Sepsis Güncellemesi

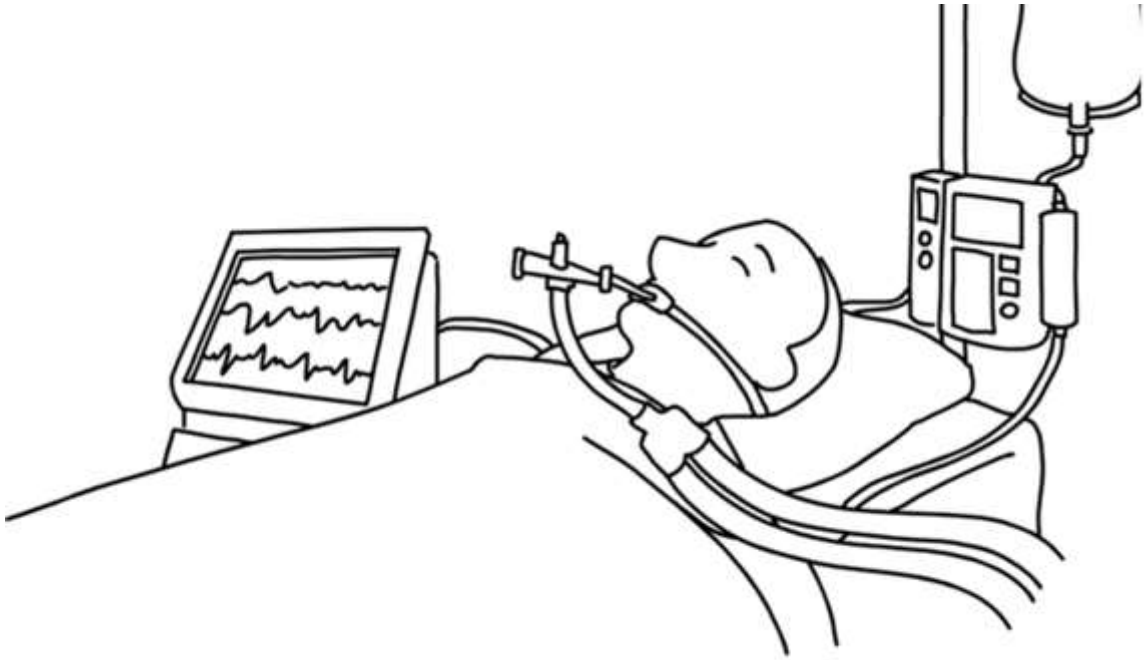
Sepsisin Klinik Seyri ve Endotipler

Dilek Yıldız Sevgi

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sunum Planı

- Tanımlar
- Klinik
- Patogenez
- Endotip nedir
- Sepsis endotipleri



Sepsis

Klinik sendrom

Fizyolojik, biyolojik, biyokimyasal anormallikler

İnfeksiyona inflamatuar yanıt

"Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis«
https://www.uptodate.com/

Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.

Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations.

Fleischmann C[1,2], Scherag A[3], Adhikari NK[4], Hartog CS[1,2], Tsaganos T[5], Schlattmann P[6], Angus DC[7], Reinhart K[1,2]; International Forum of Acute Care Trialists.

Author information

Abstract

RATIONALE: Reducing the global burden of sepsis, a recognized global health challenge, requires com
mortality on a global scale.

OBJECTIVES: To estimate the worldwide incidence and mortality of sepsis and identify knowledge gaps
observational studies.

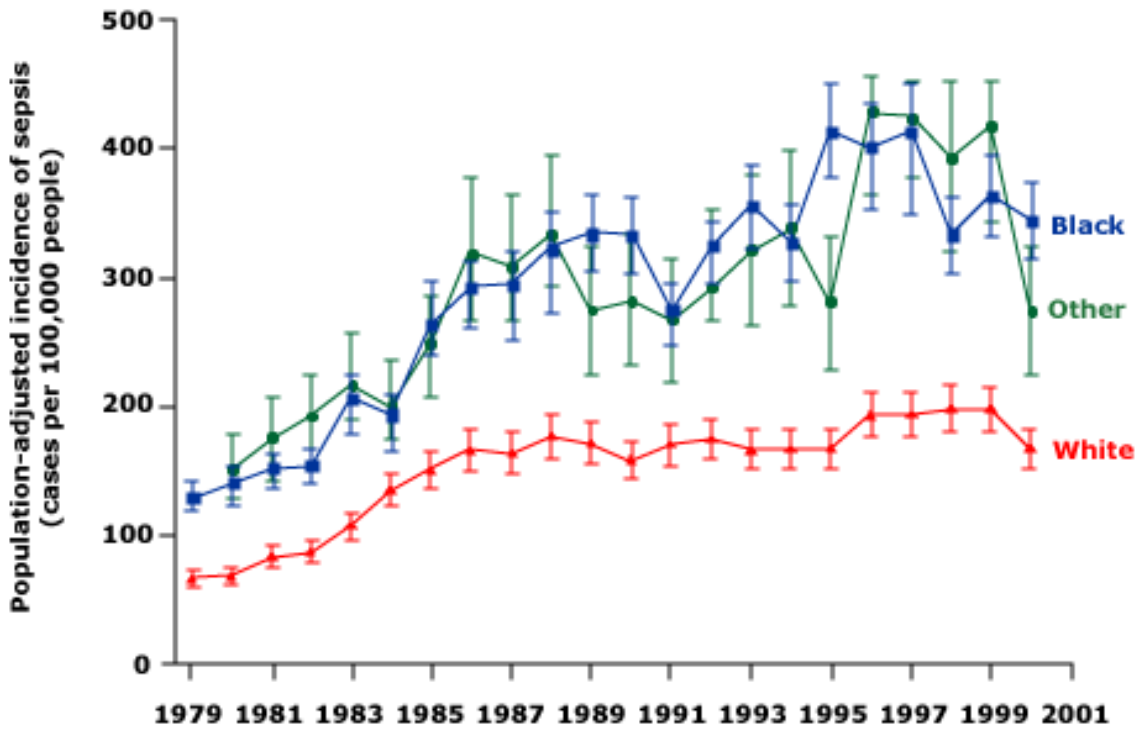
METHODS: We systematically searched 15 international citation databases for population-level estimat
fatality in adult populations using consensus criteria and published in the last 36 years.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: The search yielded 1,553 reports from 1979 to 2015, of which
studies from seven high-income countries provided data for metaanalysis. For these countries, the popu
confidence interval [CI], 215-386; τ = 0.55) for hospital-treated sepsis cases and 148 (95% CI, 98-226;
sepsis cases per 100,000 person-years. Restricted to the last decade, the incidence rate was 437 (95% CI, 334-571; τ = 0.38) for sepsis and 270 (95% CI, 176-412; τ = 0.60) for severe sepsis cases per 100,000 person-years. Hospital mortality was 17% for sepsis and 26% for severe sepsis during this period. There were no population-level sepsis incidence estimates from lower-income countries, which limits the prediction of global cases and deaths. However, a tentative extrapolation from high-income country data suggests global estimates of 31.5 million sepsis and 19.4 million severe sepsis cases, with potentially 5.3 million deaths annually.

CONCLUSIONS: Population-level epidemiologic data for sepsis are scarce and nonexistent for low- and middle-income countries. Our analyses underline the urgent need to implement global strategies to measure sepsis morbidity and mortality, particularly in low- and middle-income countries.

Yüksek gelirli 7 ülke
27 çalışma
1979-2015 yılları arasında
Sepsis insidansı: 288/100.000
Son 10 yılda: 437/100.000
Mortalite:%17
Düşük gelirli ülke?

Population-adjusted incidence of sepsis, according to race, 1979 - 2000



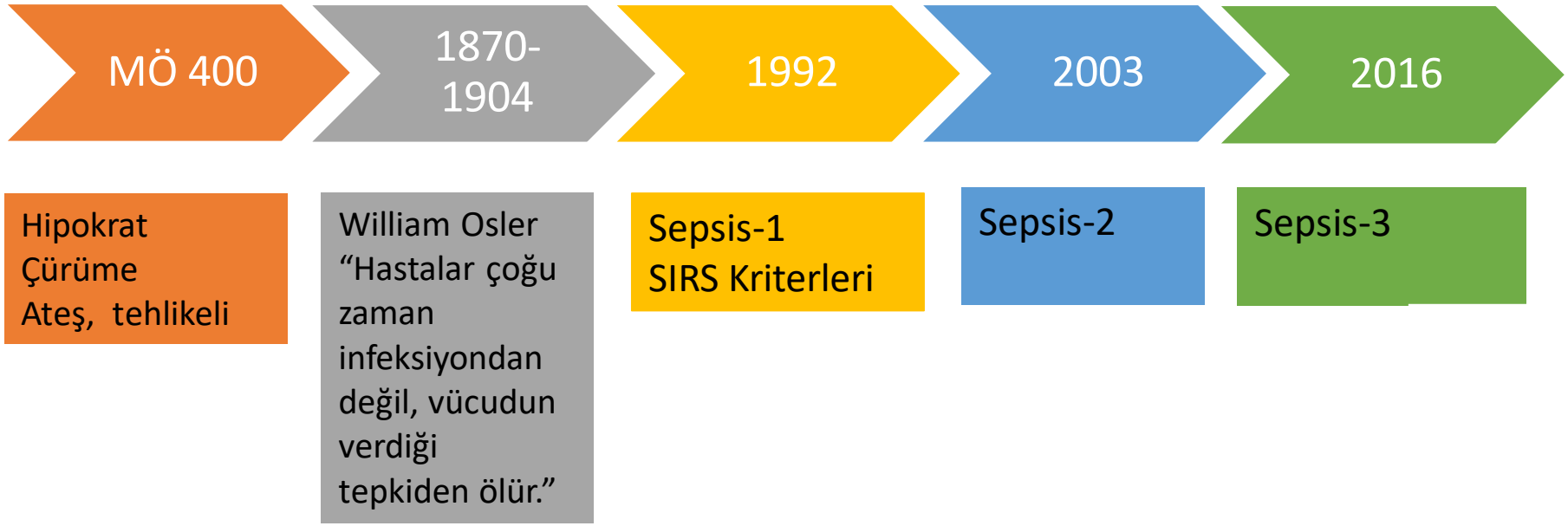
Points represent the annual incidence rate, and I bars the standard error.

Data from: Martin, GS, Mannino, DM, Eaton, S, Moss, M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl Med 2003; 348:1546.

Graphic 64115 Version 1.0

Sepsis insidansı etnik ve sosyoekonomik gruplara göre değişebilir

Sepsis Tanımları



van der Poll, Tom et al.
Immunity, Volume 54, Issue 11, 2450 - 2464

Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (SIRS)

Aşağıdaki durumlardan iki veya daha fazlasının bulunması

1. Vücut ısısı >38°C veya <36°C olması

2. Kalp atım hızının 90/dk olması

3. Solunum hızının 20/dk veya PaCO2<32mmHg olması

4. Lökosit sayısının >12.000/mm³ veya <4.000/mm³ olması veya periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunması

van der Poll, Tom et al.
Immunity, Volume 54, Issue 11, 2450 - 2464

Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.

[No authors listed]

Abst
OBJ
DATA
SETT
PART
RESU
appli
of se
could be
finitions
atient
could be categorized. Definitions for severe sepsis, septic shock, hypotension, and multiple organ dysfunction syndrome were also offered. The use of severity scoring methods were recommended when dealing with septic patients as an adjunctive tool to assess mortality. Appropriate methods and applications for the use and testing of new therapies were recommended.

CONCLUSION: The use of these terms and techniques should assist clinicians and researchers who deal with sepsis and its sequelae.

Ağır sepsis, SIRS kavramları
Kafa karıştırıcı
Sepsis - Ağır sepsis ?
Farklı kriterler, farklı sonuçlar…

JAMA. 2016 Feb 23;315(8):76

Assessment of C… Definitions for Sepsis and Septi…

Seymour CW[1], Liu VX[2], Iw… [9], Deutschman CS[10], Escobar GJ[3], Angus DC[1].

Author information

Erratum in
Incorrect Data. [JAMA. 2…

Abstract

IMPORTANCE: The Thir… sfunction due to a dysregulated host respo…

OBJECTIVE: To evaluat… epsis.

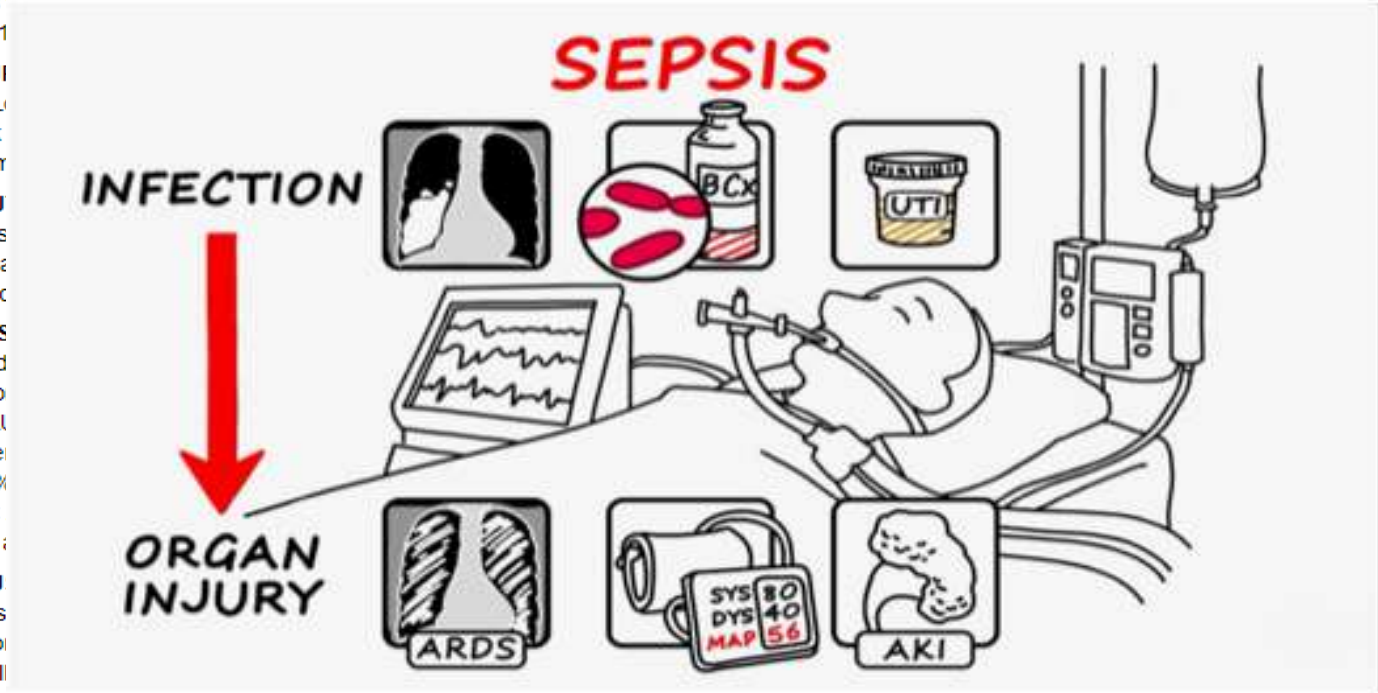
DESIGN, SETTINGS, AN… …0, to December 31, 2012, at 12 hospitals in … criteria. Confirmatory analyses … from January 1…

EXPOSUI… …RS) criteria, L… sample, the quick … otension [≤100 mm…

MAIN OU… …tion for outcomes… mmon in sepsis tha… e risk of death and…

RESULTS… … 6347 (4%) died… ve validity fo… 68) vs SOFA (AU… non-ICU encounte… ROC = 0.81; 95%… CI, 0.75-0.77; P <… hospital mortality …

CONCLU… …f SOFA was not s… clinical criteria fo… OFA was statistical…



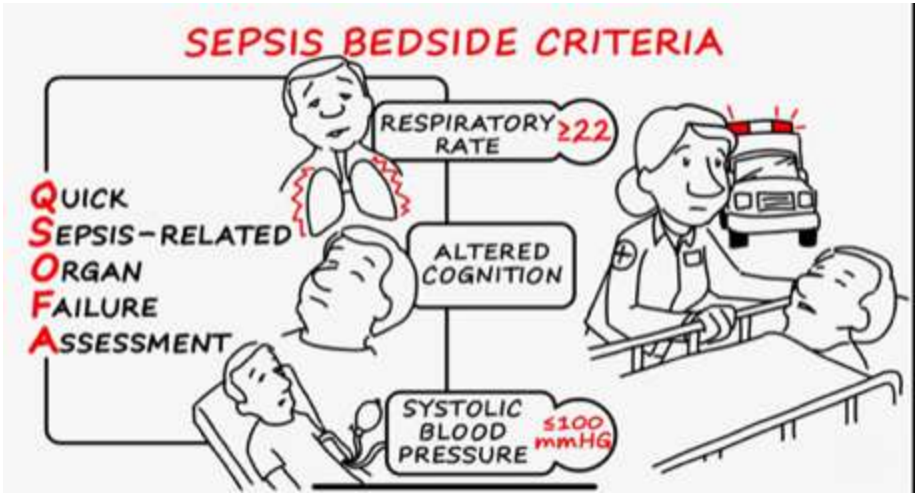
Sepsis Klinik Tanım

Organ işlev bozukluğu:

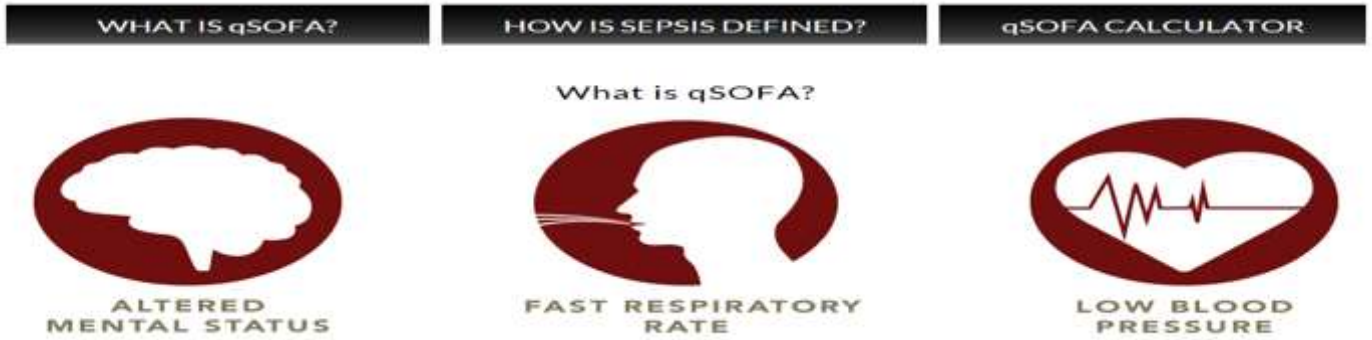
- Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score (SOFA)
- qSOFA skorda ≥2 puan artışı
- Logistic Organ Dysfunction System (LODS)
- National Early Warning Score (NEWS) ve güncellenmiş NEWS2

İnfeksiyon

- Belirtiler ve bulgular ile klinik şüphe
- Radyoloji ve mikrobiyoloji
- Tedavi yanıtı



Erken sepsis tanısı için
Yoğun Bakım Ünitesi Dışı : qSOFA Skor≥2



Glaskow Koma Skoru < 15	≥22/dk	Sistolik kan basıncı ≤ 100mmHg

http://www.qsofa.org/

SOFA SKORLAMA SİSTEMİ

Solunum - Kısmi arteriyel oksijen basıncı (**P**aO 2) / solunan oksijen fraksiyonu (**F**iO 2) oranı (P/F)

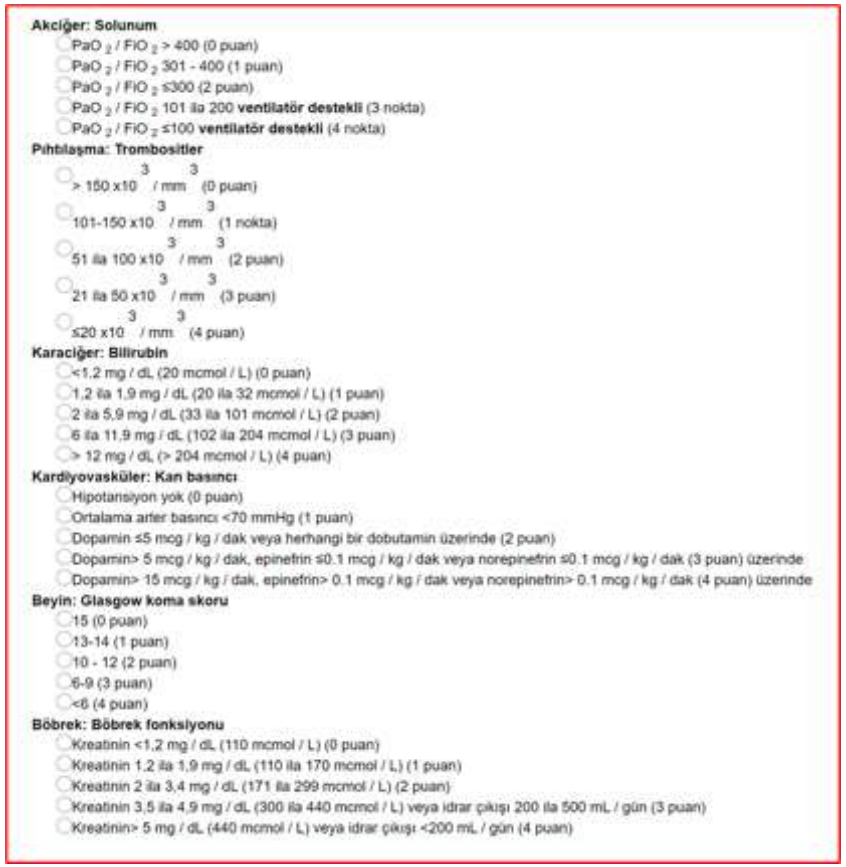
Hematoloji - Trombosit sayısı

Karaciğer - Serum bilirubin

Böbrek - Serum kreatinin (veya idrar çıkışı)

Beyin - Glasgow koma skoru

Kardiyovasküler - Hipotansiyon ve vazopresör ihtiyacı



Akciğer: Solunum
- PaO_2 / FiO_2 > 400 (0 puan)
- PaO_2 / FiO_2 301 - 400 (1 puan)
- PaO_2 / FiO_2 ≤300 (2 puan)
- PaO_2 / FiO_2 101 ila 200 **ventilatör destekli** (3 nokta)
- PaO_2 / FiO_2 ≤100 **ventilatör destekli** (4 nokta)

Pıhtılaşma: Trombositler
- > 150 x10^3 / mm^3 (0 puan)
- 101-150 x10^3 / mm^3 (1 nokta)
- 51 ila 100 x10^3 / mm^3 (2 puan)
- 21 ila 50 x10^3 / mm^3 (3 puan)
- ≤20 x10^3 / mm^3 (4 puan)

Karaciğer: Bilirubin
- <1,2 mg / dL (20 mcmol / L) (0 puan)
- 1,2 ila 1,9 mg / dL (20 ila 32 mcmol / L) (1 puan)
- 2 ila 5,9 mg / dL (33 ila 101 mcmol / L) (2 puan)
- 6 ila 11,9 mg / dL (102 ila 204 mcmol / L) (3 puan)
- > 12 mg / dL (> 204 mcmol / L) (4 puan)

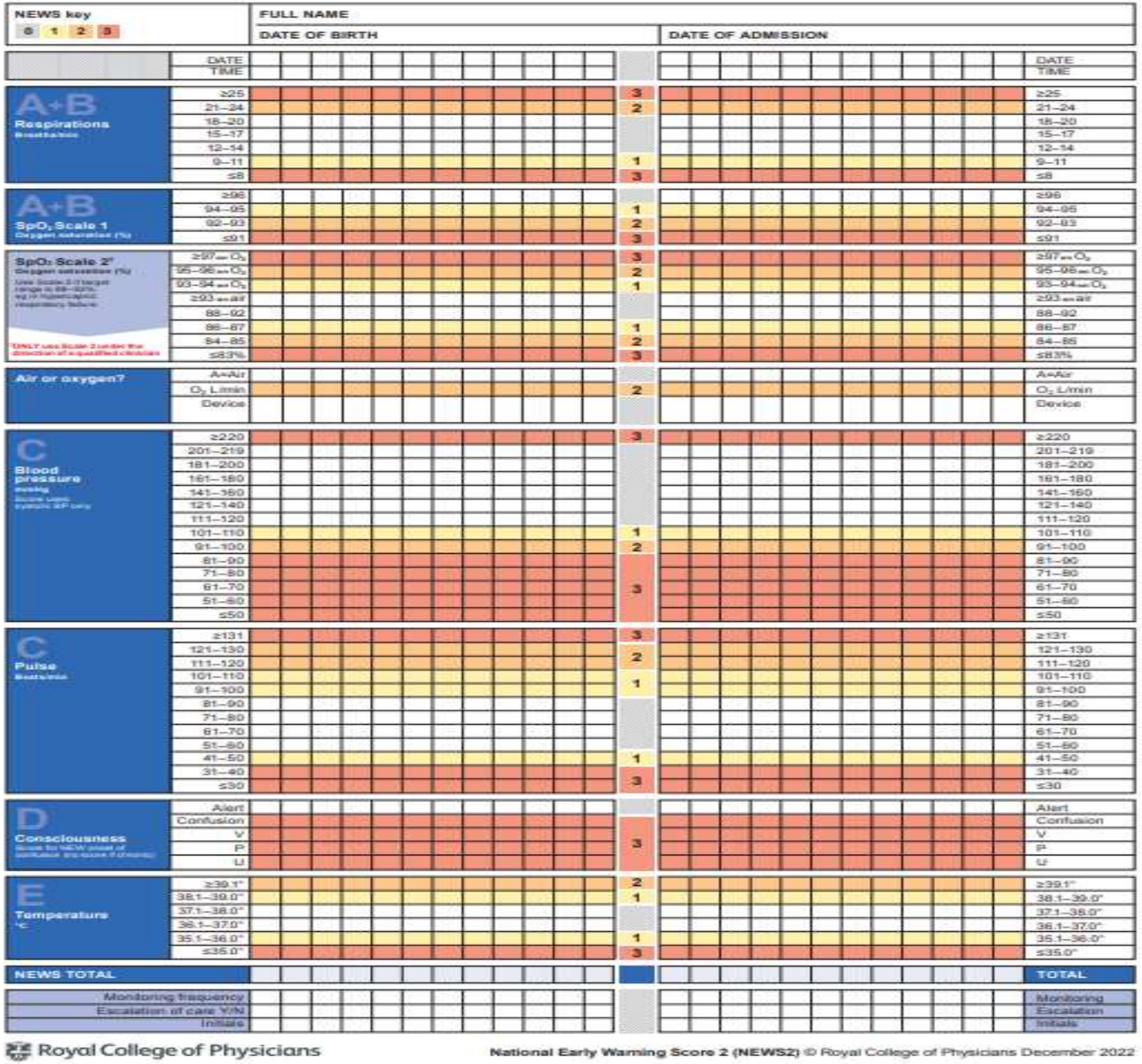
Kardiyovasküler: Kan basıncı
- Hipotansiyon yok (0 puan)
- Ortalama arter basıncı <70 mmHg (1 puan)
- Dopamin ≤5 mcg / kg / dak veya herhangi bir dobutamin üzerinde (2 puan)
- Dopamin> 5 mcg / kg / dak, epinefrin ≤0.1 mcg / kg / dak veya norepinefrin ≤0.1 mcg / kg / dak (3 puan) üzerinde
- Dopamin> 15 mcg / kg / dak, epinefrin> 0.1 mcg / kg / dak veya norepinefrin> 0.1 mcg / kg / dak (4 puan) üzerinde

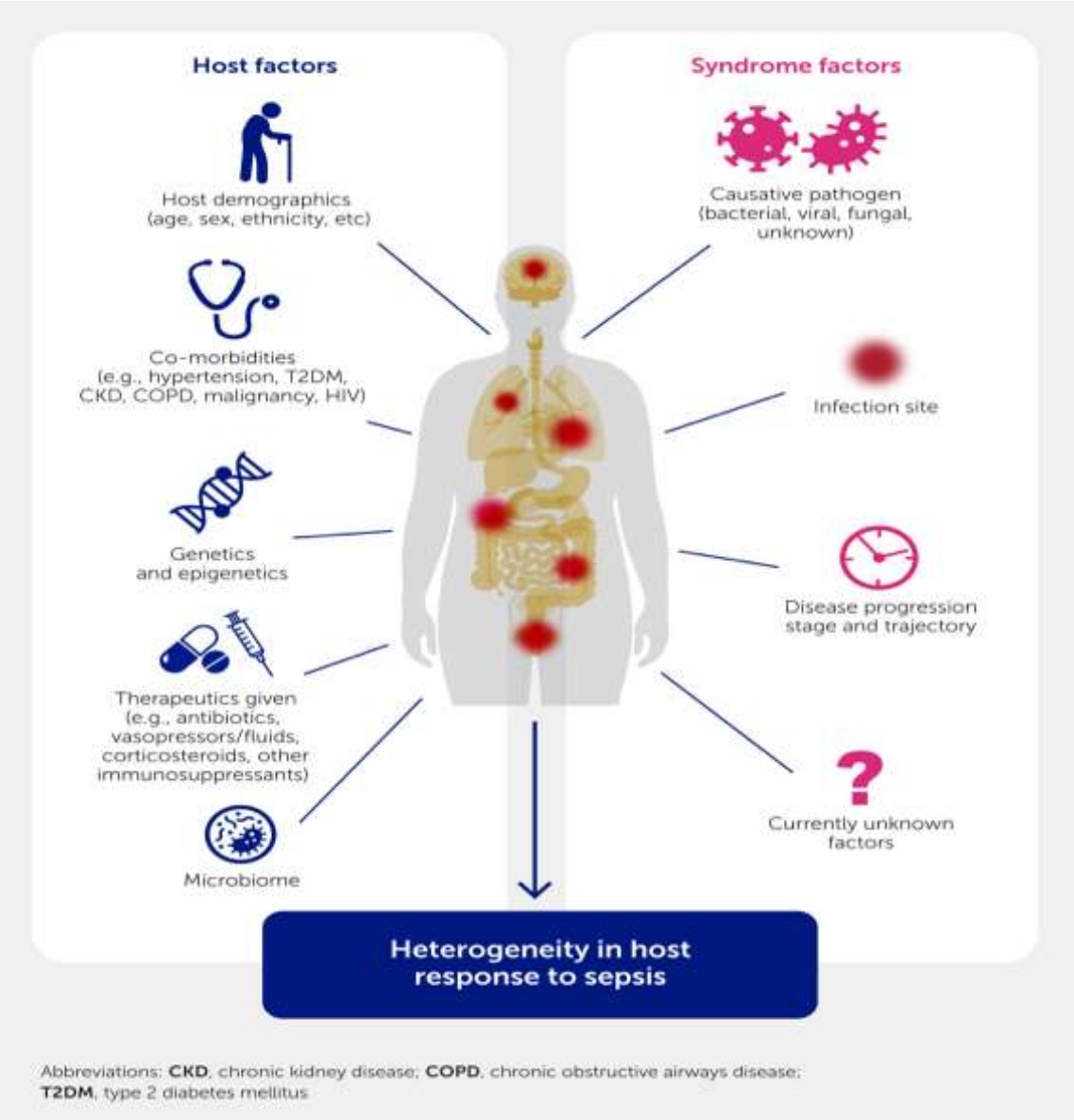
Beyin: Glasgow koma skoru
- 15 (0 puan)
- 13-14 (1 puan)
- 10 - 12 (2 puan)
- 6-9 (3 puan)
- <6 (4 puan)

Böbrek: Böbrek fonksiyonu
- Kreatinin <1,2 mg / dL (110 mcmol / L) (0 puan)
- Kreatinin 1,2 ila 1,9 mg / dL (110 ila 170 mcmol / L) (1 puan)
- Kreatinin 2 ila 3,4 mg / dL (171 ila 299 mcmol / L) (2 puan)
- Kreatinin 3,5 ila 4,9 mg / dL (300 ila 440 mcmol / L) veya idrar çıkışı 200 ila 500 mL / gün (3 puan)
- Kreatinin> 5 mg / dL (440 mcmol / L) veya idrar çıkışı <200 mL / gün (4 puan)

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8)

NEWS2


NEWS key
0 1 2 3
FULL NAME
DATE OF BIRTH
DATE OF ADMISSION
DATE
TIME
A+B
Respirations
≥25
21–24
18–20
15–17
12–14
9–11
≤8
A+B
SpO2 Scale 1
Oxygen saturation (%)
≥96
94–95
92–93
≤91
SpO2 Scale 2*
Oxygen saturation (%)
Use Scale 2 if target range is 88–92%, eg in hypercapnic respiratory failure
ONLY use Scale 2 under the direction of a qualified clinician
≥97% on O2
95–96% on O2
93–94% on O2
≥93% on air
88–92
86–87
84–85
≤83%
Air or oxygen?
A=Air
O2 L/min
Device
C
Blood pressure
mmHg
Acute uses systolic BP only
≥220
201–219
181–200
161–180
141–160
121–140
111–120
101–110
91–100
81–90
71–80
61–70
51–60
≤50
C
Pulse
Beats/min
≥131
121–130
111–120
101–110
91–100
81–90
71–80
61–70
51–60
41–50
31–40
≤30
D
Consciousness
Score for NEW onset of confusion (or score if chronic)
Alert
Confusion
V
P
U
E
Temperature
°C
≥39.1°
38.1–39.0°
37.1–38.0°
36.1–37.0°
35.1–36.0°
≤35.0°
NEWS TOTAL
TOTAL
Monitoring frequency
Escalation of care Y/N
Initials
Monitoring
Escalation
Initials
Royal College of Physicians
National Early Warning Score 2 (NEWS2) © Royal College of Physicians December 2022



Klinik Yanıt Farklılığı

- Hem konağa ait faktörler hem de sendromun kendisine ilişkin etkenler belirler
- **Konağa ait faktörler:**
- Demografik özellikler, eşlik eden hastalıklar, genetik ve epigenetik yapı, uygulanan tedaviler ve mikrobiyal flora
- **Sendrom faktörleri:**
- İnfeksiyon etkeni (bakteriyel, viral, fungal), İnfeksiyonun yeri, hastalık progresyonu ve tanımlanmamış mekanizmalar

Hancock REW, An A, dos Santos CC and Lee AHY. Deciphering sepsis: transforming diagnosis and treatment through systems immunology. Front Sci (2025) 2:1469417

Belirti ve semptomlar nelerdir?

Sepsisli bir hasta aşağıdaki belirti veya semptomlardan birine veya birkaçına sahip olabilir:

Yüksek kalp atış hızı veya düşük tansiyon

Ateş, titreme veya çok soğuk hissetme

Karışıklık veya yönelim bozukluğu

Nefes darlığı

Aşırı ağrı veya rahatsızlık

Nemli veya terli cilt

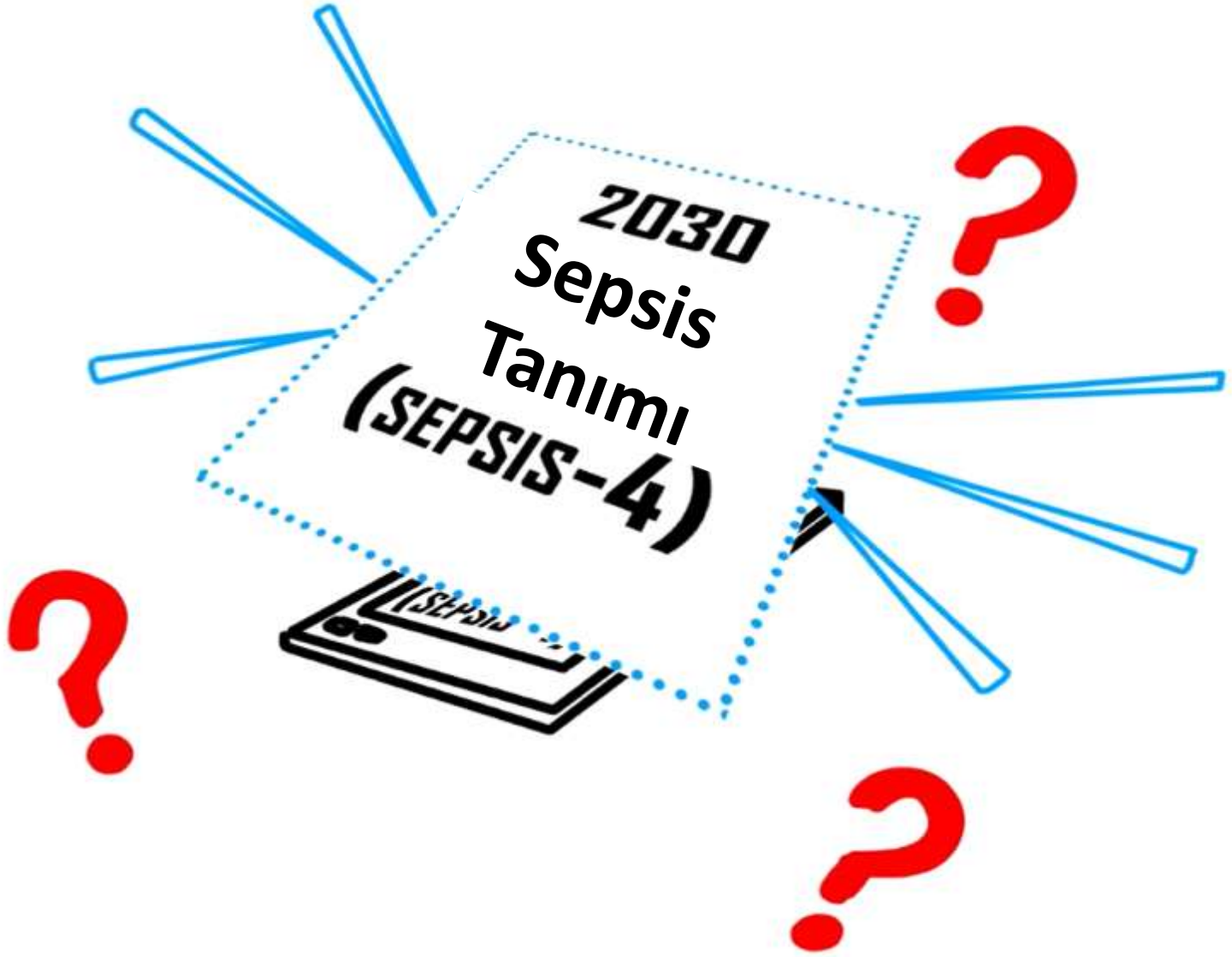
Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis«
https://www.uptodate.com/

Laboratuvar

WBC: >12.000/mm³ <4.000/mm³ > %10 çomak	Hiperglisemi: Glukoz > 140 mg/dl	CRP: Yüksek	Prokalsitonin: Yüksek
Arteryel hipoksi	Oligüri: Akut, 2 saatlik yeterli sıvıya rağmen <0,5ml/kg/sa	Kreatinin: >0,5 mg/dl	Koagülasyon bozukluğu: INR>1,5 aPTT>60sn
Trombosit sayısı: <100.000	Hiperbilirubinemi: Total bilirubin >4mg/dl	Adrenal yetmezlik: Hiponatremi, hiperkalemi	Hiperlaktatemi: >2 mmol/L kötü prognoz, >4 mmol/L septik şok ile uyumlu

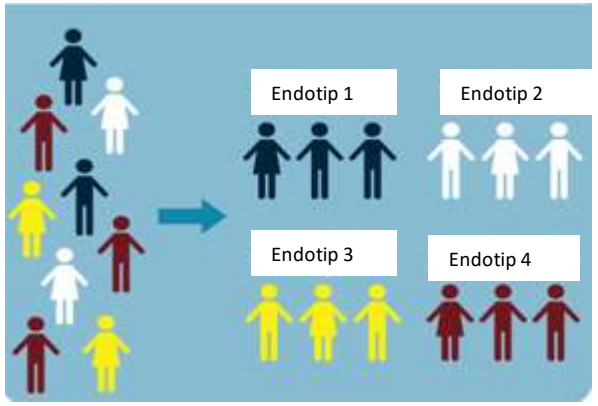
Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis
https://www.uptodate.com/

https://www.sepsis.org/


2030
Sepsis
Tanımı
(SEPSIS-4)
SEPSIS

Sepsis Tanımları

MÖ 400	1870-1904	1992	2003	2016	2030 ?
Hipokrat Çürüme Ateş tehlikeli	William Osler “Hastalar çoğu zaman infeksiyondan değil, vücudun verdiği tepkiden ölür.”	Sepsis-1 SIRS Kriterleri	Sepsis-2	Sepsis-3	Sepsis Yeni tanım



van der Poll, Tom et al.
Immunity, Volume 54, Issue 11, 2450 - 2464

Patogenez

İnfeksiyona normal konak yanıtı

Bakteriyel invazyonu kontrol eder

Yaralı doku onarımını başlatır

→

SEPSİS

İnfeksiyona verilen cevap genelleşir

Yaralanma ya da infeksiyon alanından uzakta normal dokuları içerir

Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis«

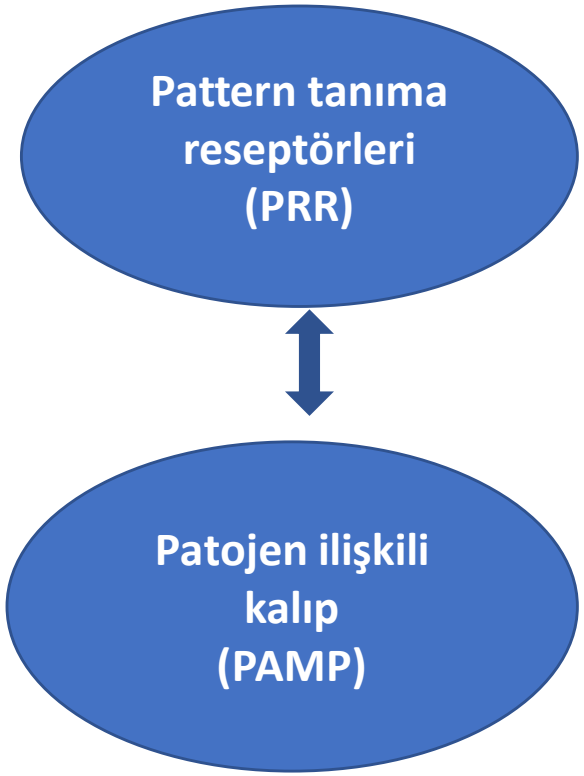
https://www.uptodate.com/

İnfeksiyona Normal Cevap

- İnfeksiyona konak cevabı doğal immun hücreler

  (özellikle makrofajlar)

- Mikrobiyal bileşenleri tanıdığında ve bağlandığında başlar



PRR

1. **Toll-like receptorler (TLRs)**
2. Nucleotide-oligomerization domain (NOD) lösin zengin tekrarlayan protein
3. Retinoic-acid-inducible gene I (RIG-I)-like helicases

Gram pozitif peptidoglikan: TLR2

Gram negatif bakteriler: TLR4

veya lipopolisakkarid bağlayan protein (CD14)

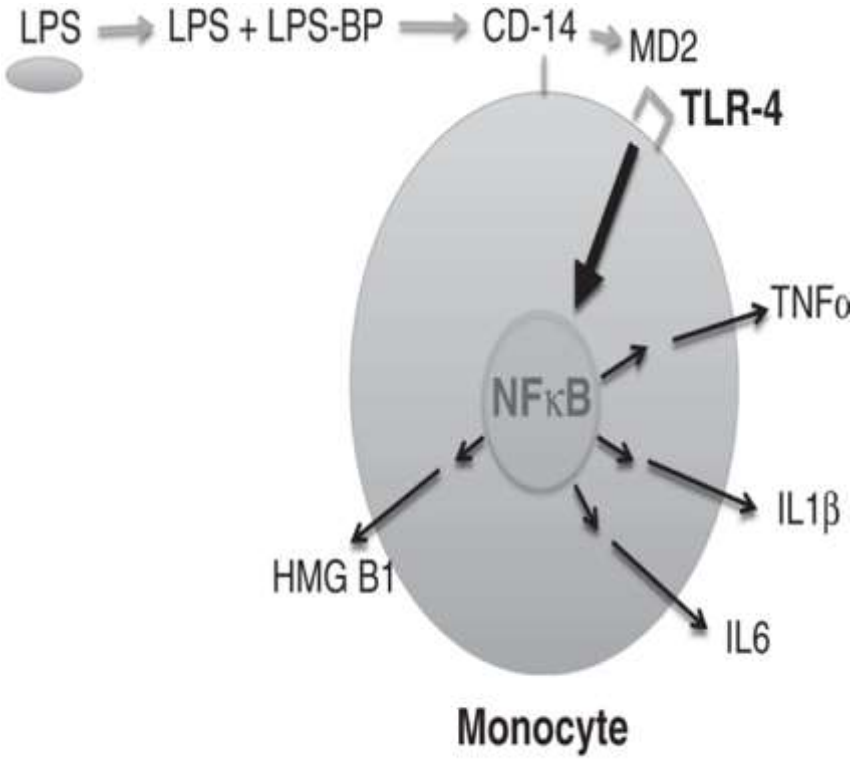
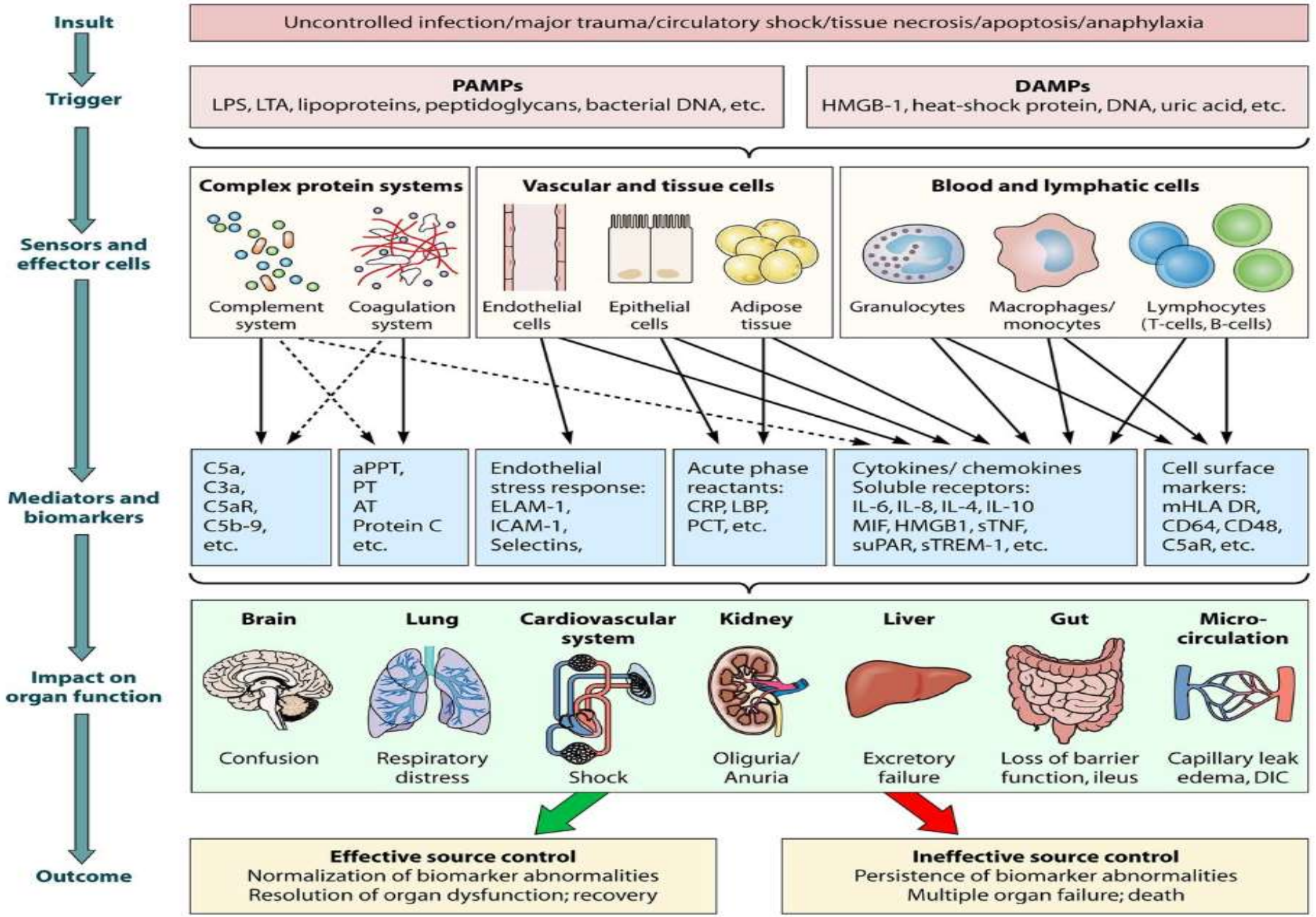
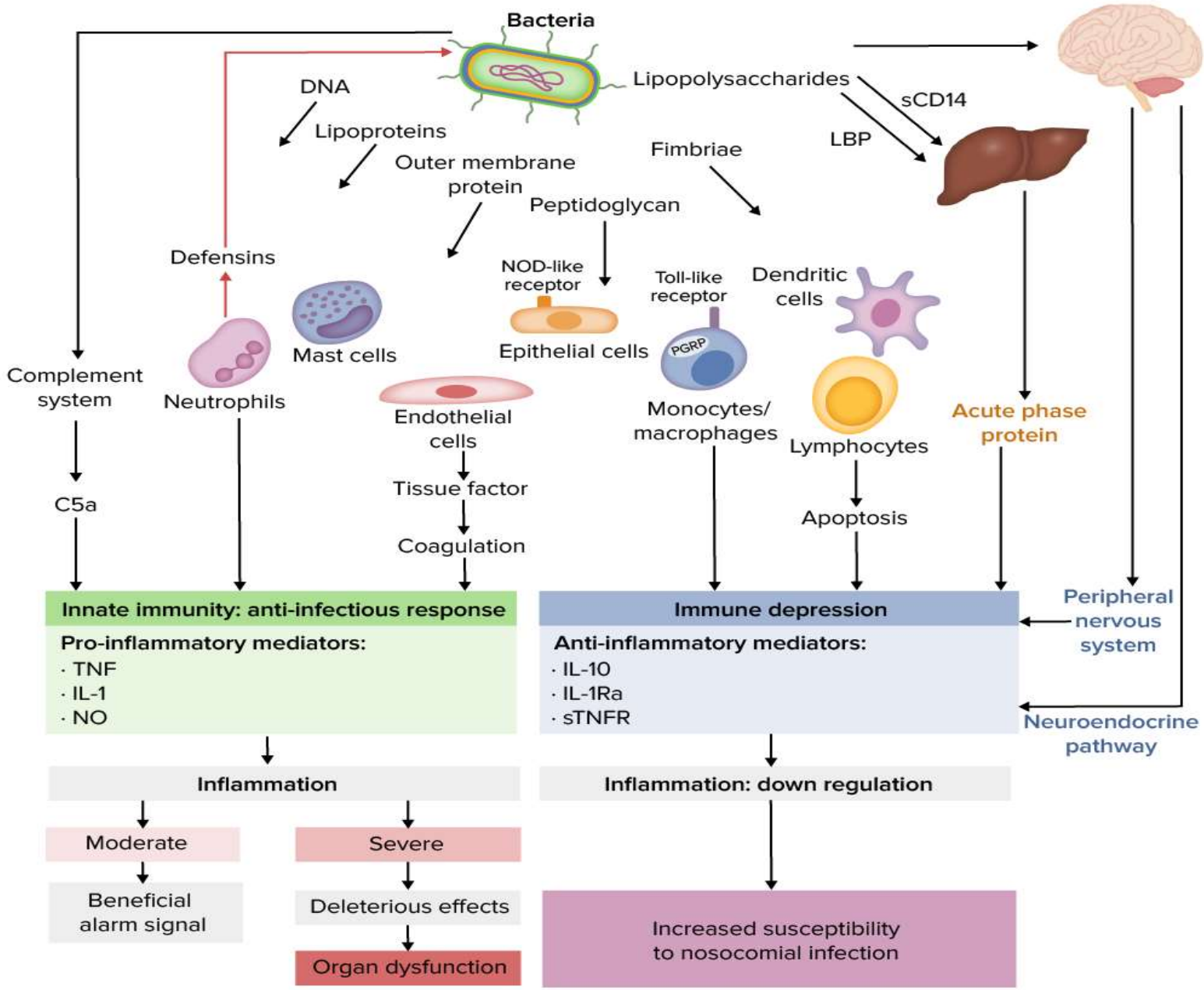


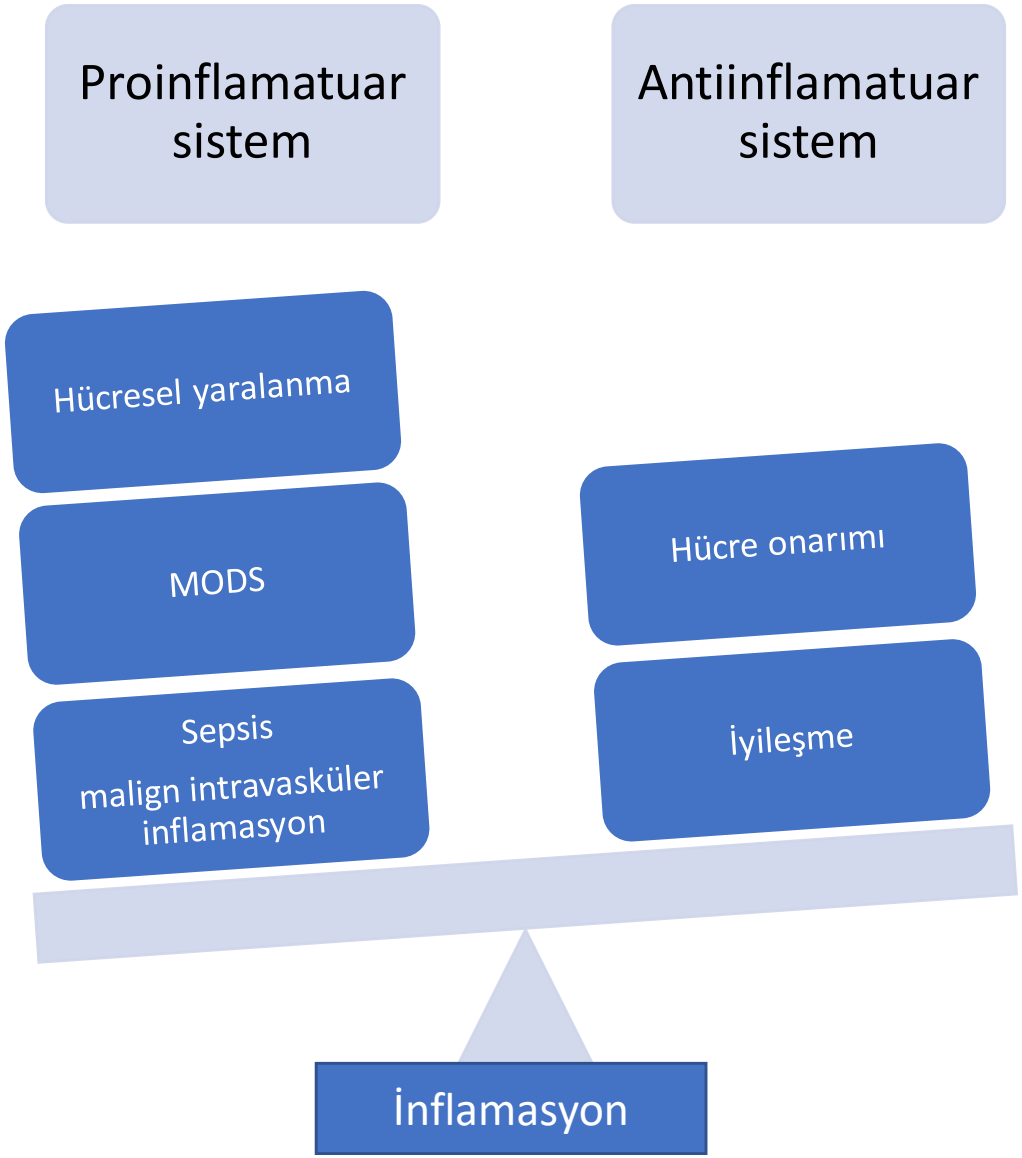
Figure 2.2. Monocyte.



Konrad Reinhart et al. Clin. Microbiol. Rev. 2012;25:609-634



Pathophysiology of septic shock
sTNFR: soluble tumor necrosis factor receptor, LBP: Lipopolysaccharide binding protein
Image by Lecturio.



"Pathophysiology of sepsis«
https://www.uptodate.com/

Endotip Nedir

- Endotip: Moleküler temelli, hastalığın patofizyolojik alt tipidir
- Sepsis, tek tip hastalık değildir
- Farklı immün yanıt paternleri gösteren alt grupları var
- ‘‘Gelişmiş sistem biyolojisi’’ve “makine öğrenmesi” yöntemleri ile benzer genetik ve immünolojik profillere göre sınıflandırma sağlanabilir

(Rao et al., 2024)

Endotip Pratikte Yararlı mı?

- Çoğunlukla sendromları yönetiyoruz: ARDS, septik şok gibi
- Aslında bir dereceye kadar ele alıyoruz:

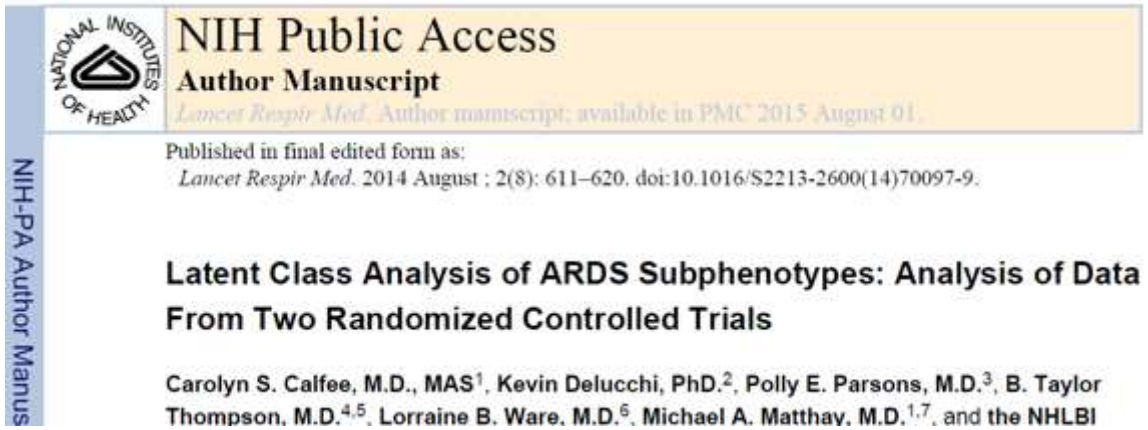
  Kardiyojenik ve hipovolemik şok

  Gram negatif ve gram pozitif sepsis

- Daha iyisini yapmaya başlayabiliriz

ARDS'nin endotiplerini belirlemek için latent sınıf modellemesi

- Randomize kontrollü çalışmalardan gelen biyolojik ve klinik verileri kullanarak yapılmış
- İki kohortta da geçerli, iki subfenotip
- Endotip 2: İnflamasyon derecesi ve vazopressör ihtiyacı yüksek, düşük serum bikarbonatı
- Endotip 2'de daha yüksek mortalite ve organ yetmezliği , sepsis prevalansı
- PEEP'e farklı yanıt



Published in final edited form as:
Lancet Respir Med. 2014 August ; 2(8): 611–620. doi:10.1016/S2213-2600(14)70097-9.

Latent Class Analysis of ARDS Subphenotypes: Analysis of Data From Two Randomized Controlled Trials

Carolyn S. Calfee, M.D., MAS[1], Kevin Delucchi, PhD.[2], Polly E. Parsons, M.D.[3], B. Taylor Thompson, M.D.[4,5], Lorraine B. Ware, M.D.[6], Michael A. Matthay, M.D.[1,7], and the NHLBI

Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study

Emma E Davenport, Katie L Burnham*, Jayachandran Radhakrishnan*, Peter Humburg, Paula Hutton, Tara C Mills, Anna Rautanen, Anthony C Gordon, Christopher Garrard, Adrian V S Hill, Charles J Hinds, Julian C Knight

Summary

Background Effective targeted therapy for sepsis requires an understanding of the heterogeneity in the individual host response to infection. We investigated this heterogeneity by defining interindividual variation in the transcriptome of patients

Lancet Respir Med 2016; 4: 259–71

Published Online

Septik şok endotiplerini belirlemek için transkriptomik analiz

- 'Genomic Advances in Sepsis' (GAinS) çalışmasının bir parçası
- İngiltere, 29 farklı Yoğun Bakım Ünitesi
- 2006-2014 yılları arası
- Toplum kökenli pnömoni ve sepsis tanılı hastalar dahil edilmmiş
- İki kohort: 270 hasta keşif kohortu, 114 hasta doğrulama kohortu
- Beyaz küre, RNA izolasyonu

Sepsis yanıt imzaları SRS1 ve SRS2
SRS1 bağışıklık baskılanmasıyla karakterize, daha yüksek ölüm oranı

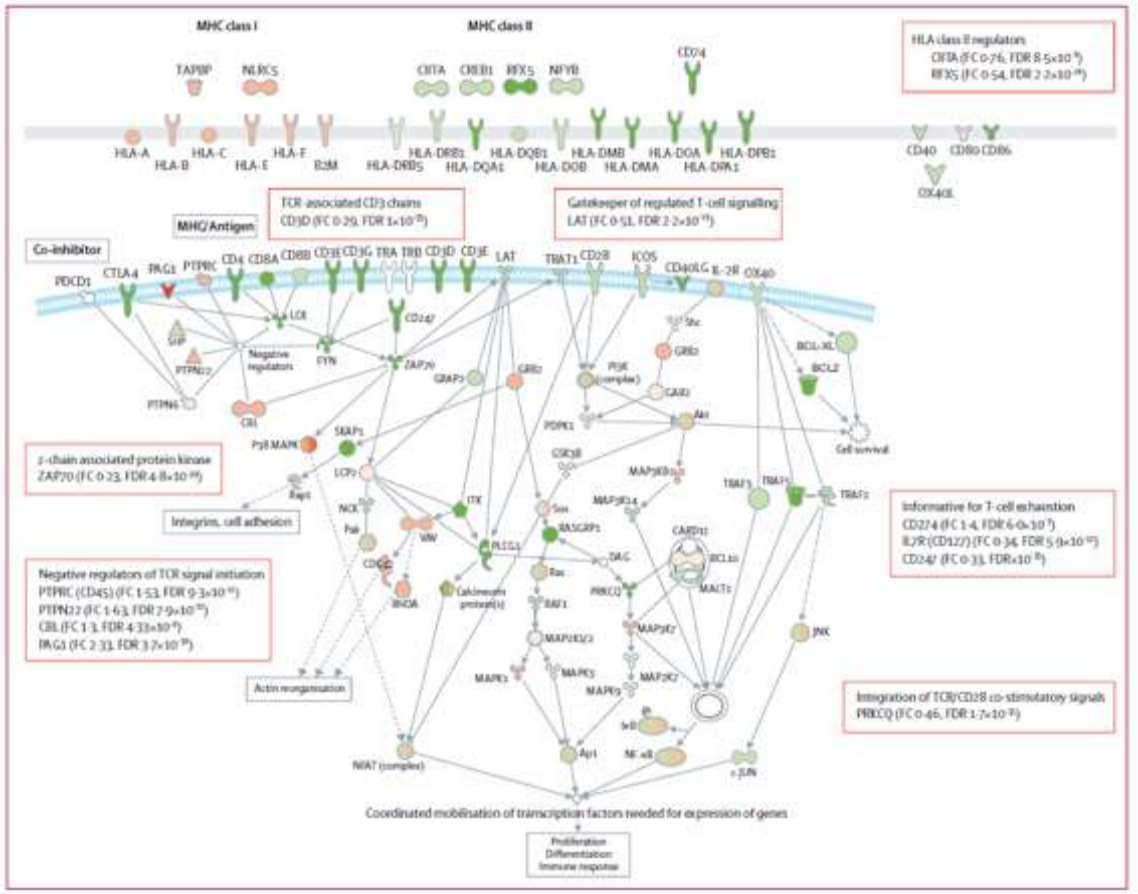
	Discovery cohort			Validation cohort		
	SRS group 1 (n=108)	SRS group 2 (n=157)	p value	SRS group 1 (n=37)	SRS group 2 (n=69)	p value
Age (years)	60·2 (15·3)	62·9 (16·6)	0·18	67·8 (15·0)	69·8 (14·1)	0·52
Male sex	60 (56%)	85 (54%)	0·92*	25 (68%)	54 (78%)	0·33*
APACHE II score	19 (6·9)	18 (6·3)	0·24	25·1 (9·3)	21·3 (7·9)	0·04
SOFA score	7·9 (4·0)	5·4 (3·2)	$2·1\times10^{-7}$	8·6 (4·9)	6·7 (3·6)	0·033
Arterial pressure (lowest, mm Hg)	63·5 (10·5)	70·1 (13·6)	$1·8\times10^{-5}$	63·1 (13·2)	68·6 (10·7)	0·03
Mechanical ventilation	82 (76%)	109 (69%)	0·31*	30 (81%)	52 (75%)	0·67*
Vasopressors/inotropes			0·001*			0·07*
No dose	50 (46%)	108 (69%)		18 (49%)	42 (61%)	
Low dose	1 (1%)	0		0	1 (<1%)	
Medium dose	17 (16%)	10 (6%)		2 (5%)	10 (14%)	
High dose	40 (37%)	39 (25%)		17 (46%)	16 (23%)	
Bicarbonate (mmol/L)	23 (15·9)	27·6 (5·6)	$6·9\times10^{-9}$	21·5 (6·4)	25·4 (6·7)	0·005
Renal replacement therapy	17 (16%)	14 (9%)	0·13*	10 (27%)	6 (9%)	0·03*
Proportion of leucocytes						
Polynucleocytes	0·89 (0·07)	0·82 (0·09)	$9·6\times10^{-12}$	0·88 (0·12)	0·83 (0·10)	0·03
Lymphocytes	0·06 (0·05)	0·11 (0·07)	$7·2\times10^{-10}$	0·06 (0·06)	0·10 (0·06)	0·004
Mononucleocytes	0·05 (0·04)	0·08 (0·05)	$1·5\times10^{-5}$	0·06 (0·09)	0·07 (0·06)	0·36
Platelets ($\times10^3$ cells per mL)	182·8 (91·5)	246·8 (119·4)	$1·4\times10^{-6}$	181·1 (98·7)	224·0 (105·8)	0·04
Infection						
Gram-positive bacteria	24 (22%)	23 (15%)	0·16*	7 (19%)	6 (9%)	0·22*
Gram-negative bacteria	12 (11%)	13 (8%)	0·58*	6 (16%)	4 (6%)	0·16*
Viral	8 (7%)	17 (11%)	0·48*	0	3 (4%)	0·50*
Mortality						
14 day	24 (22%)	16 (10%)	0·005†	22 (59%)	20 (29%)	0·0007†
28 day	29 (27%)	27 (17%)	0·037†	24 (65%)	28 (41%)	0·003†
6 month	39 (36%)	39 (25%)	0·032†	25 (68%)	31 (45%)	0·004†

Data are n (%) or mean (SD) unless otherwise specified. APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment (score on day of sampling). Statistical analysis *t* test unless otherwise specified. *χ^2 test. †Log-rank test. SRS=sepsis response signature.

Table 2: **Characteristics of patients included in the discovery and validation cohorts by SRS groups**

SRS1'li hastalarda

- HLA sınıf II genleri ve T hücresi aktivasyonunda rol oynayan çoğu gende down regülasyon
- CD247 (T hücresi Ag reseptör kompleksindeki ana sinyal iletim elemanı)
- T hücresi tükenmesinin diğer gen imzaları
- Gen ağı analizi ayrıca hipoksik yanıt, NF-κB, apopitoz ve histonlarla ilişkili farklılıklar gösterdi
- SRS grup üyeliğini öngören yedi gen belirlendi DYRK2, CCNB1IP1, TDRD9, ZAP70, ARL14EP, MDC1 ve ADGRE3



Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study

Brendon P Scicluna, Lonneke A van Vught, Aeilko H Zwinderman, Maryse A Wiewel, Emma E Davenport, Katie L Burnham, Peter Nürnberg, Marcus J Schultz, Janneke Horn, Olaf L Cremer, Marc J Bonten, Charles J Hinds, Hector R Wong, Julian C Knight, Tom van der Poll, on behalf of the MARS consortium*

Summary

Background Host responses during sepsis are highly heterogeneous, which hampers the identification of patients at high risk of mortality and their selection for targeted therapies. In this study, we aimed to identify biologically relevant molecular endotypes in patients with sepsis.

Lancet Respir Med 2017
Published Online
August 29, 2017
http://dx.doi.org/10.1016/

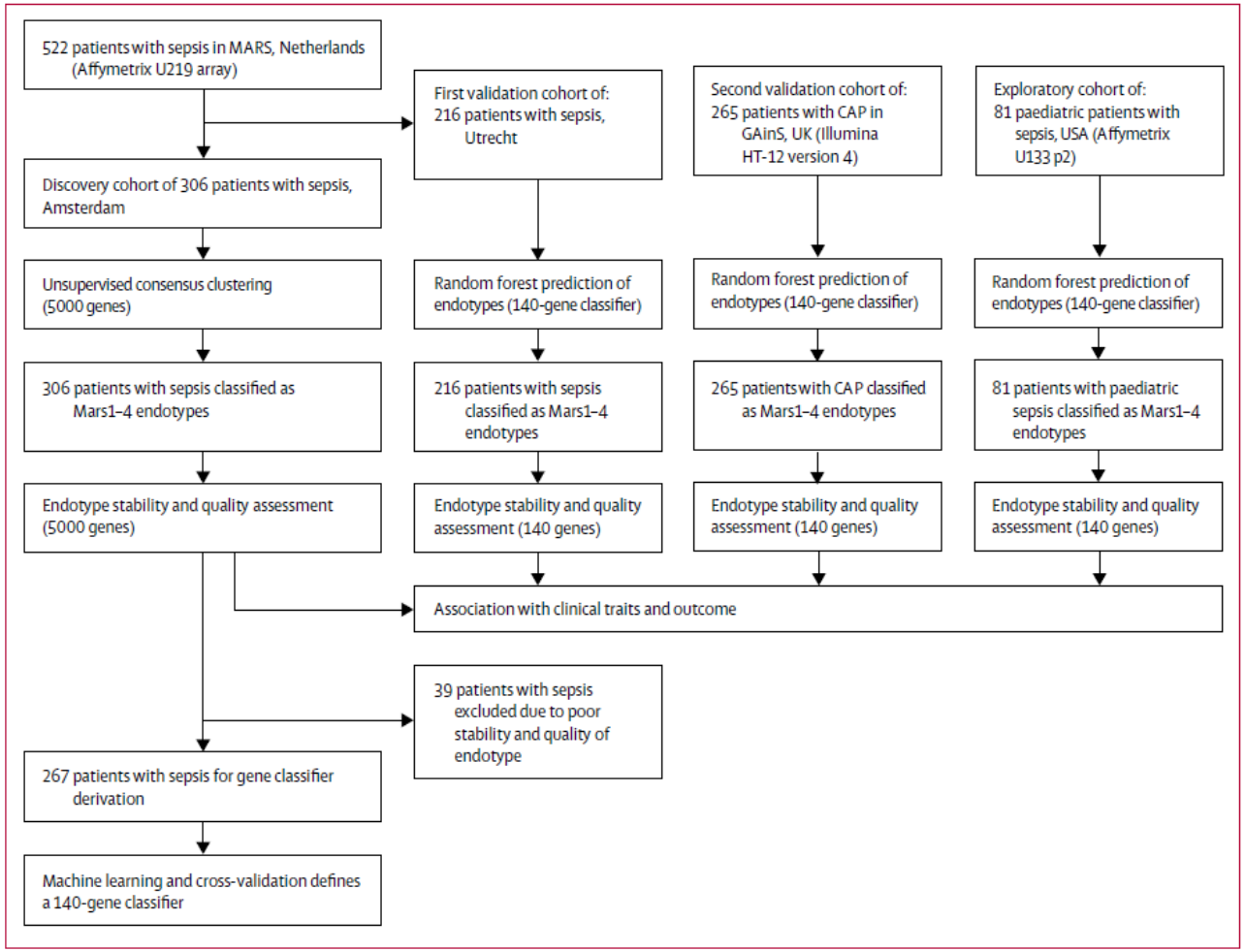


Figure 1: **Patient cohorts, samples, and analysis**
CAP=community-acquired pneumonia. GAinS=Genomic Advances in Sepsis cohort. MARS=Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis cohort.

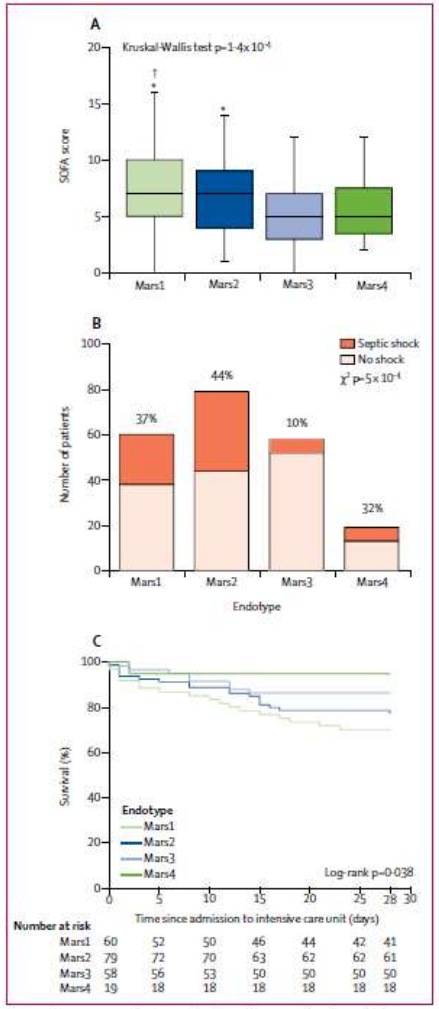


Figure 3: Assessment of sepsis molecular endotypes in the first validation cohort

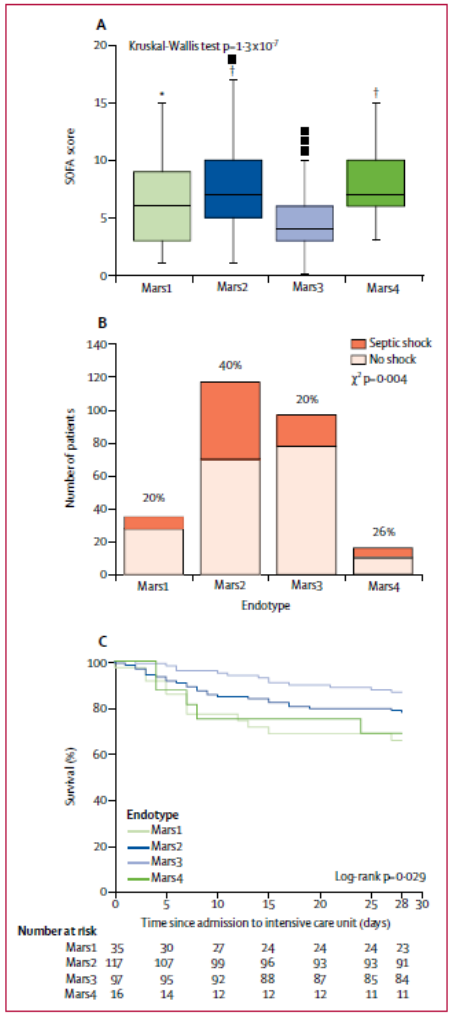


Figure 4: Assessment of sepsis molecular endotypes in the second validation cohort

Dört farklı moleküler endotip

Mars1

Tüm kohortlarda en yüksek ölüm oranı
28 günlük mortalite % 39
Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta ciddi baskılanma
Genlerde belirgin azalma

Mars3

En düşük riskli
Adaptif bağışıklığın daha yüksek gen ifadesi

Endotipler demografi,klinik ve APACHE ile tahmin edilemiyor
İnfeksiyon bölgesi ile ilişkisiz
Sadece genetik profiller ile ilişkili

Endotiplerin gen ekspresyon profilleri ve biyolojik yolakları

Her endotip, sağlıklı birey ile karşılaştırıldığında değişen gen ekspresyonuna sahip

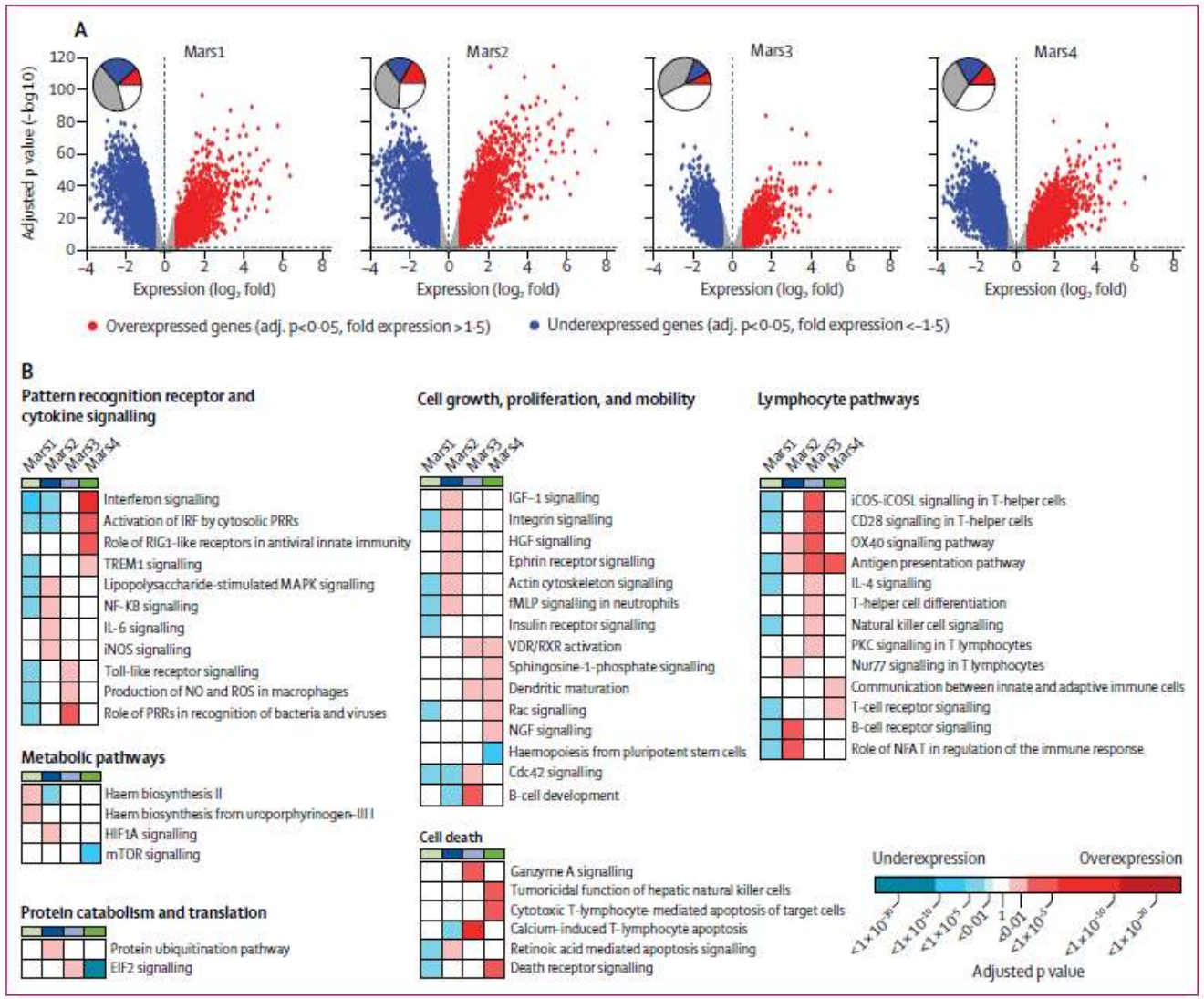
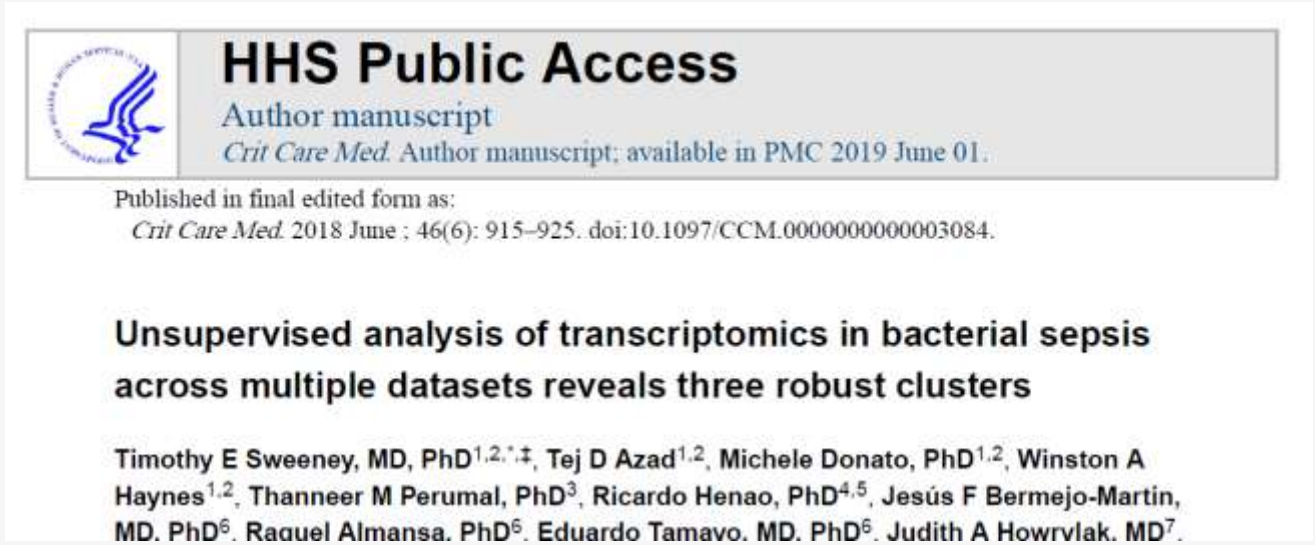


Figure 5: Biological interpretation of sepsis molecular endotypes



HHS Public Access

Author manuscript

Crit Care Med. Author manuscript; available in PMC 2019 June 01.

Published in final edited form as:

Crit Care Med. 2018 June ; 46(6): 915–925. doi:10.1097/CCM.0000000000003084.

Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters

Timothy E Sweeney, MD, PhD[1,2,*,‡], Tej D Azad[1,2], Michele Donato, PhD[1,2], Winston A Haynes[1,2], Thanneer M Perumal, PhD[3], Ricardo Henao, PhD[4,5], Jesús F Bermejo-Martin, MD, PhD[6], Raquel Almansa, PhD[6], Eduardo Tamayo, MD, PhD[6], Judith A Howrylak, MD[7],

- 700 hasta keşif, 600 hasta doğrulama
- 5 farklı ülkeden 9 farklı transkriptomik veri seti
- GEO ve ArrayExpress veri tabanları
- Bakteriyel sepsis tanılı hastalar dahil
- Viral infeksiyonlar hariç
- Farklı verisetleri COmbat CO-Normalization Using controls method (COCONUT yöntemi)ile birleştirilmiş
- 500 genlik temel liste, 33 genlik sınıflayıcı. %83 doğruluk ile kümeler yeniden tanımlanmış

Endotipler

İnflamasyon ağırlıklı:

Doğal bağışıklığın yoğun aktivasyonu

Hastalık daha şiddetli, yüksek mortaliteye sahip

Proinflamatuar yollar (IL-1, komplemen sistemi) baskın

Adaptif:

T hücresi fonksiyonlarının baskın

Daha az şiddetli, şok ve organ yetmezliği düşük

Daha düşük mortaliteye sahip

Koagülopatik:

Pıhtılaşma ve trombosit ile ilgili gen yolları baskın

En yaşlı hasta profili

DIC ile ilişkili

Mortalite yüksek

Kümeler moleküler düzeyde tekrar üretilebilir 33 genlik sınıflayıcı güvenilir

Panel A:

Gen ekspresyon korelasyonları (ısı haritası)

Her bir küme için 500 gen ekspresyon profili

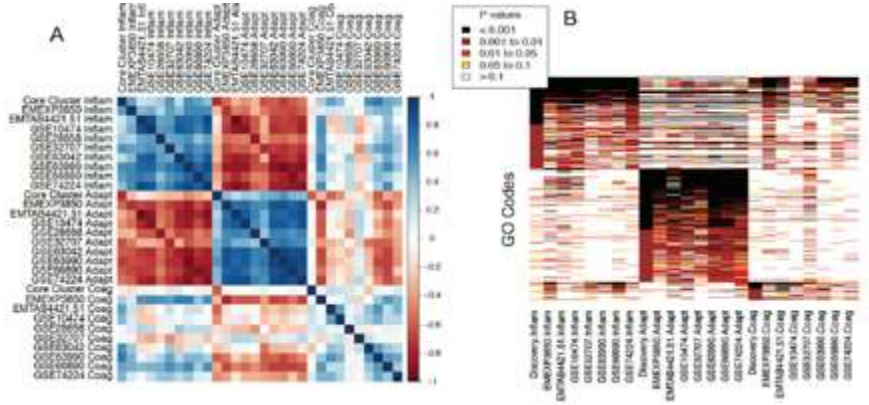
İnflamatuar baskın ve adaptif kümeler yüksek korelasyon

Koagülopatik korelasyon var, daha düşük

Panel B:

Biyolojik yolların (Gene Ontology) küme içi tutarlılığı

Her küme özgün biyolojik işlevleri yansıtıyor



266 Acil Servis, 82 Yoğun Bakım (COLOBILI çalışması), 44 sağlıklı kontrol

5 hastane, Kanada, Kolombiya, Hollanda, Avustralya

RNA tabanlı gen ekspresyon analizi

Makina öğrenmesi

SOFA skorlarına göre hastalar yüksek, orta ve düşük şiddet gruplarına ayrıldı

eBioMedicine 2022;75: 103776
Published online 10 January 2022
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103776

Articles

Predicting sepsis severity at first clinical presentation: The role of endotypes and mechanistic signatures

Arjun Baghela,[a,b] Olga M. Pena,[a] Amy H. Lee,[c] Beverlie Baquir,[a] Reza Falsafi,[a] Andy An,[a] Susan W. Farmer,[a] Andrew Hurlburt,[d] Alvaro Mondragon-Cardona,[e,f] Juan Diego Rivera,[e,f] Andrew Baker,[g] Uriel Trahtemberg,[g] Maryam Shojaei,[h] Carlos Eduardo Jimenez-Canizales,[e,f] Claudia C. dos Santos,[g] Benjamin Tang,[h] Hjalmar R. Bouma,[i,j] Gabriela V. Cohen Freue,[a] and Robert E.W. Hancock[a,*]

Nötrofilik-Baskılayıcı:

- Nötrofil aktivasyonu
- Bağışıklık sisteminin genel olarak baskılanması
- Yüksek mortalite oranı ile ilişkili
- Deksametazon gibi immünomodülatör ajanlara duyarlılık gösterebilir

İnflamatuvar:

Aşırı inflamatuar sitokin üretimi vardır

Doku hasarı ve organ yetmezliği riski yüksektir

Interferon:

IFN-α, β, γ yolları aktive olmuştur

Özellikle viral sepsis olgularında görülür

Adaptif:

T ve B hücrelerin etkin

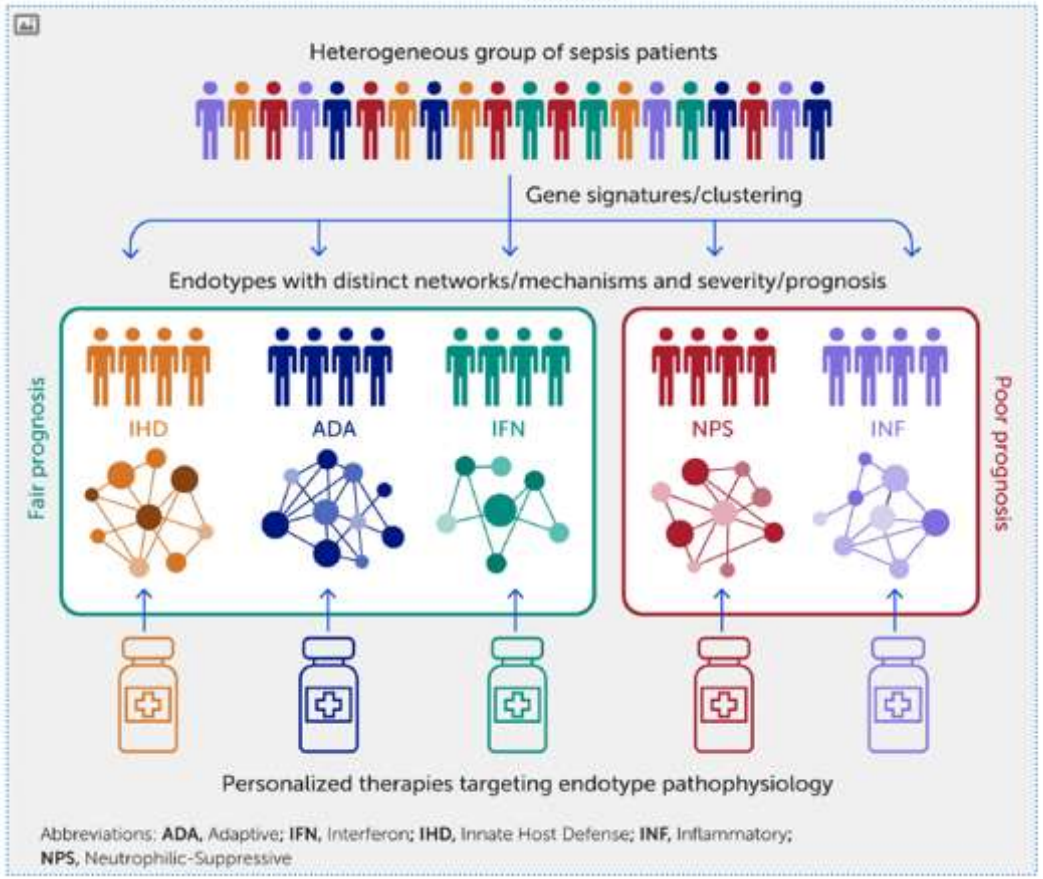
Adaptif bağışıklık baskın

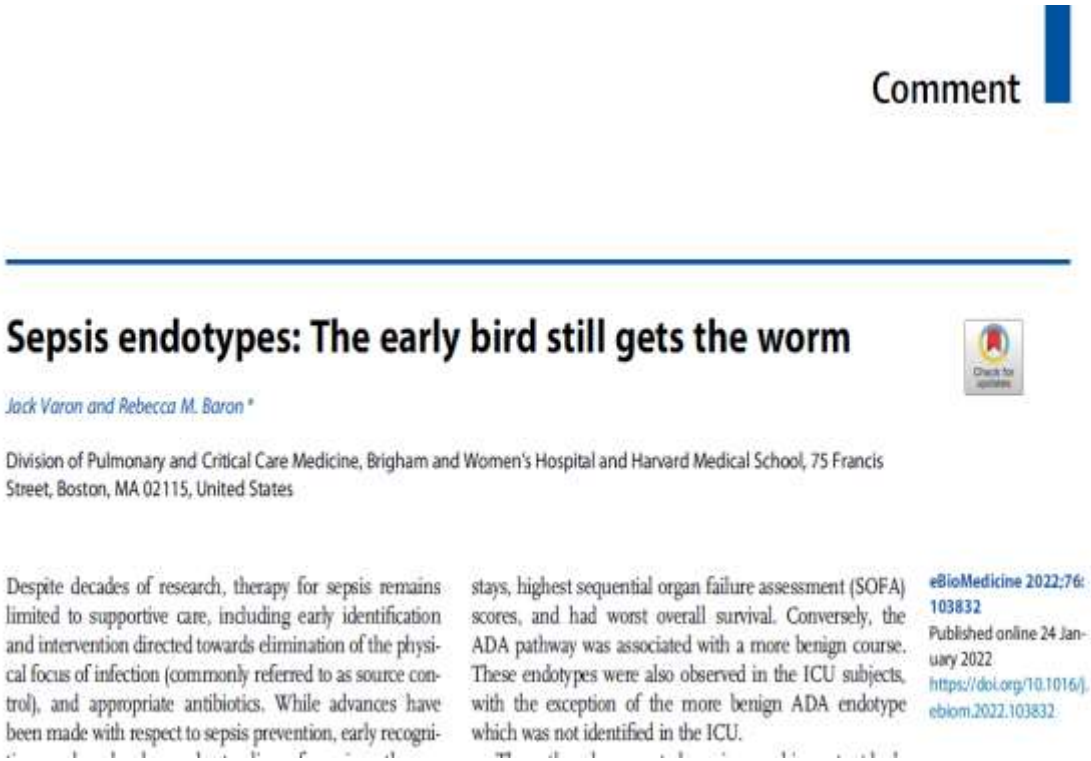
Doğal Bağışıklık Baskın:

İnterlökin sinyalleri ve doğal bağışıklık ön plandadır

Daha iyi prognozla ilişkilidir

Endotipler, şiddet ve prognozu belirlemede klasik kriterlerden daha duyarlıdır





Comment

Sepsis endotypes: The early bird still gets the worm

Jack Varon and Rebecca M. Baron *

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, United States

Despite decades of research, therapy for sepsis remains limited to supportive care, including early identification and intervention directed towards elimination of the physical focus of infection (commonly referred to as source control), and appropriate antibiotics. While advances have been made with respect to sepsis prevention, early recogni-

stays, highest sequential organ failure assessment (SOFA) scores, and had worst overall survival. Conversely, the ADA pathway was associated with a more benign course. These endotypes were also observed in the ICU subjects, with the exception of the more benign ADA endotype which was not identified in the ICU.

eBioMedicine 2022;76: 103832
Published online 24 January 2022
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103832

Tanı

Endotip sınıflandırması erken dönemde riskli hastaların belirlenmesini kolaylaştırır

Tedavi

Her hasta grubu aynı tedaviye yanıt vermez

→ Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı

Balch *et al. Critical Care* (2023) 27:292
https://doi.org/10.1186/s13054-023-04571-x

Critical Care

RESEARCH Open Access

Defining critical illness using immunological endotypes in patients with and without sepsis: a cohort study

Jeremy A. Balch[1†], Uan-I Chen[2†], Oliver Liesenfeld[2], Petr Starostik[3], Tyler J. Loftus[1], Philip A. Efron[1], Scott C. Brakenridge[1,4], Timothy E. Sweeney[2] and Lyle L. Moldawer[1*]

Sepsis hastalarının yoğun bakım sürecinde bağışıklık profillerinin değişebileceği gösterilmiştir

Endotip değişimi görülen hasta : % 57.5
Hastaların immünolojik profili sabit değil

Tedavi yaklaşımında bu dinamik durum göz önünde bulundurulmalı

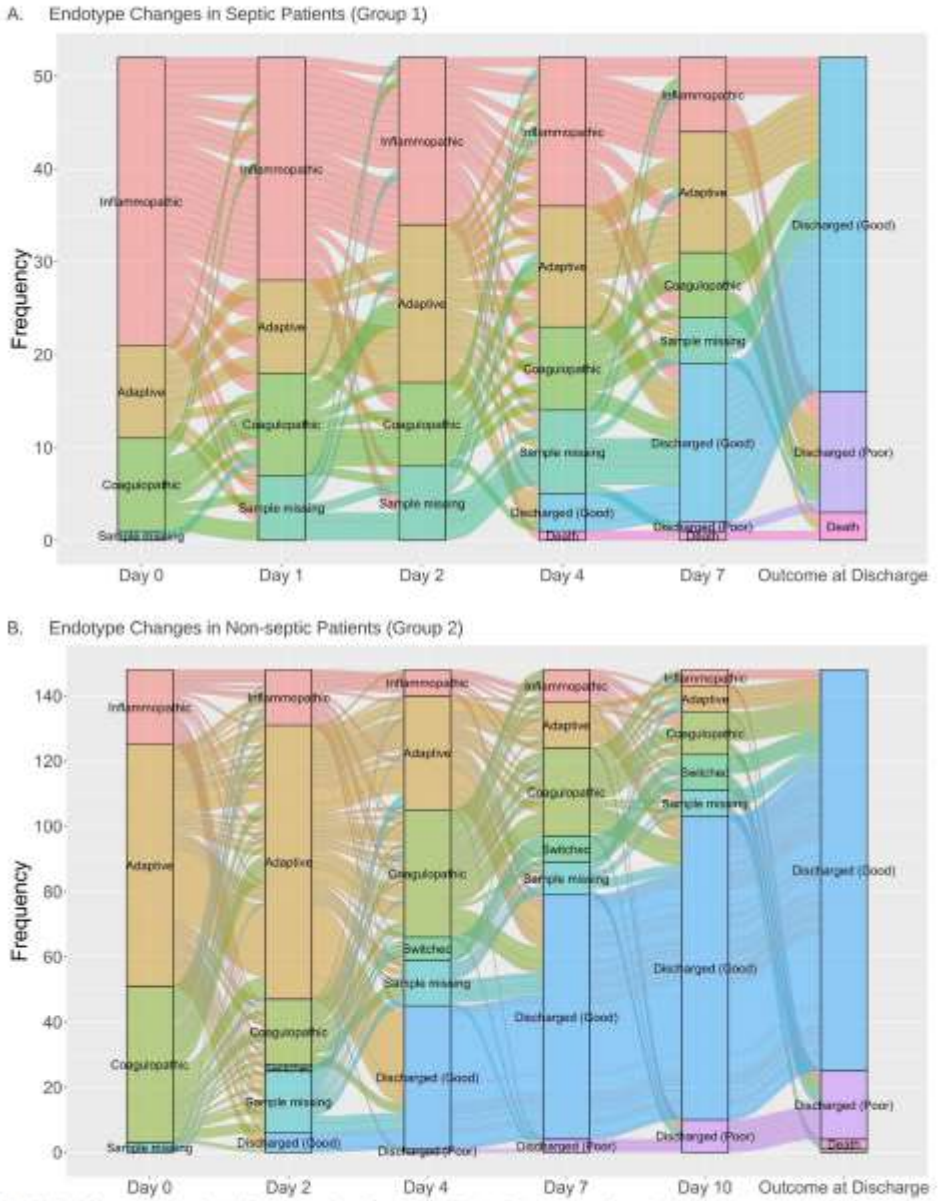
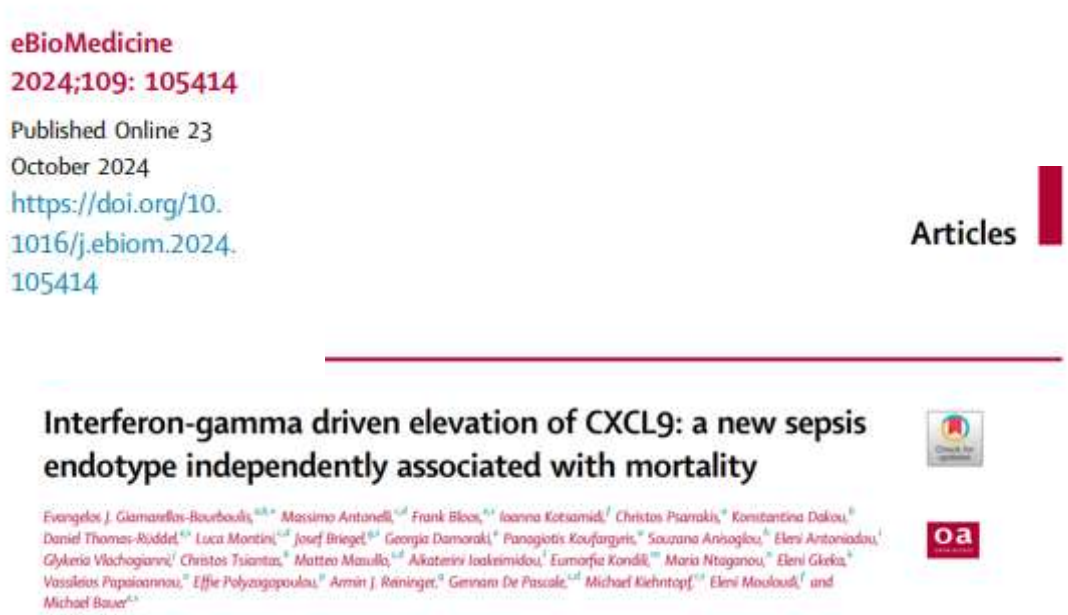


Fig. 2 Alluvial Plots of Immunological Endotypes as they Change Over Time in Septic Patients (Group 1) and Non-septic Patients (Group 2). Measurements for both the septic ($n = 52$, Group 1) and non-septic patients ($n = 145$, Group 2) were obtained only from the second cohort (INF-06). 74% of patients changed endotypes during their hospitalization, 19% remained adaptative, 3.5% inflammopathic, and 3.5% coagulopathic. "Switched" is defined as those that transitioned into sepsis

Yeni bir endotip

- 14 farklı kohortta (Yunanistan, Almanya, İtalya) 5503 sepsis hastası dahil
- Hastalar 2:1 oranında, keşif ve doğrulama
- IFN-γ driven sepsis – IDS
- IFN-γ, CXCL9, IP-10, ferritin, sCD163



eBioMedicine
2024;109: 105414
Published Online 23 October 2024
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105414

Articles

Interferon-gamma driven elevation of CXCL9: a new sepsis endotype independently associated with mortality

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Massimo Antonelli, Frank Bloos, Ioanna Kotsaki, Christos Psarakis, Konstantina Dakou, Daniel Thomas-Rüddel, Luca Montini, Josef Briegel, Georgia Damoraki, Panagiotis Koufargyris, Souzana Anisoglou, Eleni Antoniadou, Glykeria Vlachogianni, Christos Tsiantas, Matteo Masulla, Aikaterini Ioakeimidou, Eumorfia Kondili, Maria Ntaganou, Eleni Gkeka, Vassileios Papaioannou, Effie Polyzogopoulou, Armin J. Reininger, Gennaro De Pascale, Michael Kiehntopf, Eleni Mouloudi, and Michael Bauer

Sonuç

- Sepsis heterojen bir sendrom
- Klinik seyri öngörmek zor
- Endotipler riskli hasta grubunun belirlenmesini kolaylaştırabilir
- Tedaviyi bireyselleştirmek için umut vadediyor
- Klinik pratikte kullanılması için hızlı testler ve karar destek sistemlerinin geliştirilmesi gerekli

(Zhang, 2018).

“Gerçek güç,
kontrol etmek değil,
anlamaktır.”

– Ursula K. Le Guin
Yerdeniz Büyücüsü

Teşekkür ederim…