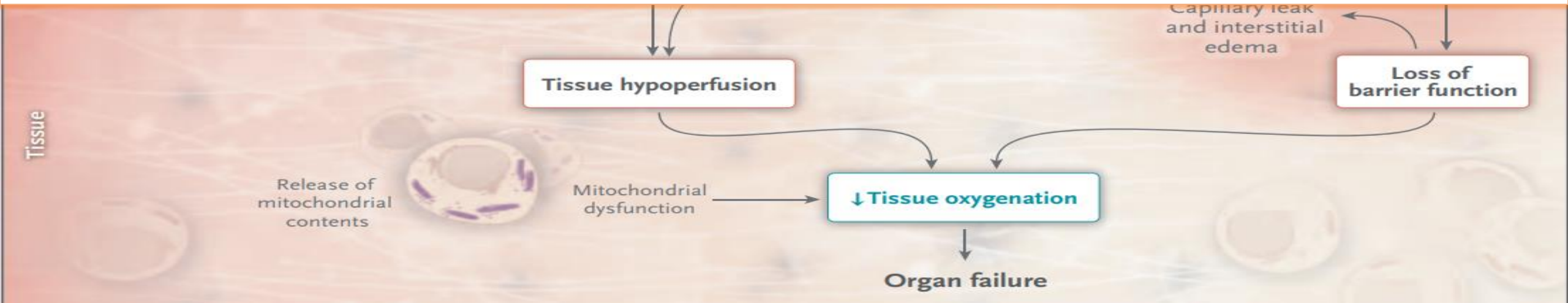
Bağışıklık yanıtının artan enerji ihtiyacı...



Bu değişiklikler mitokondriyal disfonksiyona, reaktif oksijen radikallerinin üretimine ve hücresel hasara yol açar



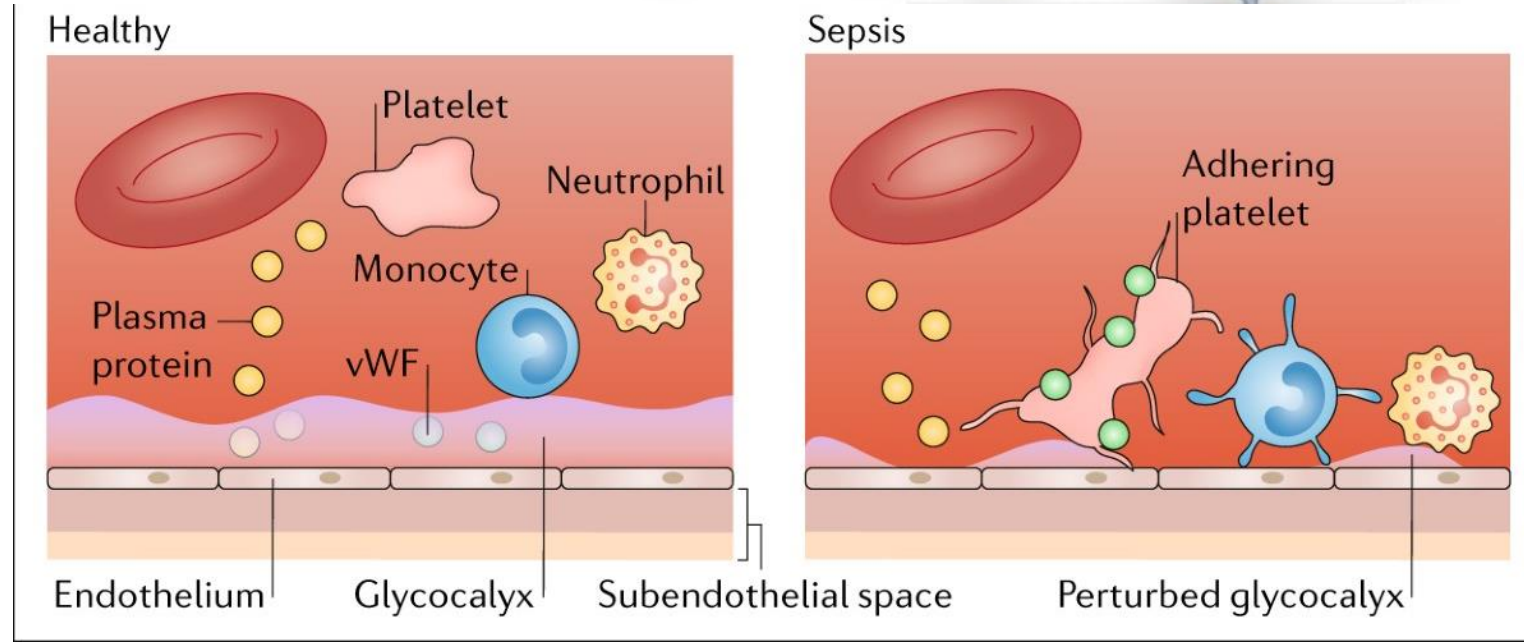
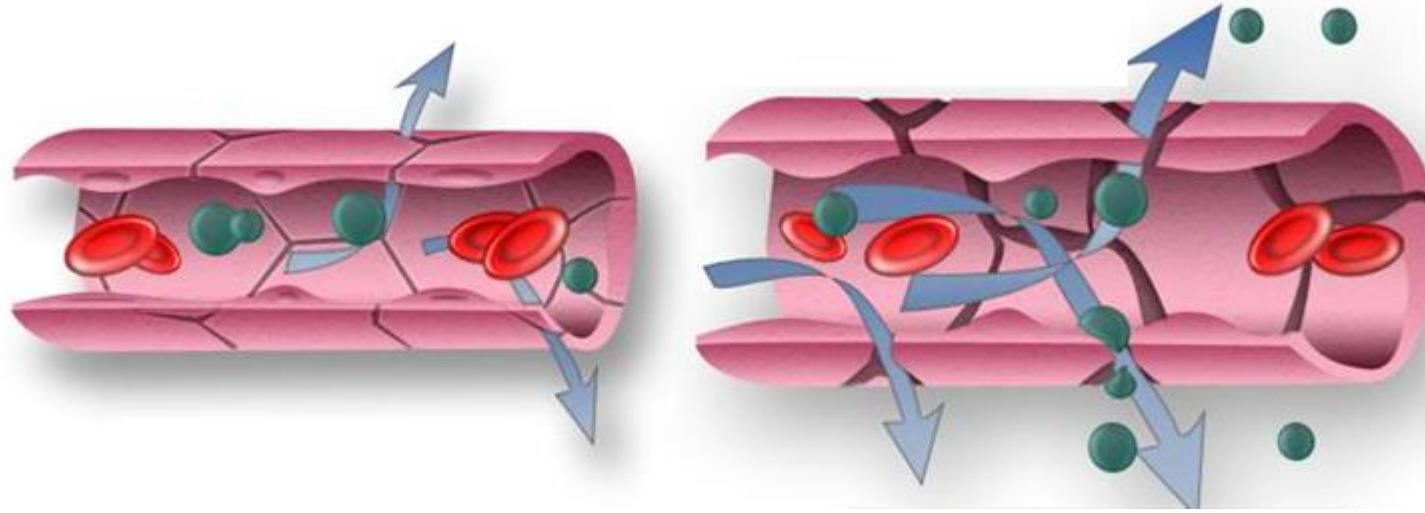
**Organ disfonksiyonunu daha da şiddetlendirir**



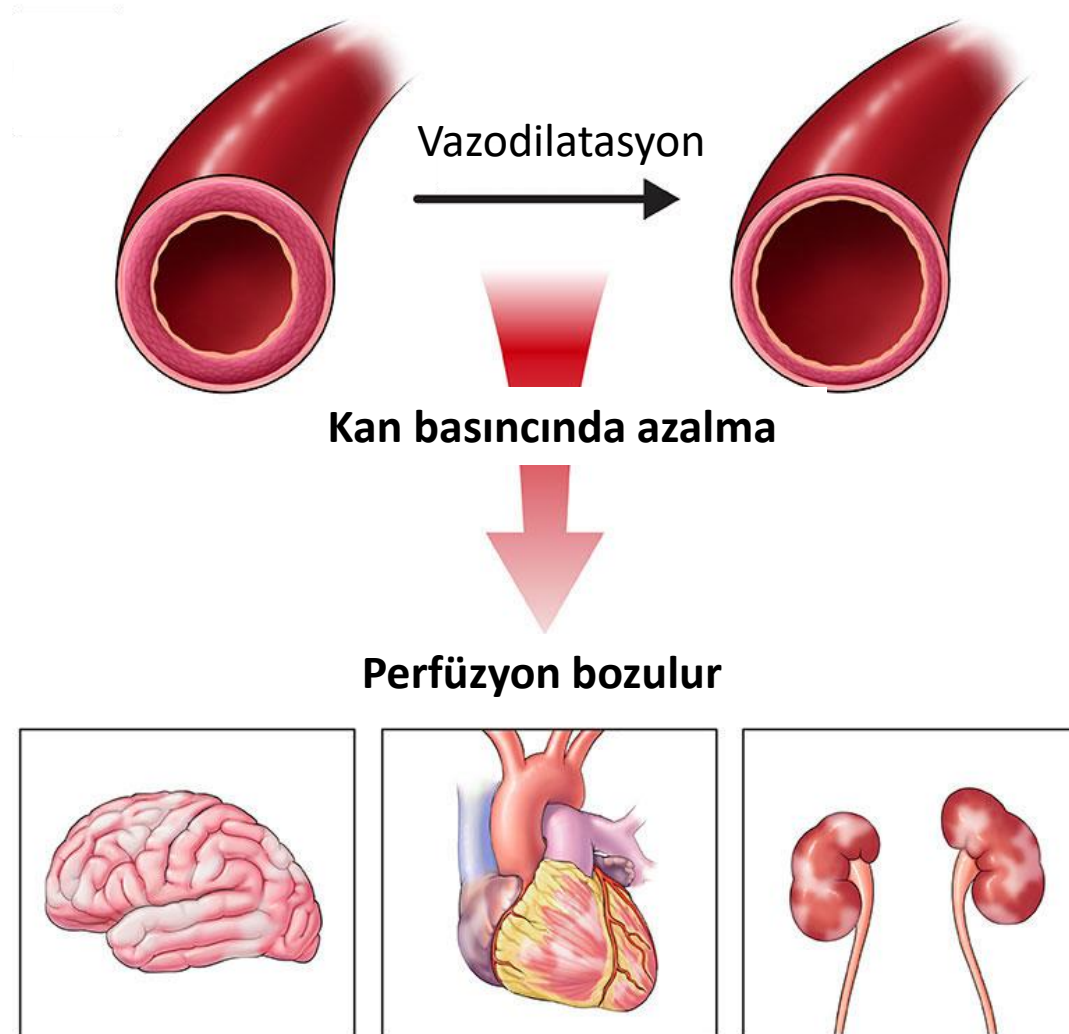


# Endotel disfonksiyonu

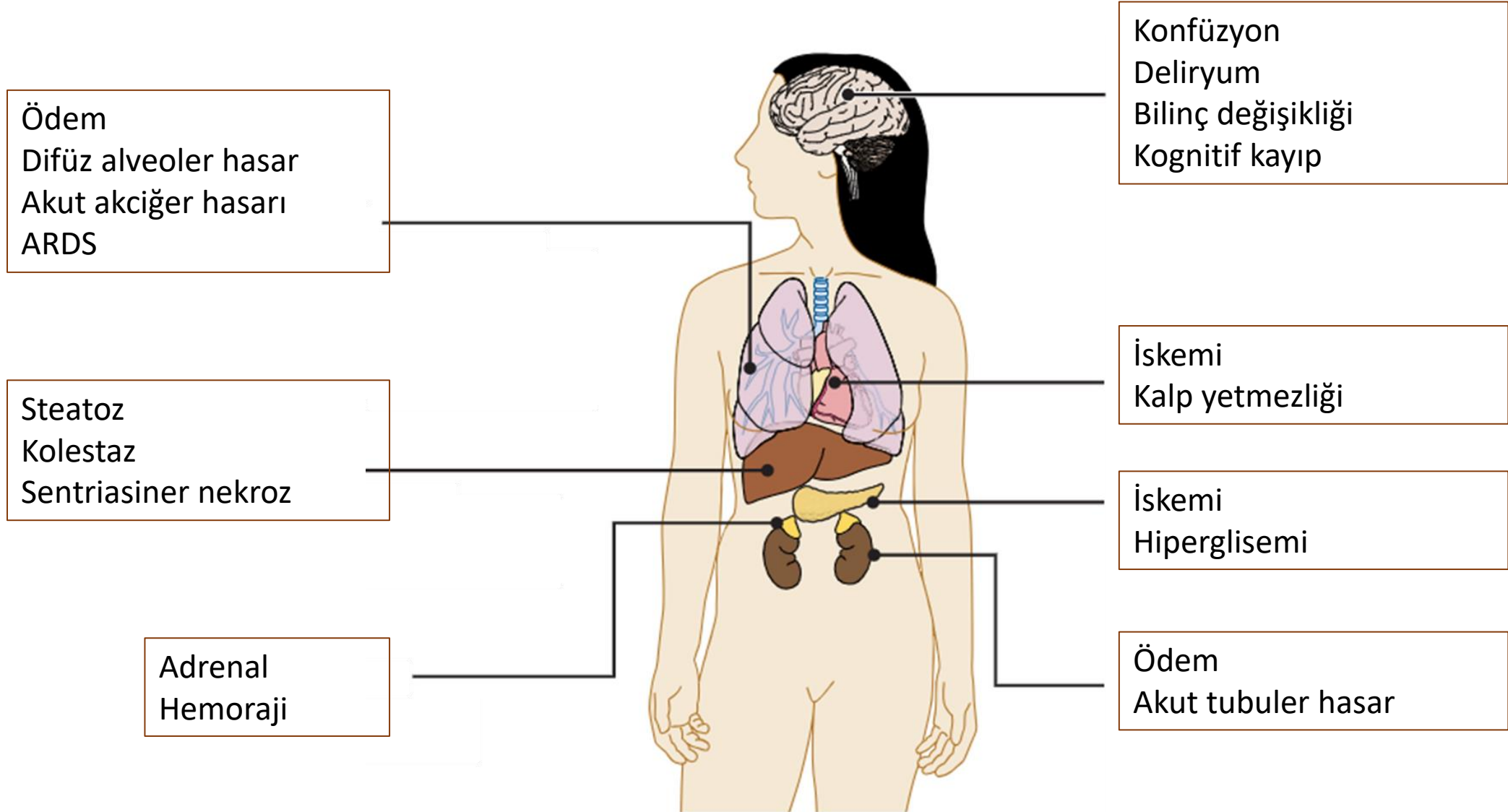
Artık devam eden patogeneze ana sorumlu faktör



# Vazodilatasyon

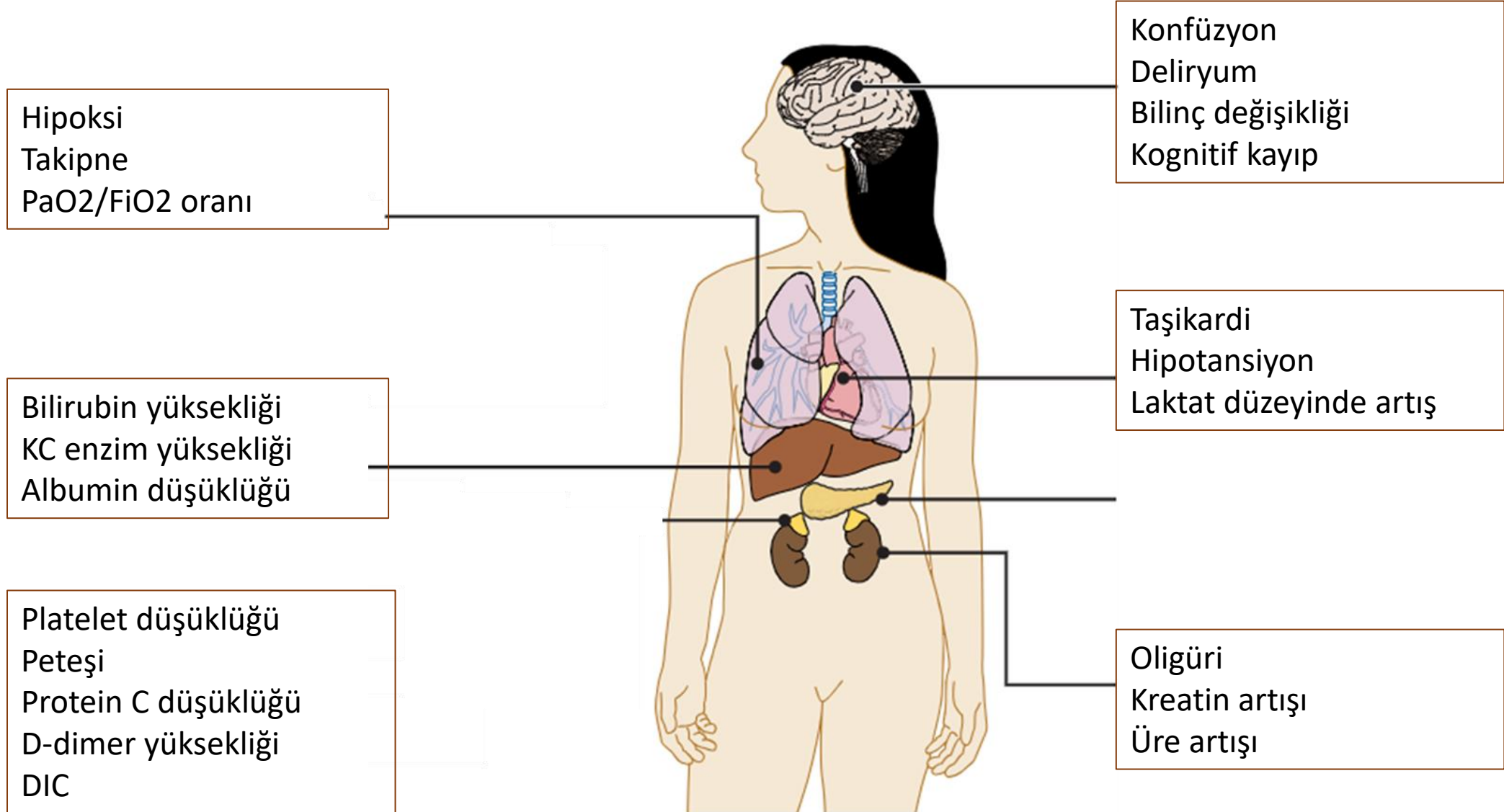


# Sepsiste organ düzeyinde gelişen değişiklikler



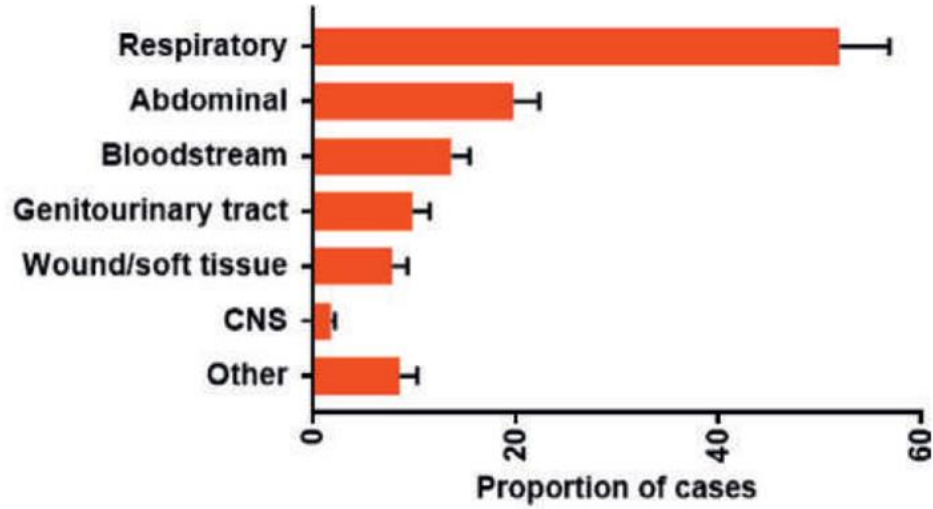


# Sepsiste gelişen bulgular



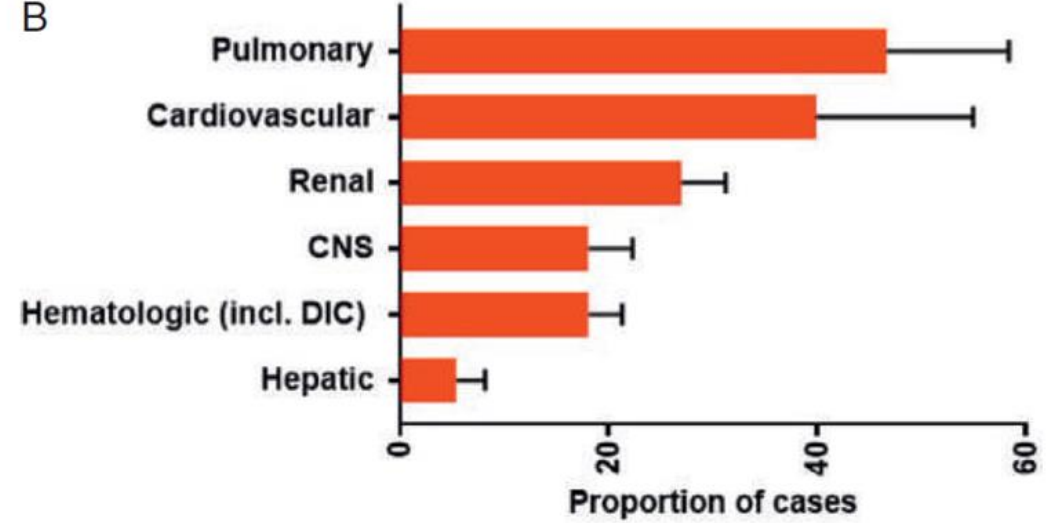
# Enfeksiyon kaynağı

A



# Etkilenen organ

B



- Çoğunlukla tek organ etkilenir
- %20 iki organ
- %5 >3 organ yetmezliği

# Sepsiste Solunum Sistemi

---

---

Difüz alveolar epitel hasarı

---

İntersitisyel alana ve hava boşlularına protein içeriği yüksek sıvı kaçıışı

---

Akciğere ve pulmoner damarlara hücre göçü...

---

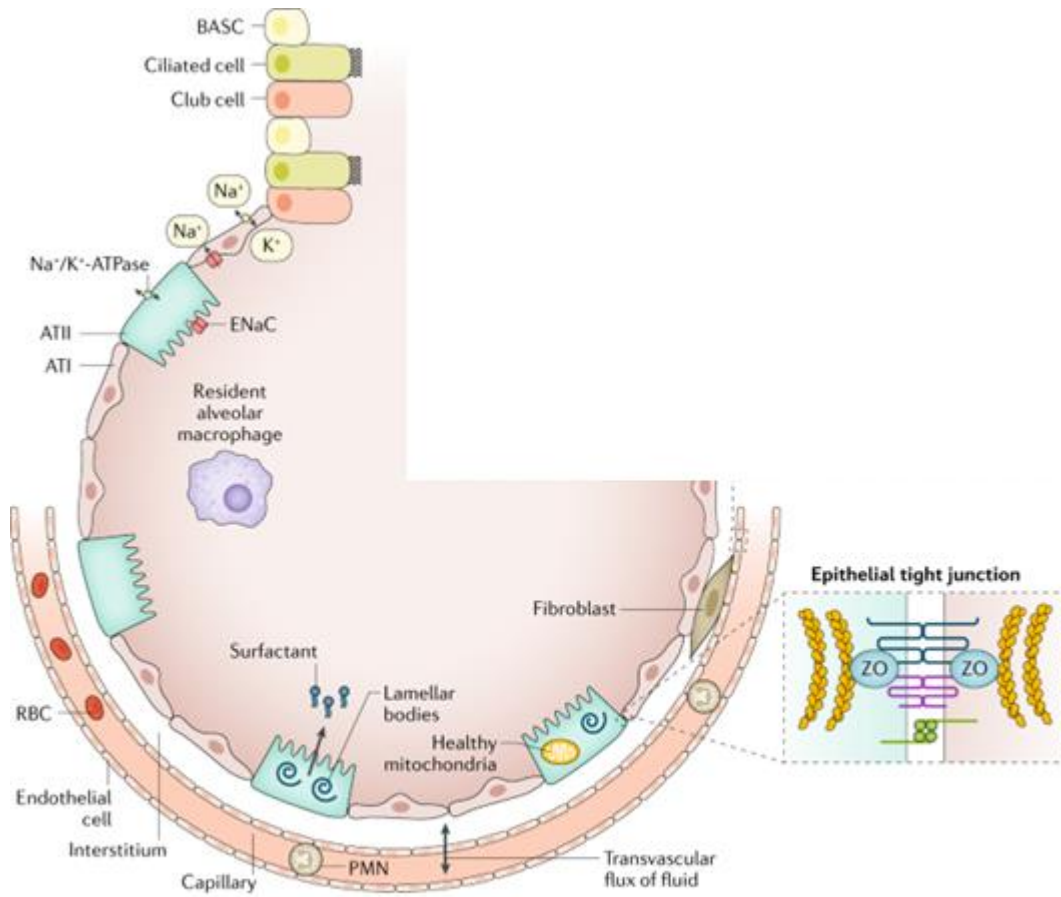
Ölü boşluk artar, kompliyans azalır ve solunum yükü artar

---

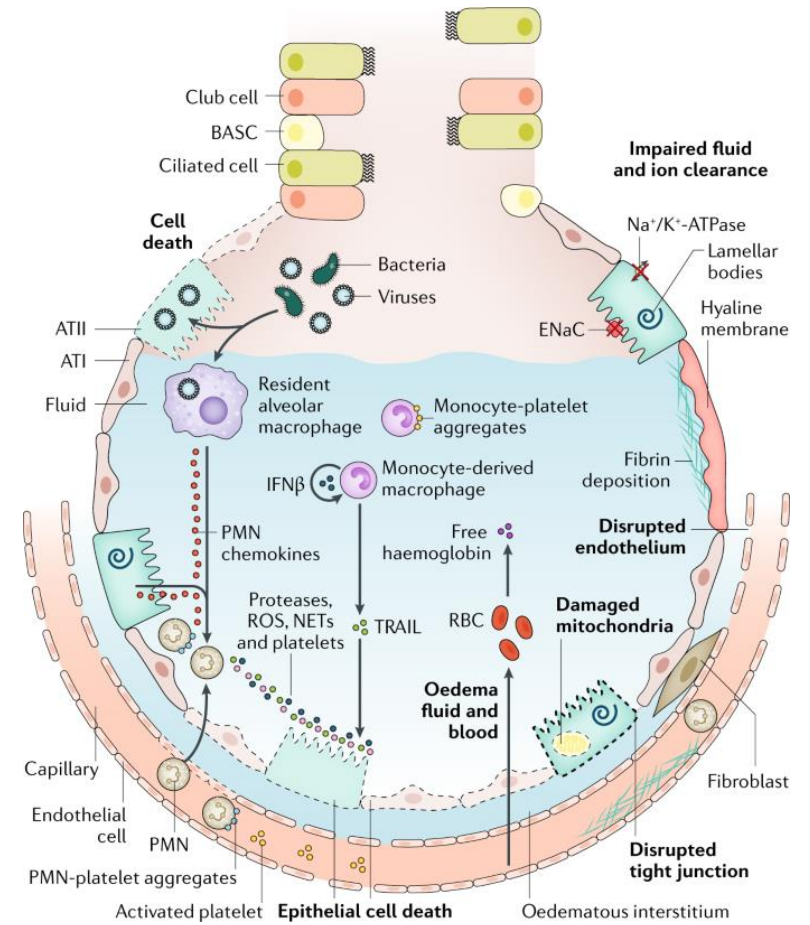
Ventilasyon desteği gerekliliği...

**Takipne**  
**Dispne**  
**Hipoksemi**  
**Hiperkarbi...**

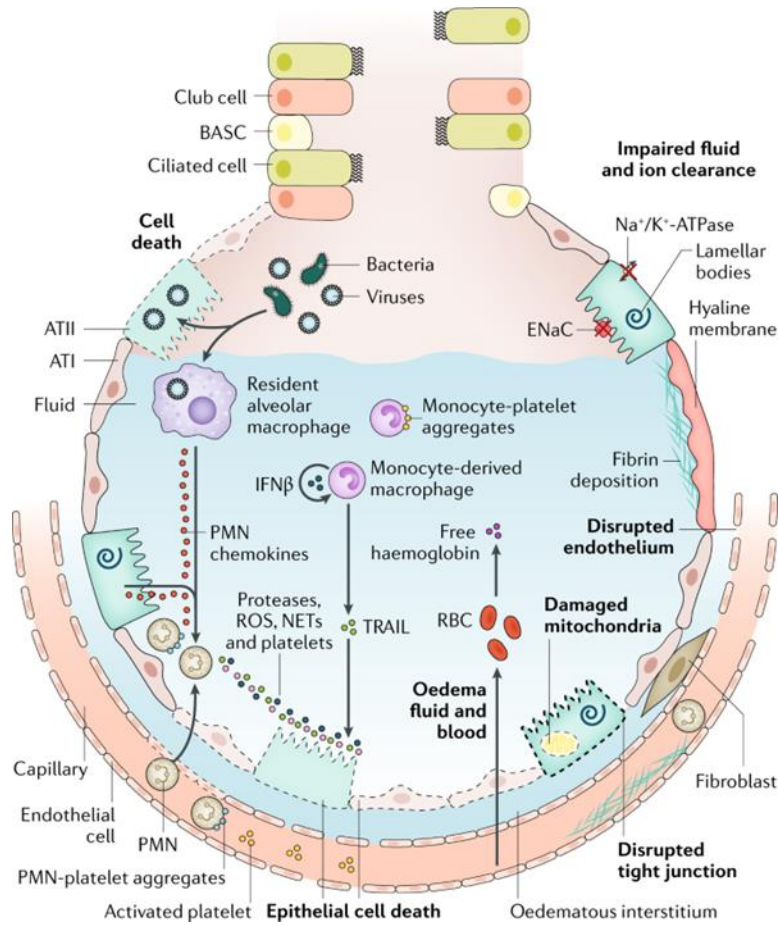




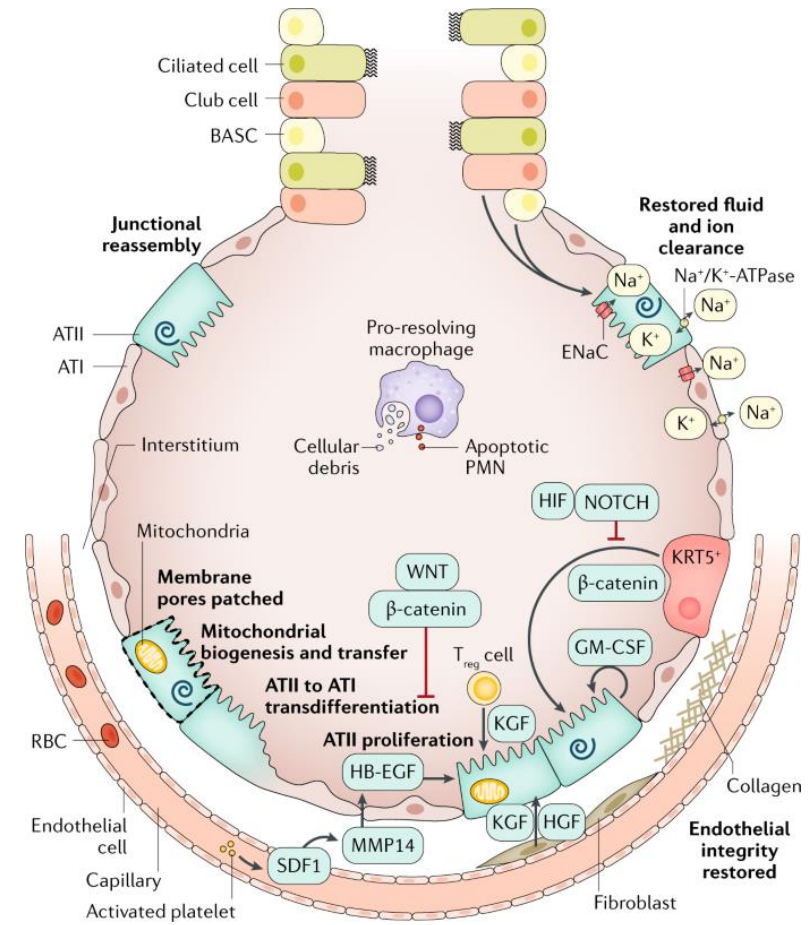
Normal alveol



İlk günler

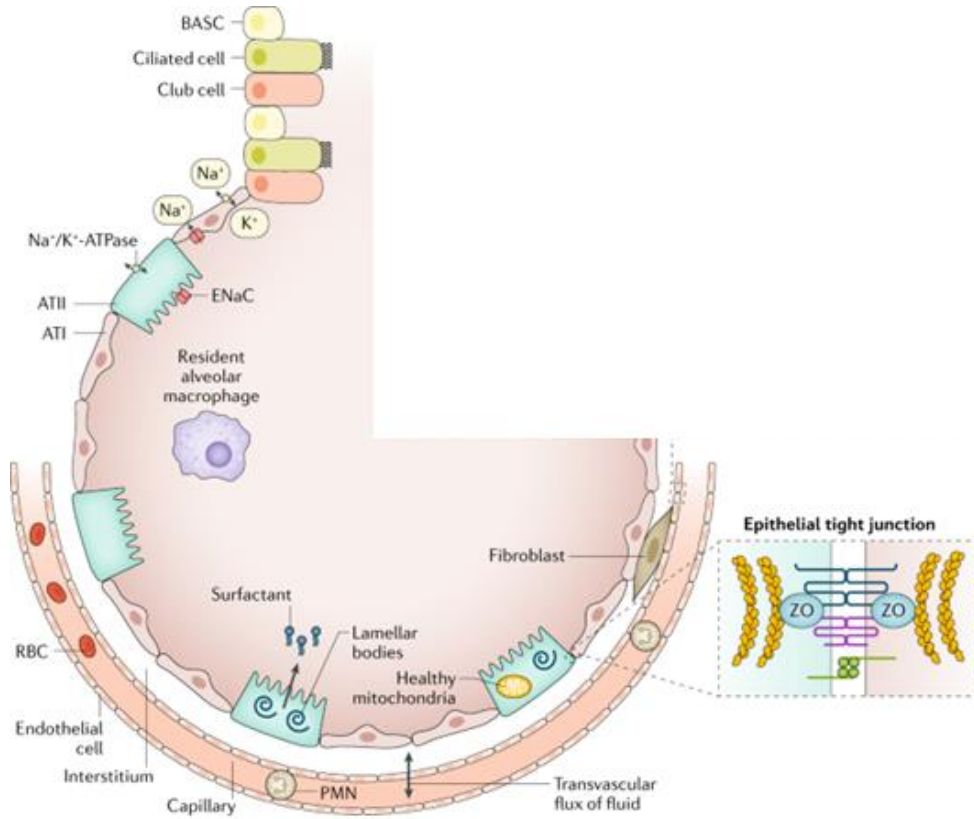


İlk günler

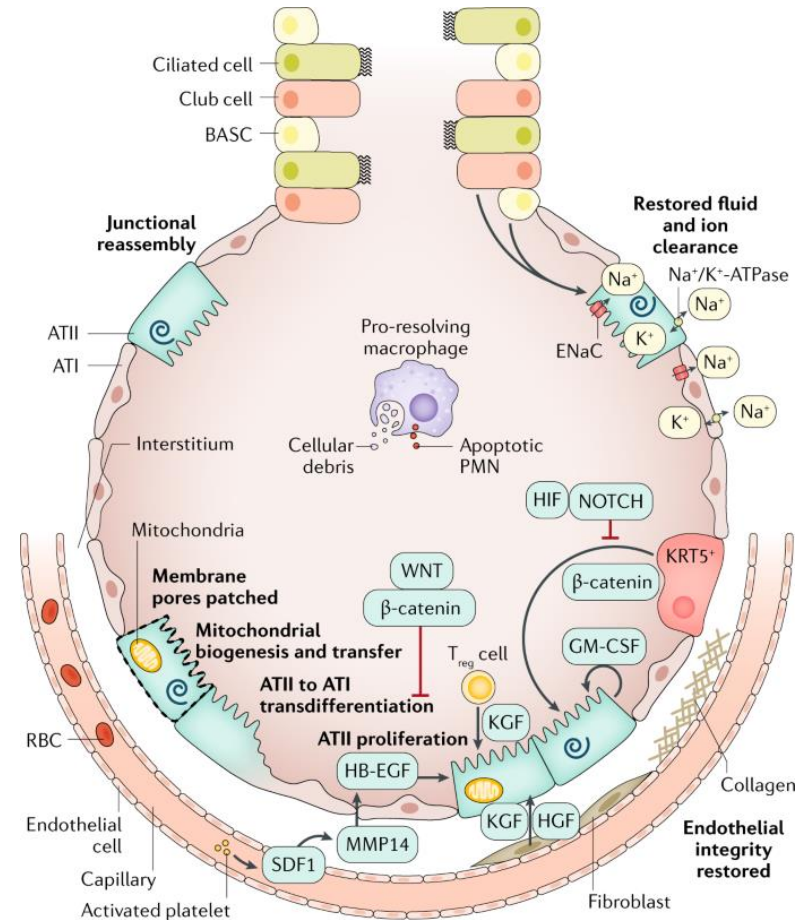


3-4 hafta sonra





Normal alveol



3-4 hafta sonra

# Sepsiste Kardiyovasküler Sistem

---

Miyokardiyal disfonksiyon  
(septik kardiyomyopati)

---

Vazodilatasyona baęlı relatif hipovolemi

---

Mitokondriyal hasar ve oksidatif stres

EF düşer  
Diyastolik sonu volüm  
artar  
Taşikardi  
Hipotansiyon, şok  
Troponin artışı

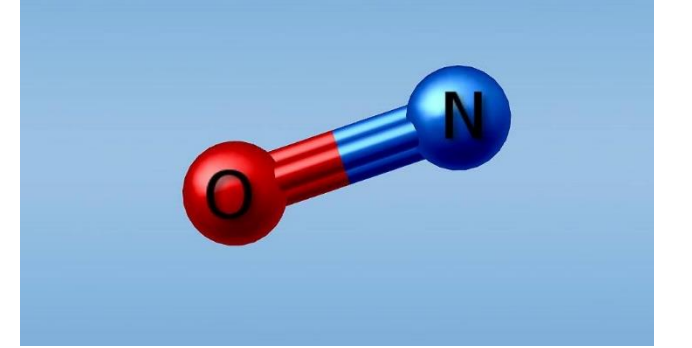


# Sepsiste Kardiyovasküler Sistem

---

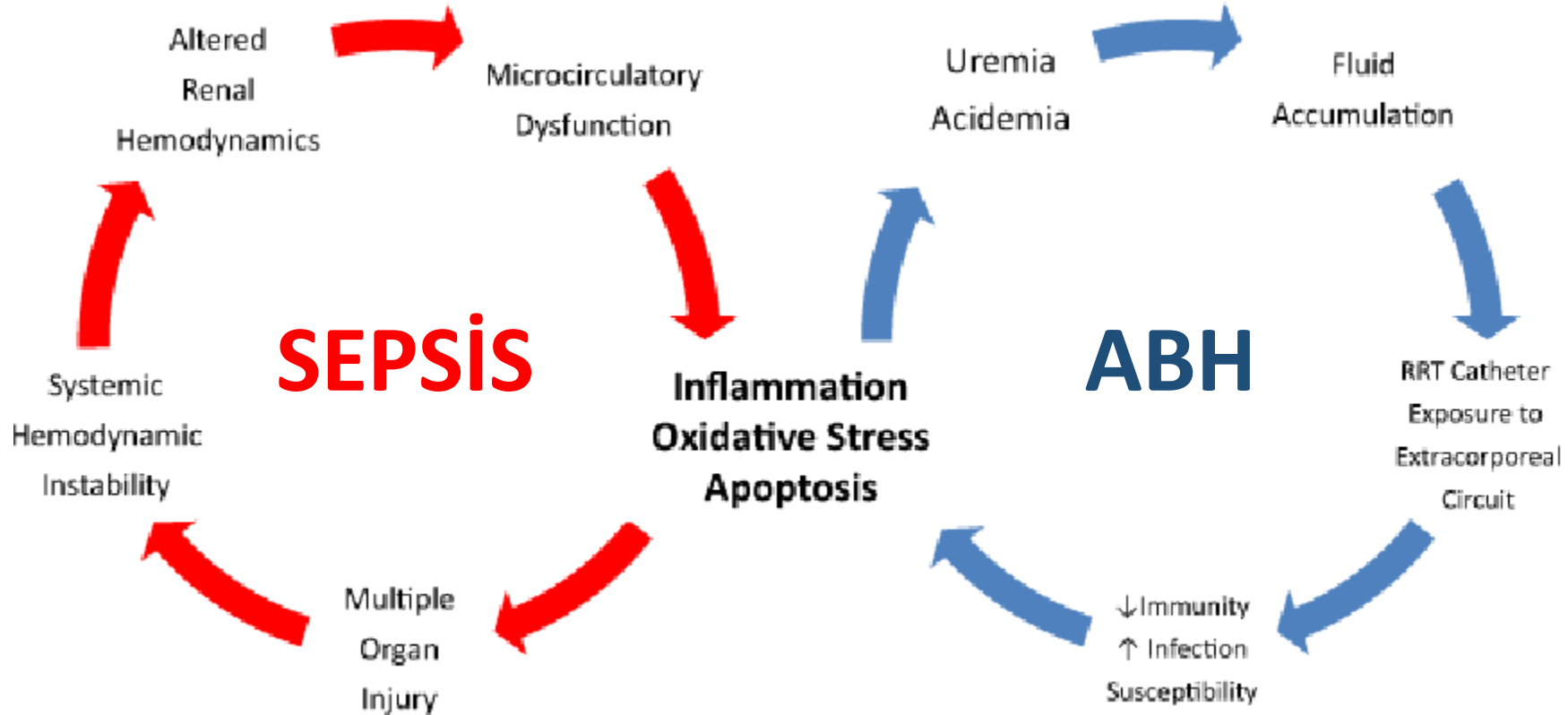
- IL-1, nitrik oksit artışı
- ATP ihtiyacının artışı
- Mitokondriyal disfonksiyon

Kardiyak disfonksiyonun artışı  
Mortalitenin artışı



# Sepsiste Böbrekler...

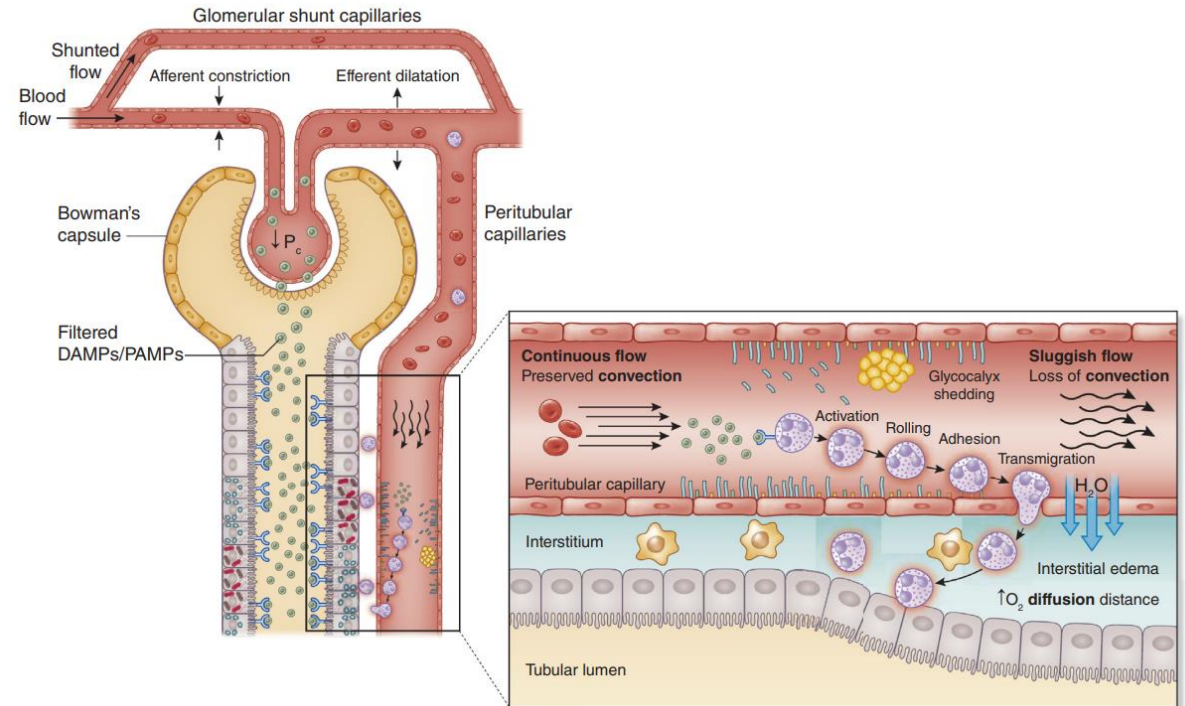
Sepsiste mortalite ile en çok ilişkilendirilen organdır



# Renal Disfonksiyon

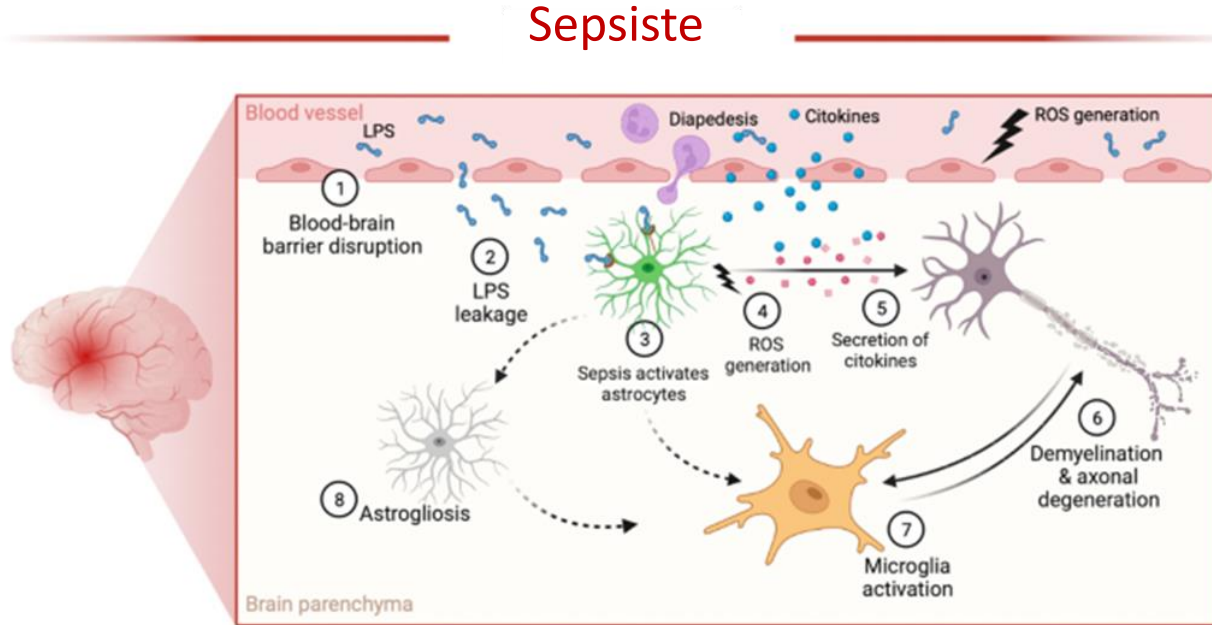
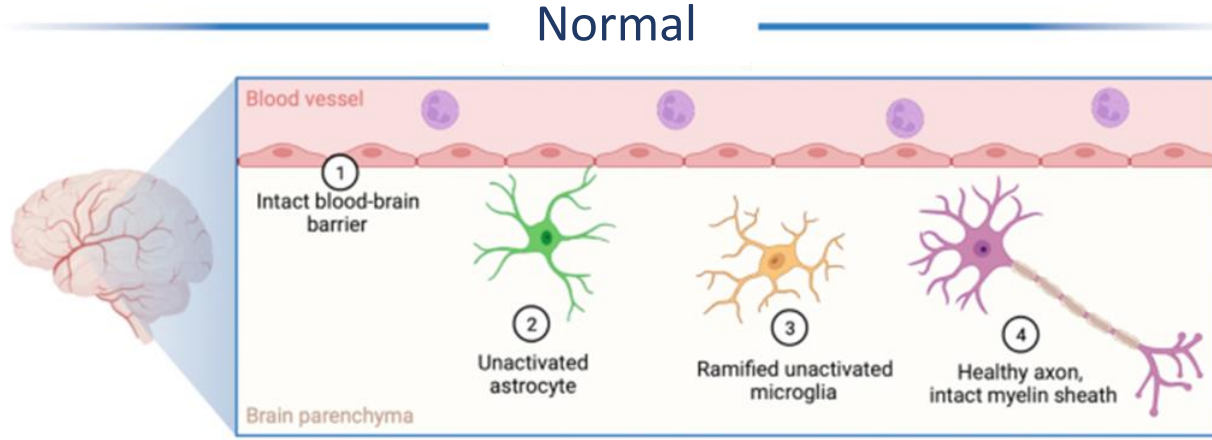
İdrar çıkışı azalır  
GFR azalır

- Hipovolemi, hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon ve toksik ilaçlardır
- Akut tubuler hasar, minimal glomerüler hasar
- Genellikle geri dönüşümlüdür





# Santral Sinir Sistemi Etkilenimi



- ✓ Nörotransmitterler
- ✓ inflamatuvar mediatörler
- ✓ Hücre göçü



Mikroglial aktivasyon  
Astrosit aktivasyonu  
Demyelinizasyon

# Santral Sinir Sistemi Etkilenimi

---

**Deliryum**

**Koma**

**Sepsis ilişkili ensefalopati**

**Polinöropati ve myopati**

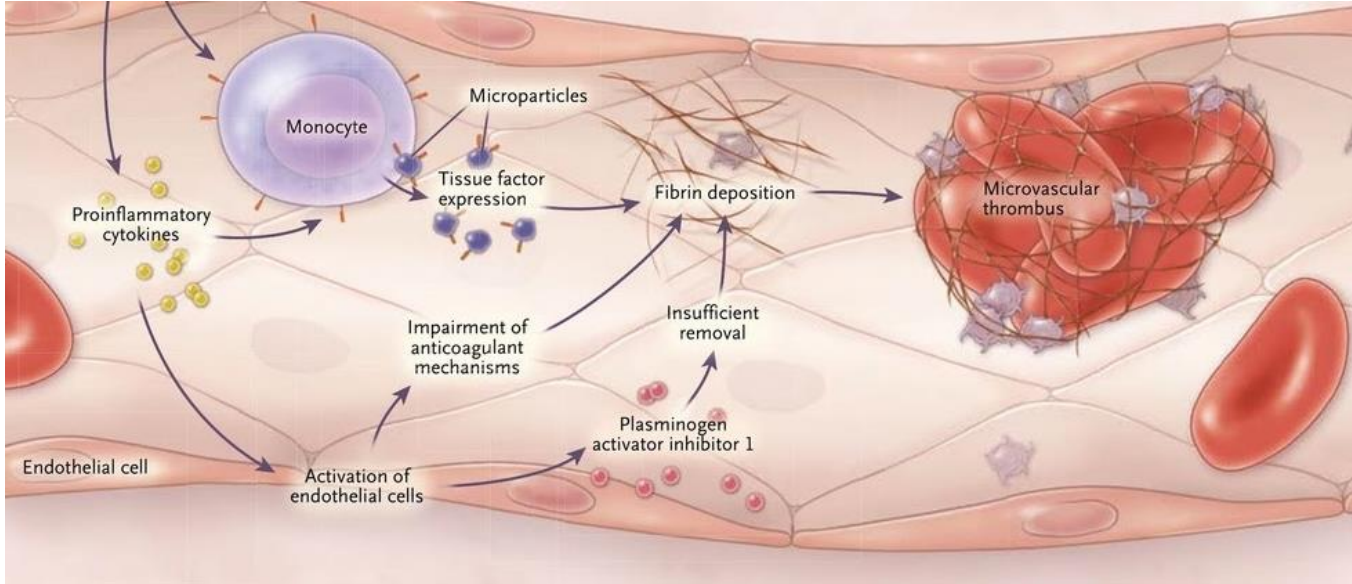


# Hematolojik problemler...

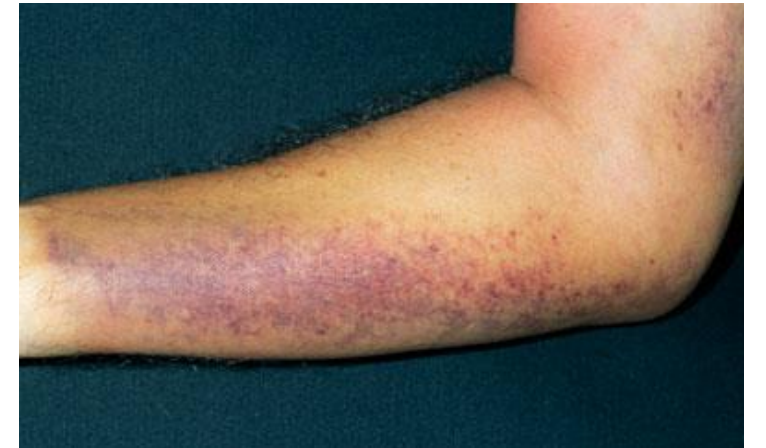
- Koagülopati
  - PT, aPTT uzaması
  - Trombosit düşüklüğü
  - D-dimer yüksekliği
- Antitrombin ve protein C düşüklüğü



- Kanama
- Mikrotrombüsler
- Doku iskemisi



**DIC**



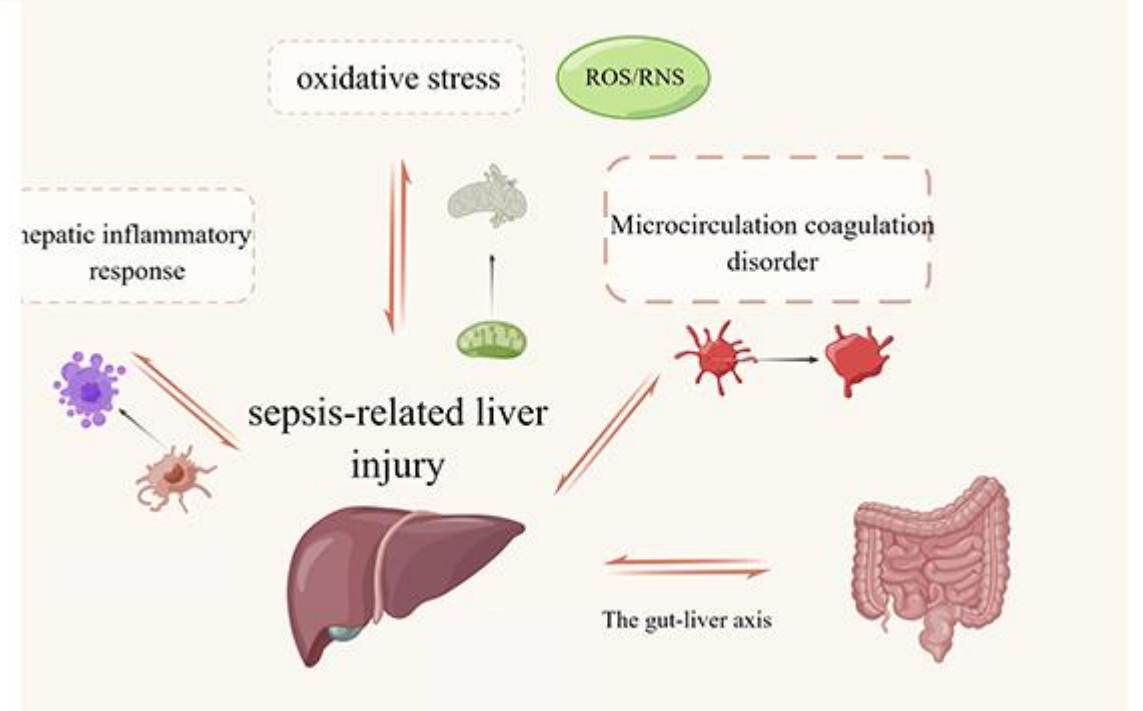
# Sepsiste Gastrointestinal Sistem

İntestinal epitel hasarı

Barsaklarda disbiyozis

Mikrobiyatanın deęiřimi

(barsak bariyeri fonksiyonu, diğer organlarla iliřki)



# Gastrointestinal sistem nasıl etkilenir

Eroziv  
gastrit

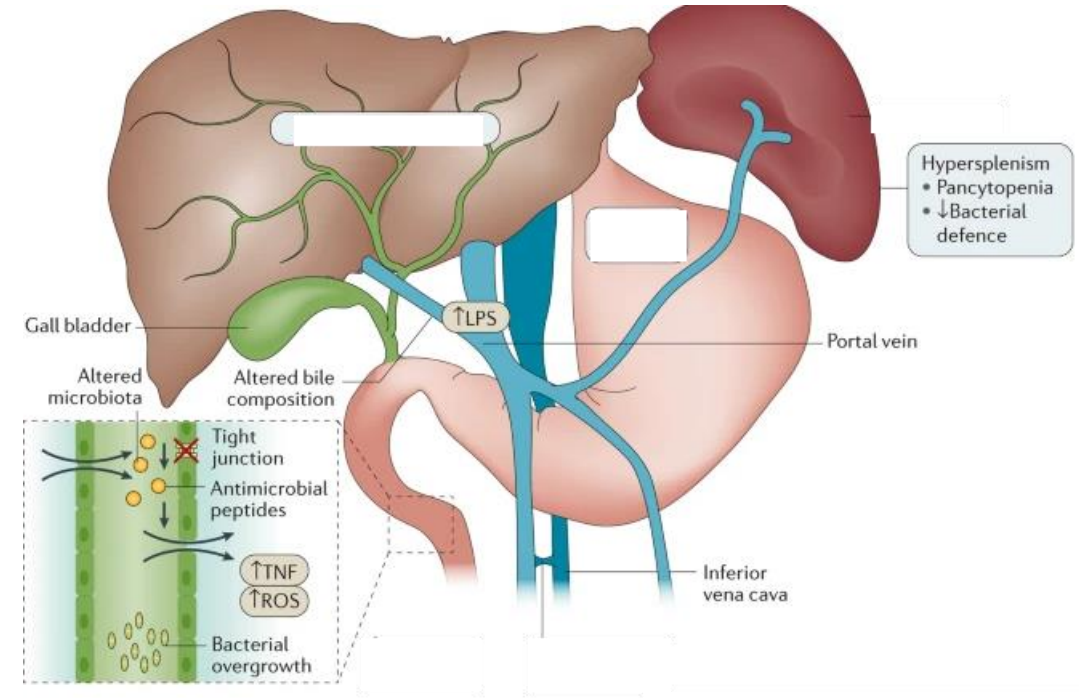
Eroziv  
duodenum

Üst GIS  
kanaması

İleus

Biliyer  
kolastaz

Hipoksik  
nekroz





# Sonuçta...

Tüm organ  
fonksiyonları  
etkilenir

Cilt reaksiyonları

Erupsiyonlar

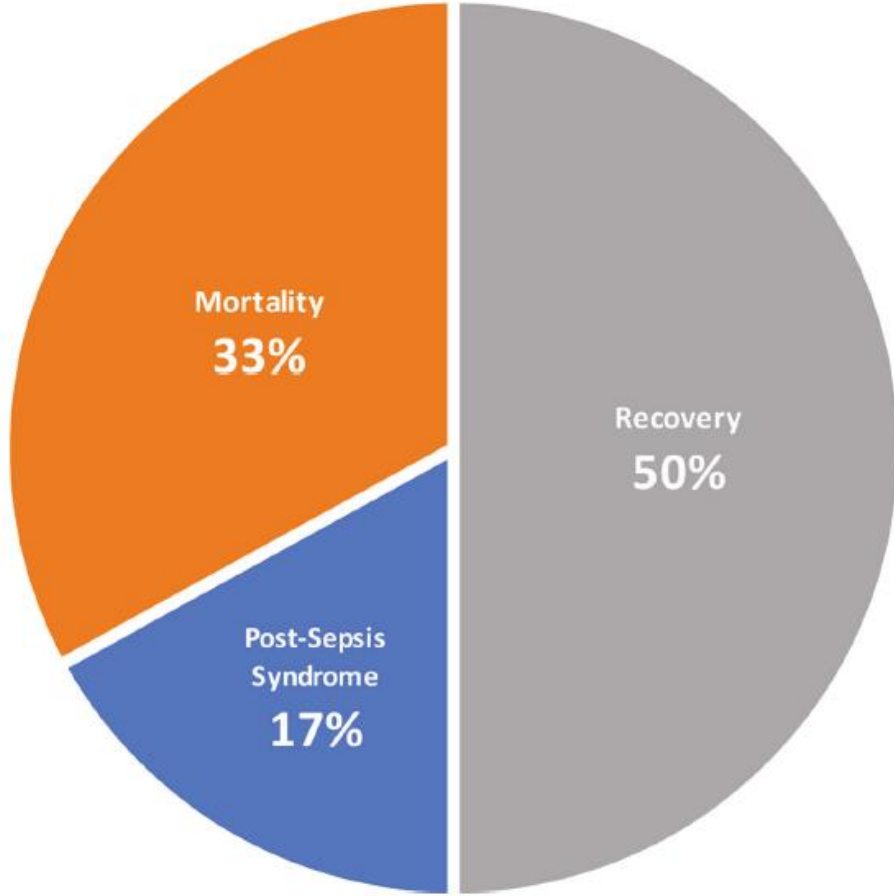
Hemorajik ve nekrotik lezyonlar

Glisemik kontrol bozuklukları

Adrenal disfonksiyon

Hasta ötroid sendromu...

# Postsepsis sendrom



Takip eden 1 yılda

Sepsis sonrası uzun dönemde gelişen sorunlar

- fiziksel
- tıbbi
- bilişsel
- psikolojik

# Sepsisten iyileşenlerin...

---

- 1/3 ü 90 gün içinde tekrar hastane yatışı
- 50 yaş üstü hastalarda bu oran 1/2

## Yeniden yatışların

- 1/3 ü tekrarlayan sepsis nedeniyle
- Diğer nedenler; kalp yetmezliği, pnömoni ve akut böbrek yetmezliği



Yende S. et al. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1065–74.  
DeMerle KM et al. Crit Care Med 2017;45:1702–8.  
Prescott HC et al. JAMA 2018;319:62–75.

**Bu karamsar tablo, bu beklenmedik yüksek oranlar neden?**



**2X daha yüksek  
sepsis**

**3X daha yüksek akut  
böbrek yetmezliği**

# Doğal immünite

# Kazanılmış immünite

## Erken yanıt

IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18,  
IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$   
Kompleman, koagülasyon,  
fagositoz aktivasyonu

## Hüresel immün yanıt

B hücre, nötrofil ve  
meyloid öncül hücrelerin aktivasyonu

## Humoral immün yanıt

İmmunglobulin üretimi, IgM, IgG

inflamatuar yanıt

Anti-inflamatuar yanıt

Time

İyileşme

Kötüleşme

TLR

PAMPs

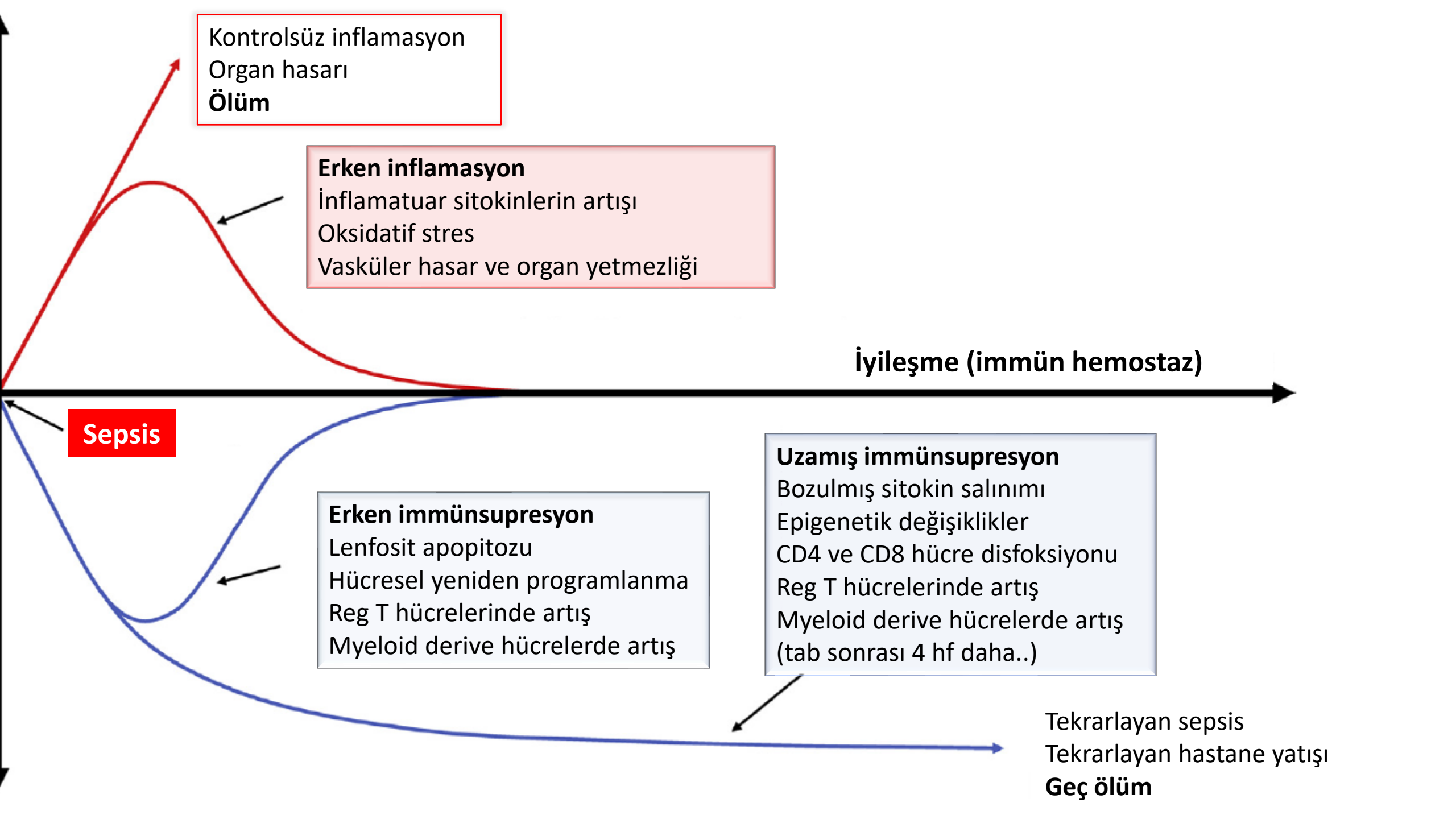
HLA-DR ekspresyonu azalır  
T hücre tükenmişliği  
İmmünite hücrelerinin apoptozu  
(lenf, monosit, APCs)

## İmmünparalizi

Nozokomiyal enfeksiyonlar  
Viral reaktivasyon  
Endotoxin toleransı







# Post sepsis döneminde...

---

Rekürren sepsis ve enfeksiyonlar

---

Kognitif disfonksiyon

---

Nöropsikiyatrik sorunlar

---

Kardiyovasküler etkiler ve böbrek hastalıkları

---

Fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde azalma

# Rekürren sepsis ve enfeksiyonlar

Prescott et al,<sup>37</sup>  
2015

90 gün içinde  
enfeksiyon nedeniyle tekrar başvuru; %12  
Sepsis nedeniyle tekrar başvuru; %6  
**pnömoni, üriner enf.,  
cilt/yumuşak doku enf.**

90-d Hospital readmission for a principal diagnosis of infection occurred in 11.9% (95% CI, 11.9%-13.1%) after vs in 8.0% (95% CI, 7.0%-9.1%) of controls (P < .001P)

Readmission for sepsis occurred in 167 patients (6.4%) of 2617 vs 73 (2.8%; P < .001)

Readmission for acute renal failure occurred in 87 (3.3%) vs 30 (1.2%; P < .001)

Readmission for acute respiratory failure occurred in 65 (2.5%) vs 38 (1.5%; P = .007)

Readmission for aspiration pneumonitis occurred in 47 (1.8%) vs 31 (1.2%; P = .06)

Ou et al,<sup>38</sup> 2016

All 93 862 adult patients hospitalized with sepsis in Taiwan during a 3-y period, of whom, 67 926 were matched to population controls and 42 855 were matched to nonsepsis

67 926 Population controls and 42 855 survivors of nonsepsis hospitalization, matched by propensity for sepsis hospitalization

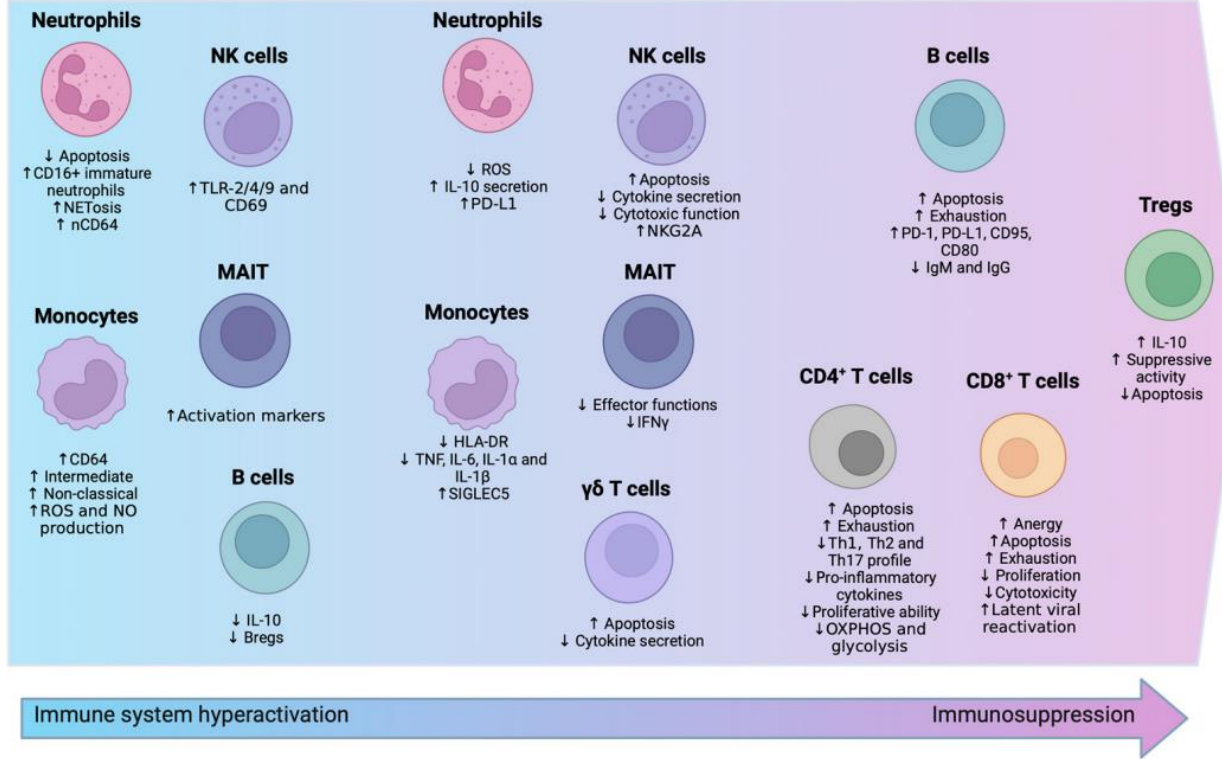
During long-term follow-up (average 6.7 y), patients postsepsis had increased risk of cardiovascular events vs matched population controls (adjusted HR, 1.37; 95% CI, 1.34-1.41) and matched survivors on nonsepsis hospitalization (adjusted HR, 1.27; 95% CI, 1.22-1.32)

Shen, et al,<sup>39</sup>  
2016

8 yıllık takip  
Tekrar başvuru; %35 vs %4.3  
Sepsis nedeniyle tekrar başvuru; %8.9

During 8-y follow-up, 35.0% of patients after sepsis vs 4.3% of matched controls had a recurrent hospitalization for sepsis  
Adjusted HR for subsequent sepsis among sepsis survivors, 8.89 (95% CI, 8.04-9.83)

# Rekürren sepsis ve enfeksiyonlar

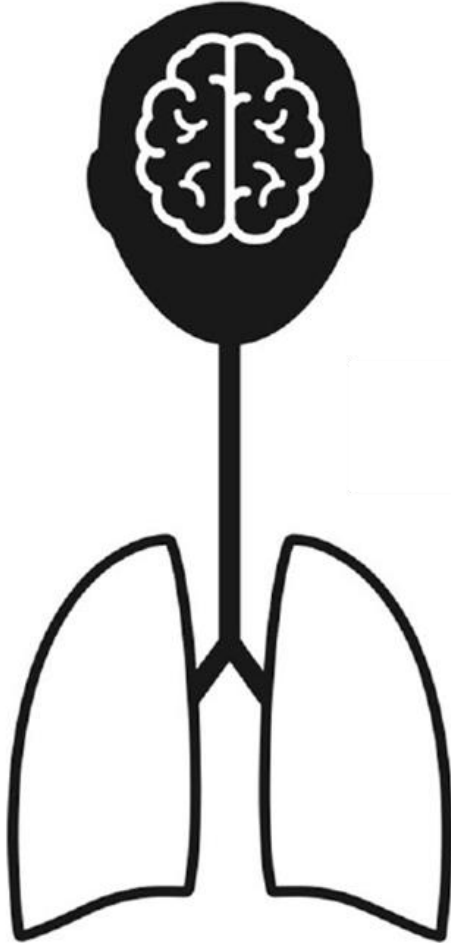


HLA-DR ekspresyonu azalır  
T hücre tükenmişliği  
İmmünite hücrelerinin apoptozu

İmmunparalizi

# Postsepsis kognitif bozukluklar

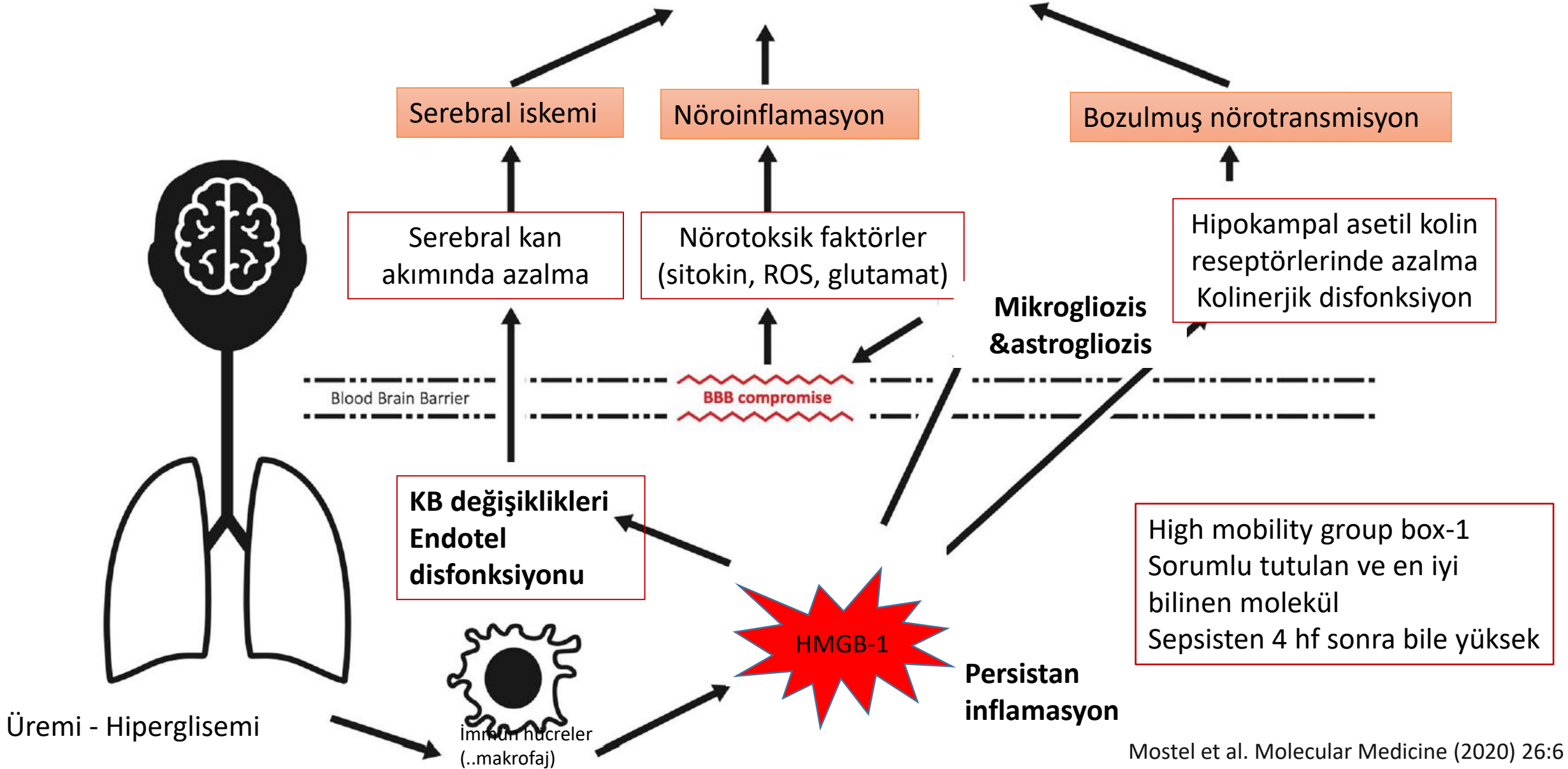
---



Hafıza  
Öğrenme  
Konsantrasyon  
Düşünce-aksiyon  
problemleri

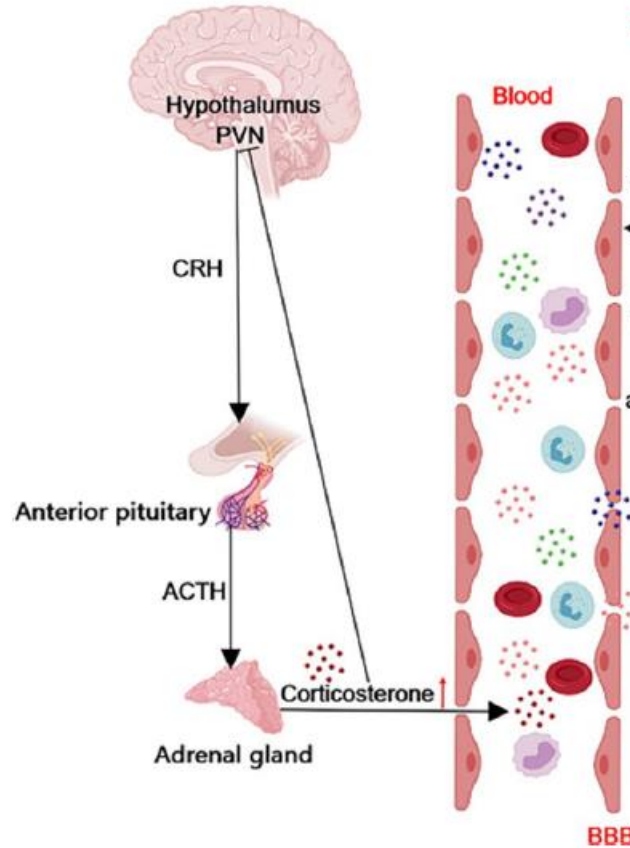


# Nörokognitif bozukluk



# Postsepsis nöropsikiyatrik bozukluklar

Mikroglia ve astrositlerde değişiklikler...



## Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın bozulması

Bu aks nöroendokrin sistemin bel kemiğidir

**Anksiyete – Depresyon**

# Postsepsis nöropsikiyatrik bozukluklar

---

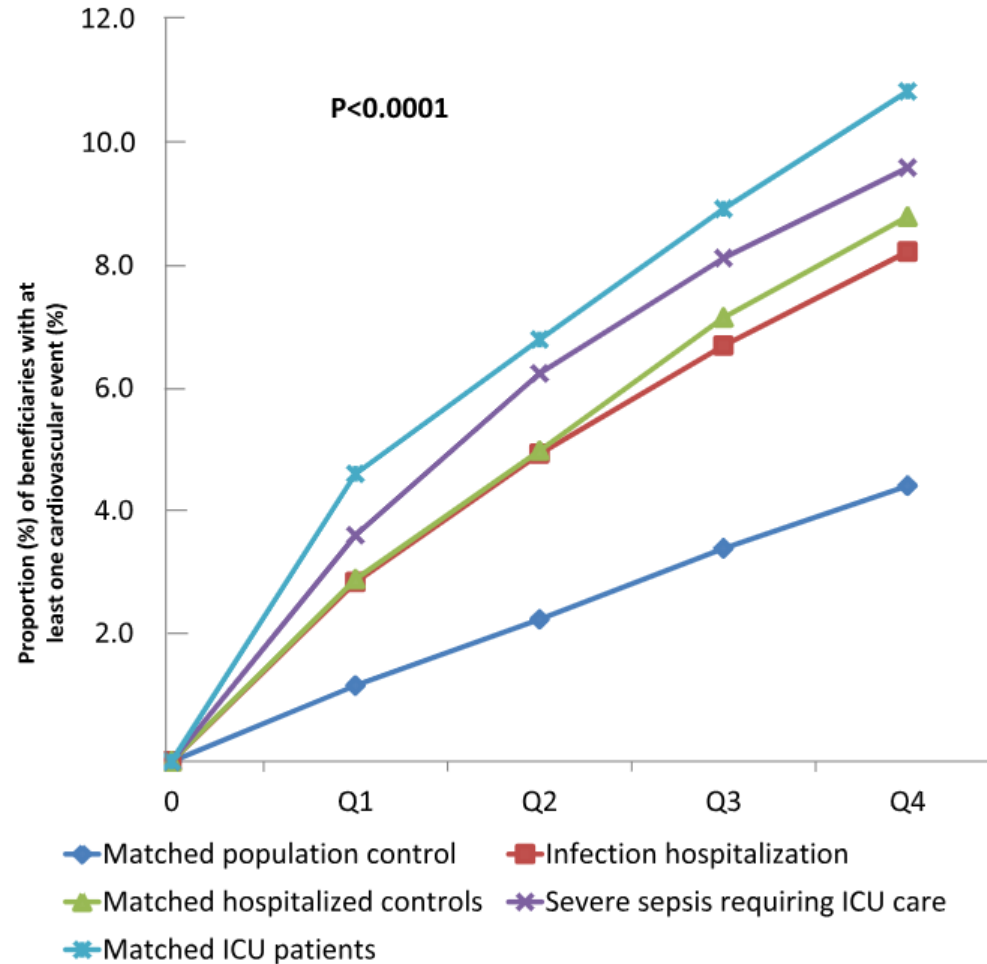


Emosyonel durum;

- Anksiyete; 2-3. ayda %32
- Depresyon; 2-3 ayda %29
- **Post tramvatic stres bozukluğu**; 6. ayda %44
- YBÜ yatışı...

# Postsepsis kardiyovasküler etkiler

Kardiyovasküler  
olay



# Postsepsis kardiyovasküler etkiler

Merdji et al. *Annals of Intensive Care* (2021) 11:166  
<https://doi.org/10.1186/s13613-021-00937-y>


 Annals of Intensive Care

REVIEW

Open Access

## Long-term cardiovascular complications following sepsis: is senescence the missing link?

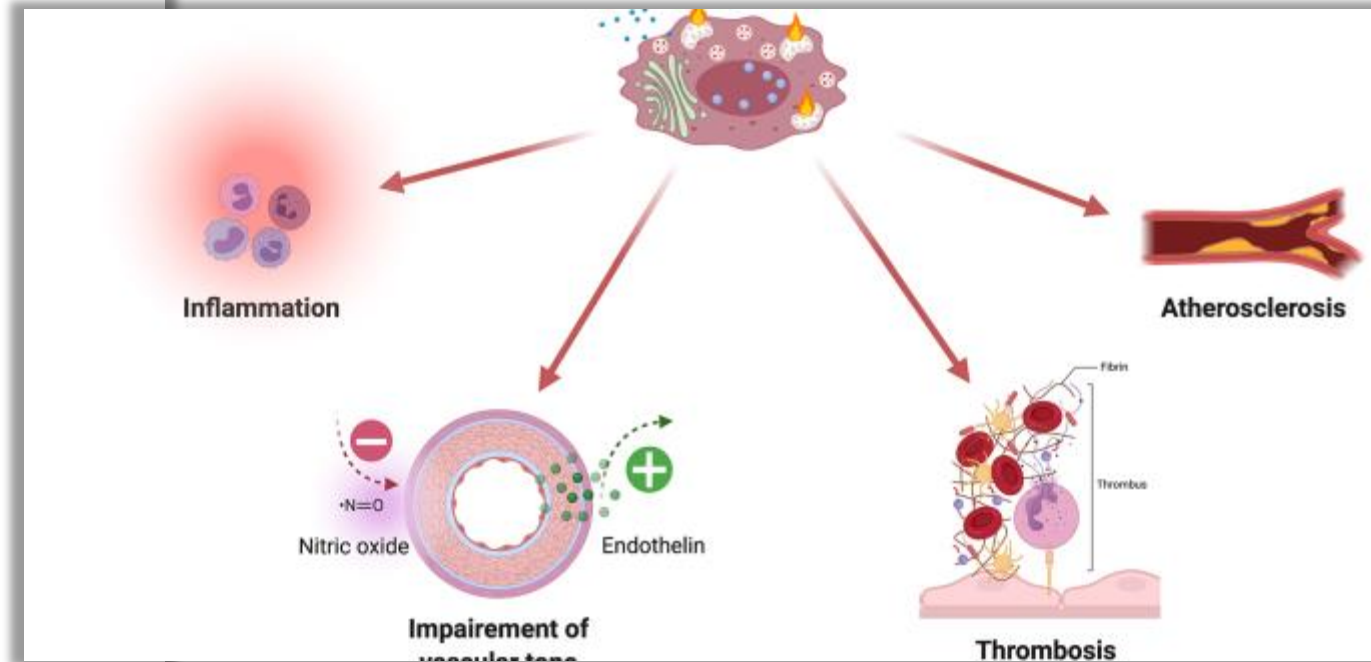
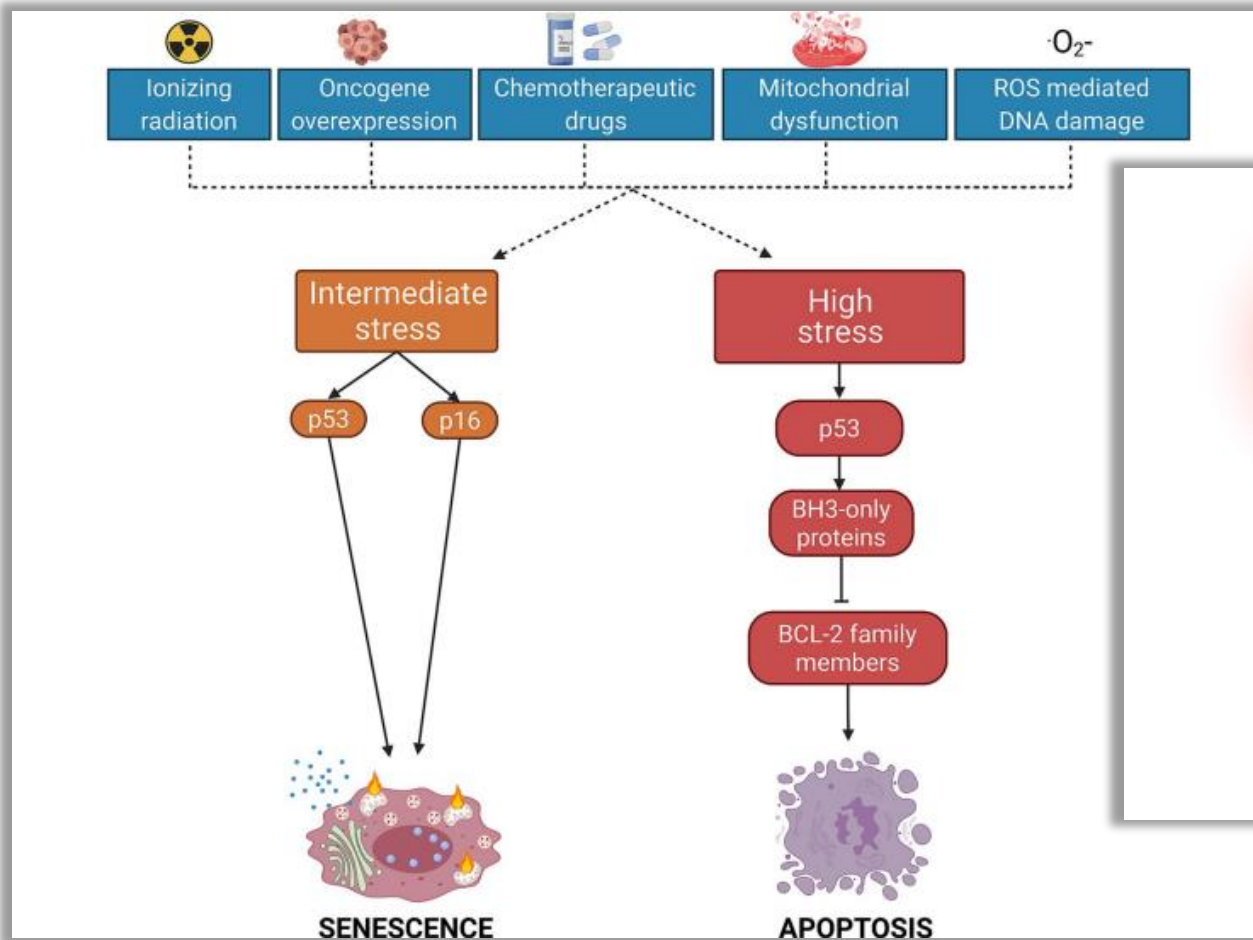


Hamid Merdji<sup>1,2</sup>, Valérie Schini-Kerth<sup>1,3</sup>, Ferhat Meziani<sup>1,2\*</sup>  and Florence Toti<sup>1,3</sup>

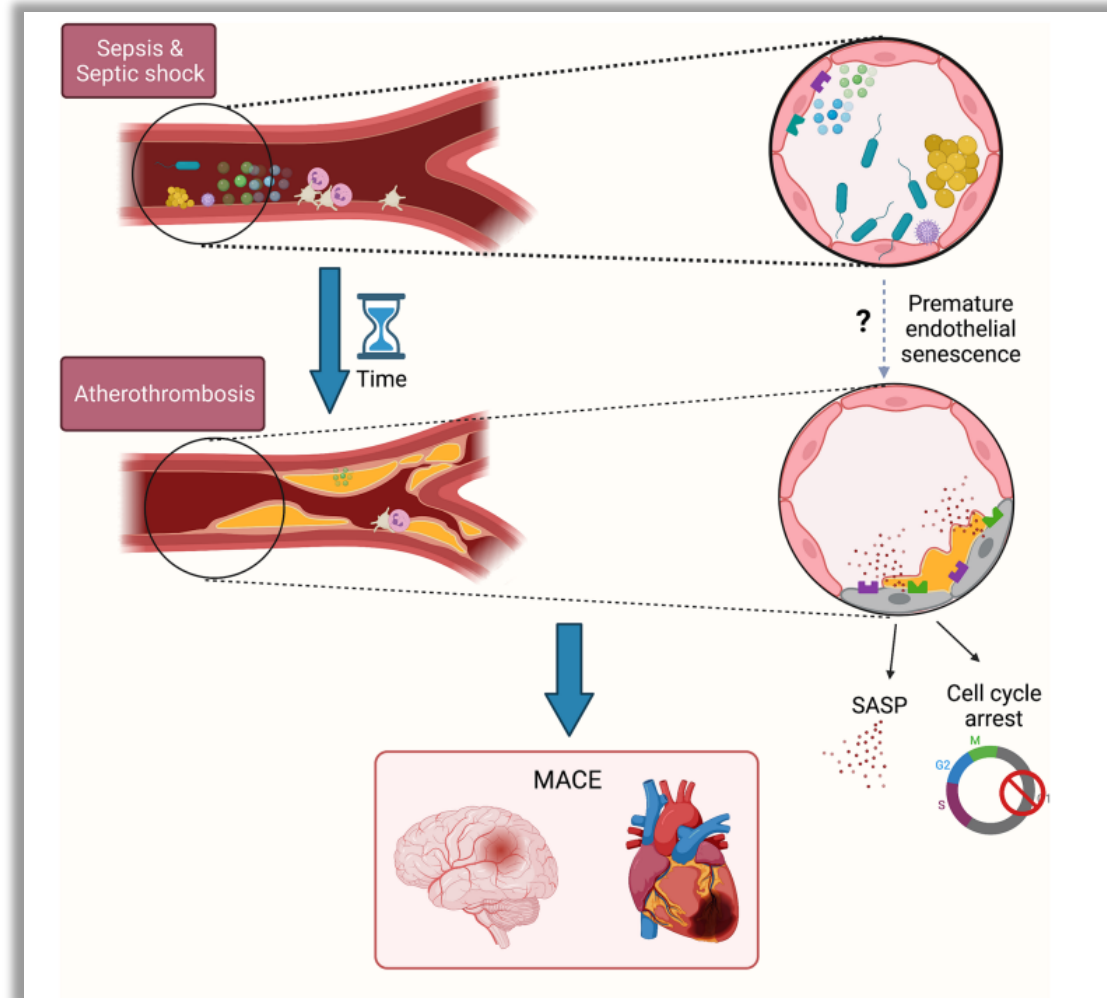
**Hücresel yaşlanma**



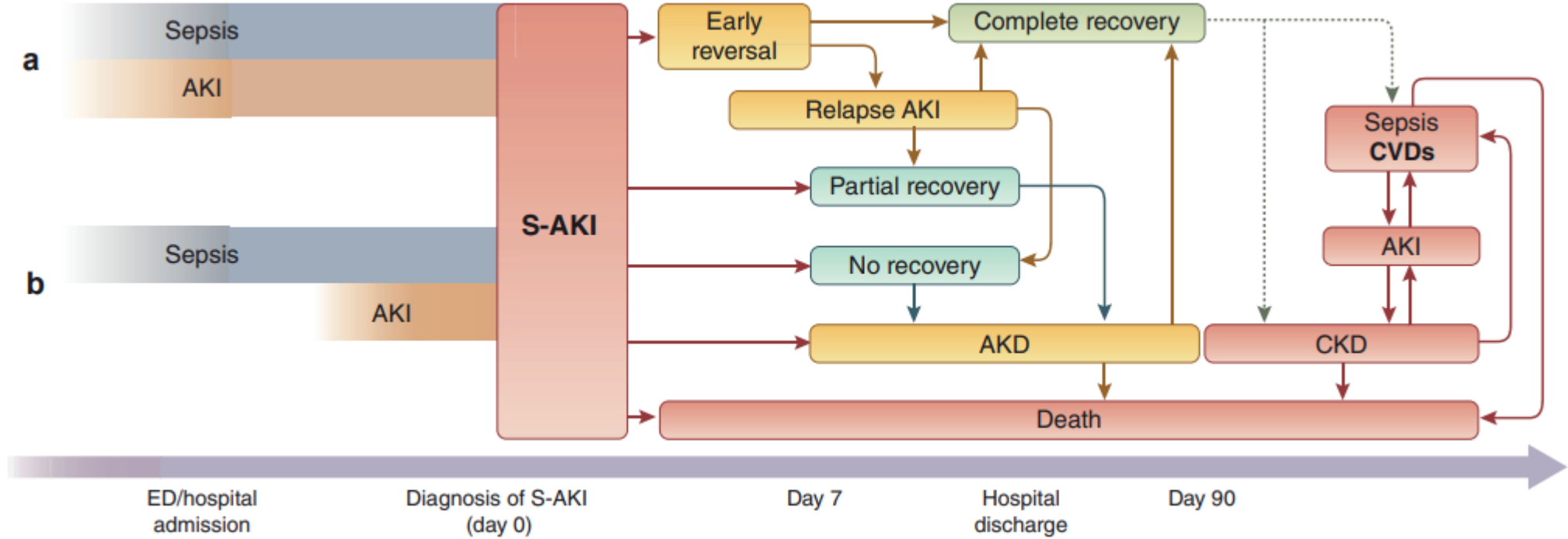
# Kardiyovasküler etkiler \_ Hücresel yaşlanma



# Kardiyovasküler etkiler \_ Hücresel yaşlanma



# Renal disfonksiyon



Özellikle sepsiste böbrek hasarı olan hastalar,  
Nefrotoksik ve/veya renal doz ayarı gereken ilaçlar açısından yakın izleme  
devam edilmeli

# Postsepsis vs Post COVID-19

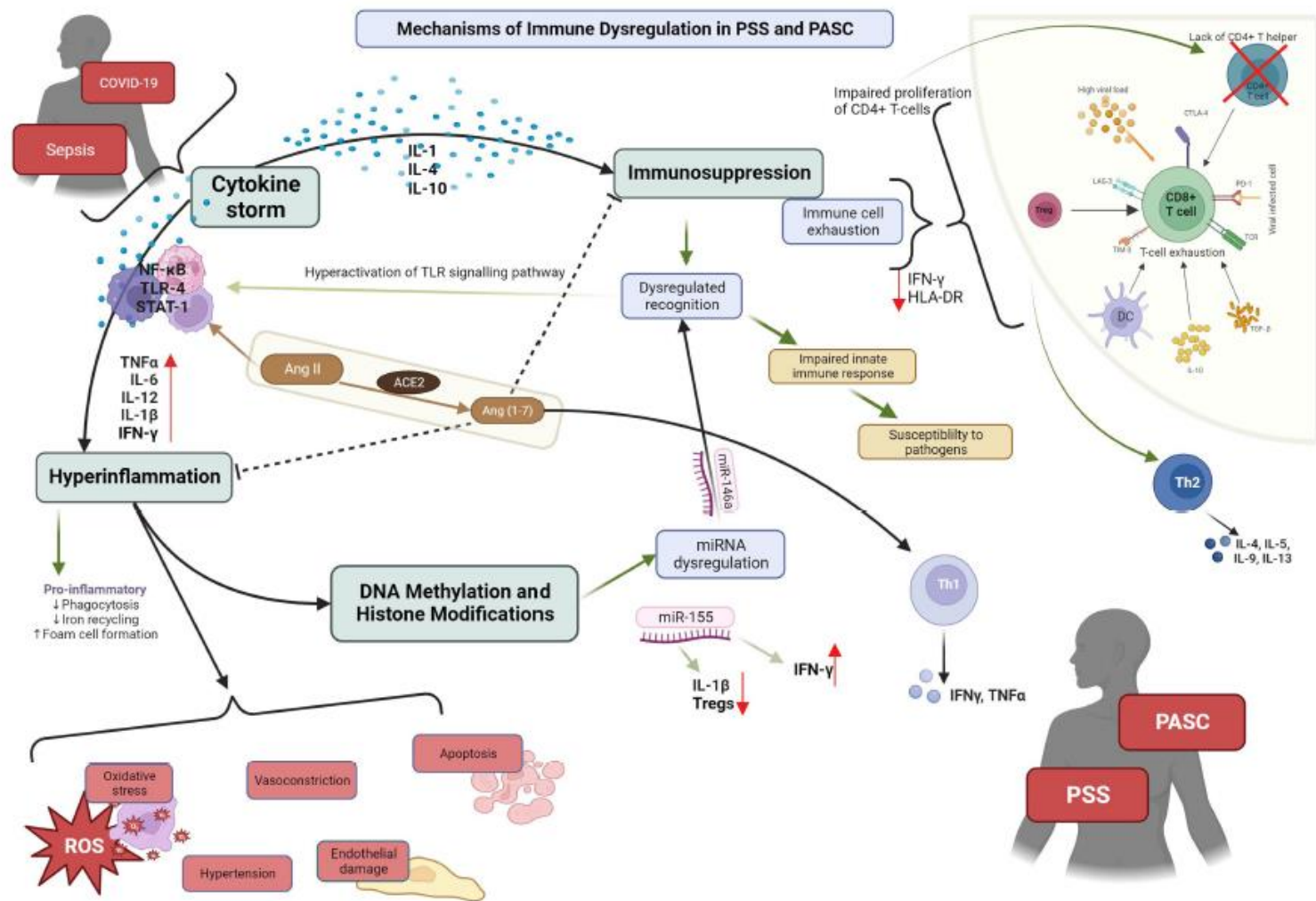
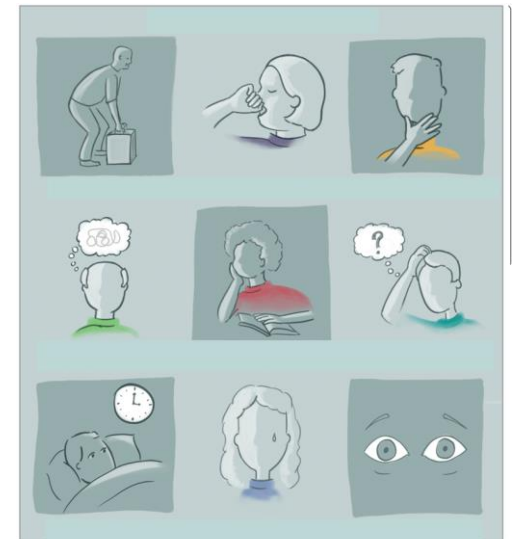
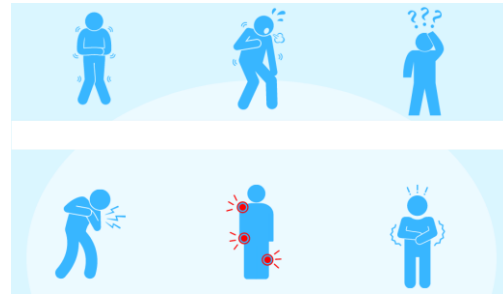


FIGURE 4

# Özetle...



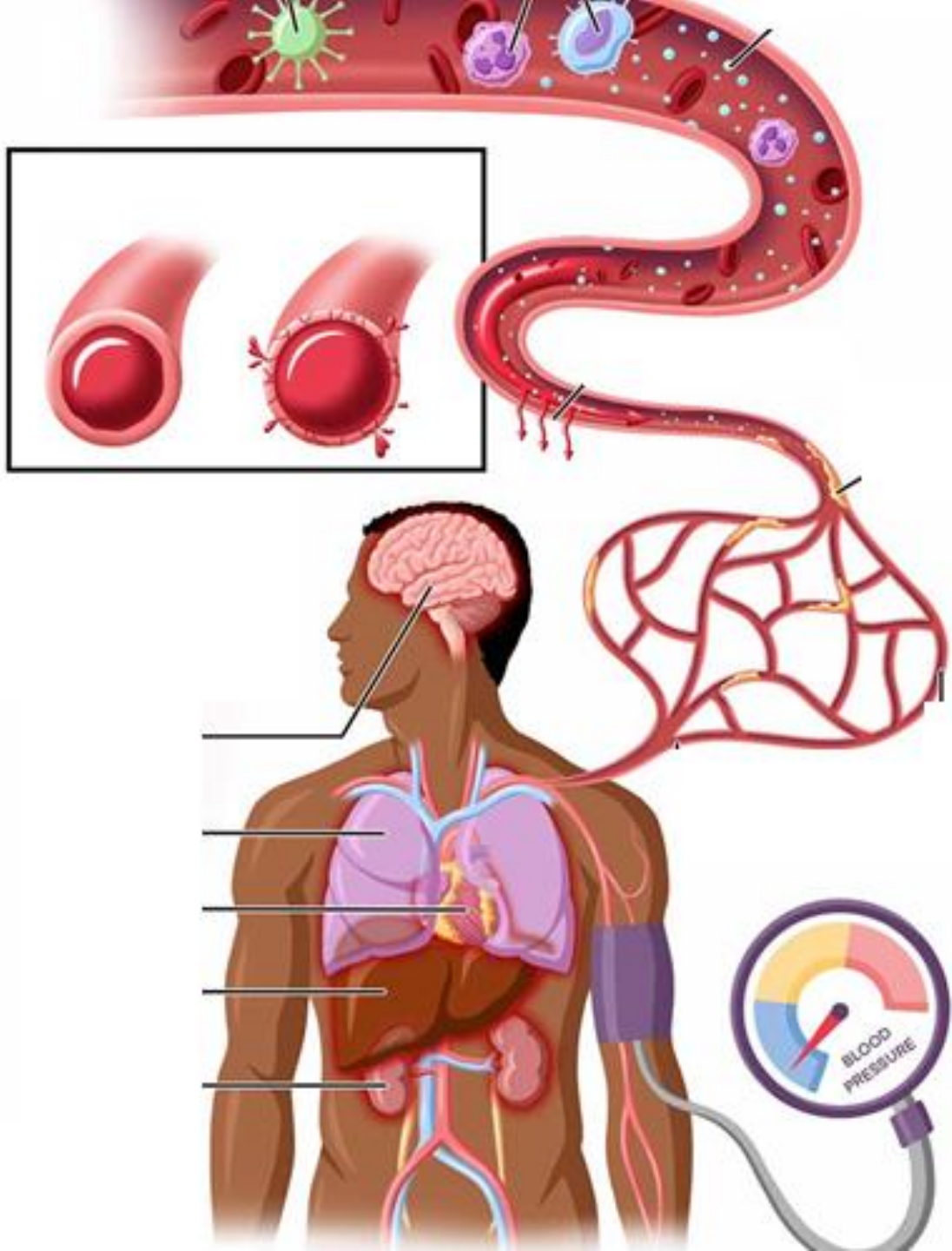


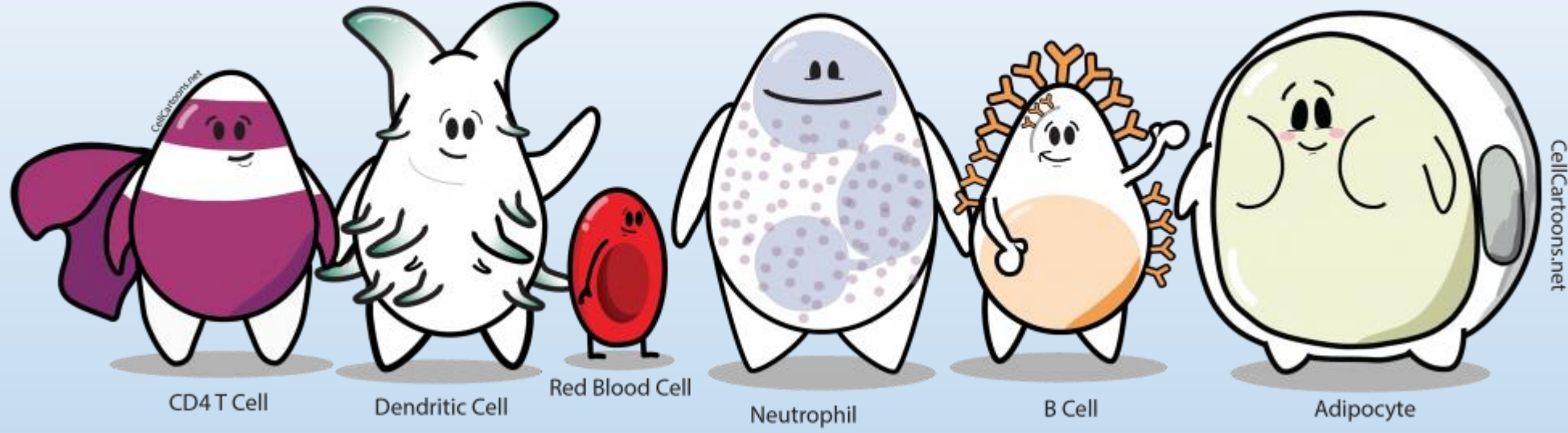
# Sepsis ve Postsepsis Patofizyolojisi

## Özetle...

Patojene karşı başlatılan cevabın kontrolden çıkması

- Hiperinflamasyon
- Koagülasyon bozukluğu
- Endotel disfonksiyonu
- Vazodilatasyon
- Organ hasarı
- İyileşme?
- İmmunparalizi
- Persistan inflamasyon
- Hipotalamus - hipofiz – adrenal aksın düzensizliği
- Hücresel yaşlanma





Teşekkürler...