

Sepsisteki Hastaya Yaklaşım

Dr. Mehmet BAKIR
Cumhuriyet Üniversitesi

Ağır sepsis'in halk sağlığı açısından önemi

■ ABD'de:

- Ölüm nedenleri arasında 10. sırada
- Yılda 750,000'den daha çok olgu
- 380 binden daha fazla olgu için YBÜ ve
- 130 bin olgu için mekanik ventilasyon gerekli
- Şiddetli sepsis/septik şoklu her olgu için ~22.000 dolar harcanmakta
- ABD için toplam yıllık maliyet 17 milyar dolar

Sands KE et al. JAMA 1997;278:234-40

Angus DC et al. Crit Care Med.2001

Sepsis-mortalite ilişkisi

	%
SIRS	6-27
Sepsis	0-36
Ağır Sepsis	18-52
Septik şok	46-82
MODS	70-90

	%
GNB sepsisi	45-50
GPB sepsisi	20-30
Anaerop sepsisler	15-30

Sepsiste uzun süreli mortalite

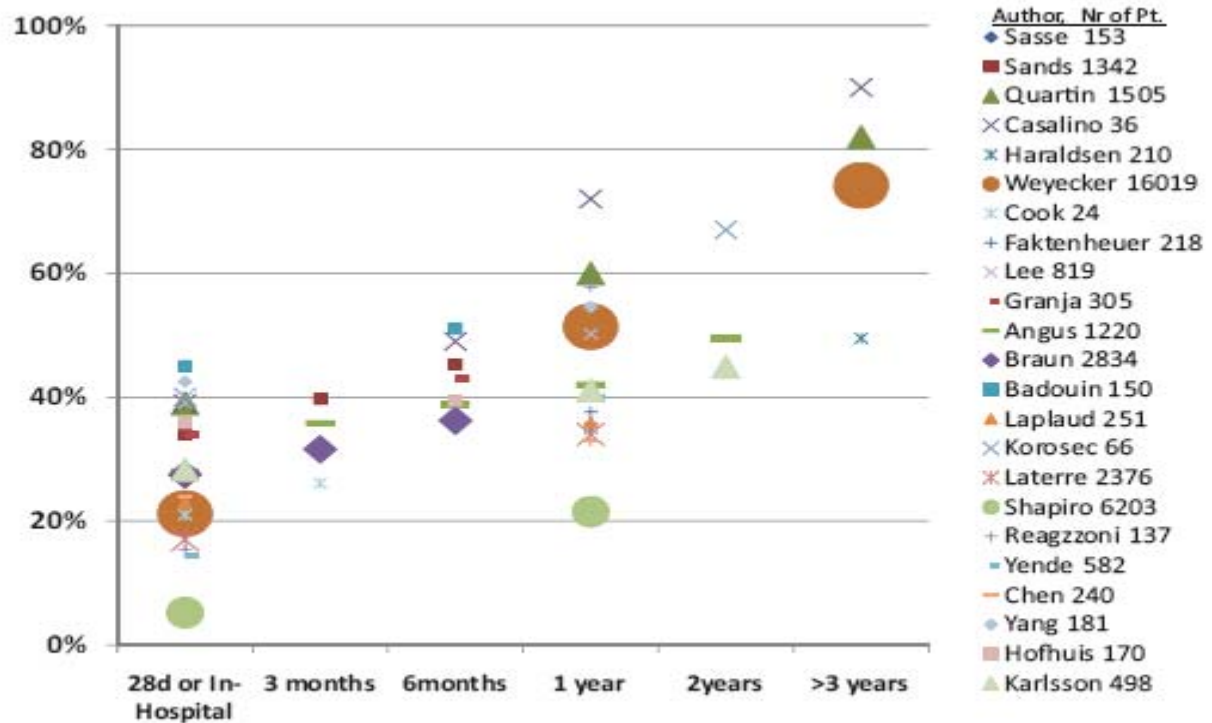


Figure 2. Total mortality over time for 23 studies providing at least two mortality time points.

Toplam bir yıllık mortalite %21.5-71.9 arasında değişmektedir

Sepsis:Etyoloji

- **Gram pozitif mikroorganizmalar(%50-60)**
 - *S.aureus*(MSSA ve MRSA)
 - Koagülaz negatif stafilokoklar(Metisilin dirençli ve duyarlı)
 - *S.pneumoniae*
 - Enterokoklar(VRE)
- **Gram negatif mikroorganizmalar(%37-40)**
 - *E.coli*
 - *Klebsiella spp*
 - *P.aeruginosae*
 - *Acinetobacter spp*
 - *Enterobacter spp*
 - *Serratia spp*
- **Mantar infeksiyonları %5-11 (bazılar miks enfeksiyon)**
- **Anaeroplalar**

SEPSİS

Patogeneğinde

yeni gelişmeler

“Birkaç durum haricinde, hastalar
infeksiyondan ziyade, vücudun enfeksiyona
cevabından dolayı ölürlər.”

Sir William Osler-1904
The Evolution of Modern Medicine

Mikroorganizma-konak cevabı

Eksojen (mikrobiyal ürünler), endojen (konakta oluşan) ve toksik ürünler



Reseptör tanıma şekli



İmmünolojik yanıt ve konak cevabı



Endotel hücre hasarı

ŞOK, MODS ve ÖLÜM

Sepsis patogenezinde önemli antijenler

■ 1. Eksojen ürünler

- Tip I antijen (*S.aureus*, *S.pyogenes*)
- Tip II antijenler (hemolizin ve fosfolipaz vb.. Hücre hasarlanır içerik salınır)
- Tip III antijenler (ör Kolera toksini)
- Endotoksin(LPS, Lipid A)

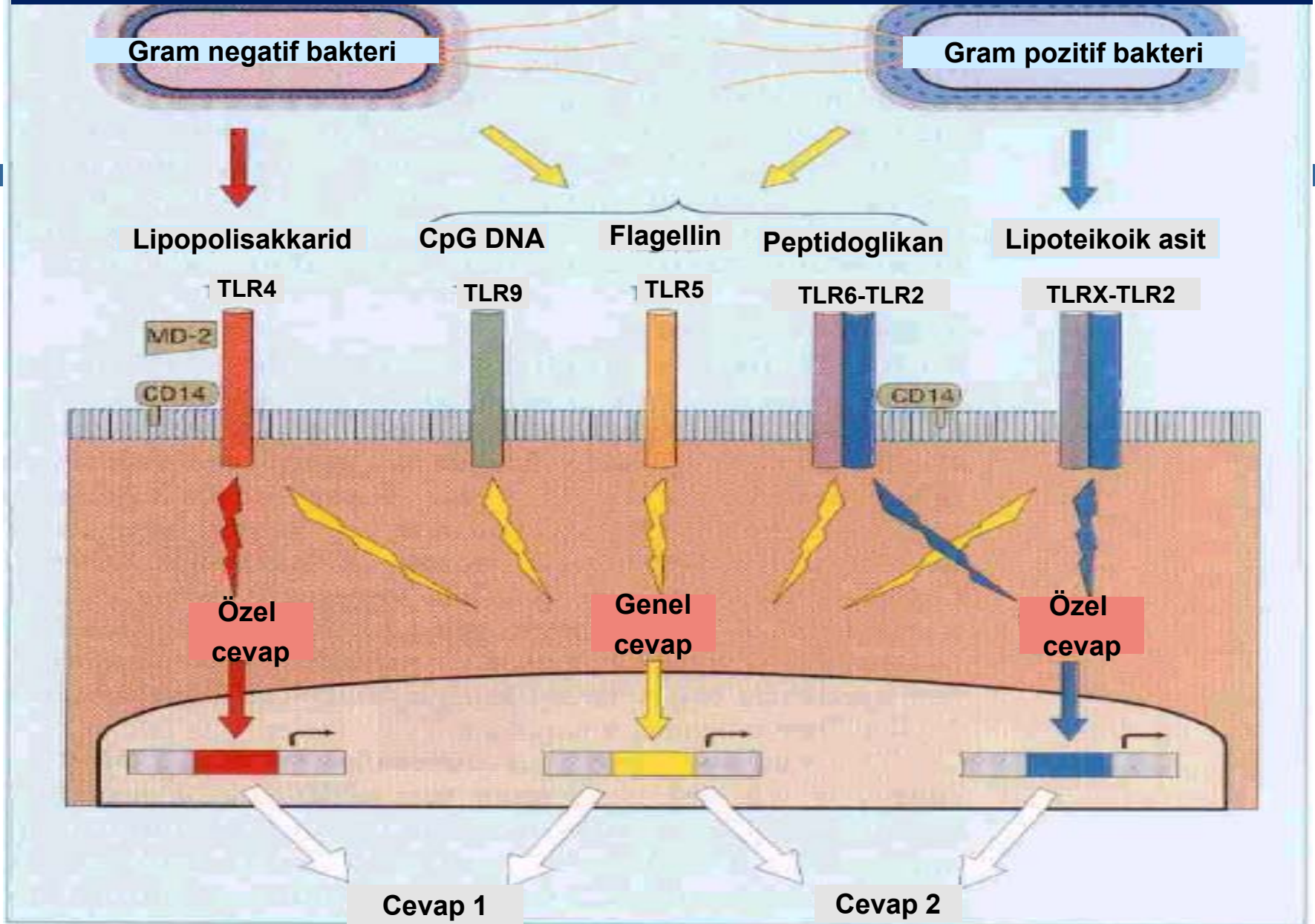
■ 2. Endojen ürünler

- Aktive kompleman componentleri
- Pıhtılaşma yolak componentleri
- Ölü doku

■ 3. Bakteremi ve endovasküler infeksiyon olmadan

- Lokalize alanlardan (apse) veya kolon (translokasyon) gibi alanlarda toksik ürünlerin salınımı

Reseptör tanıma şekli



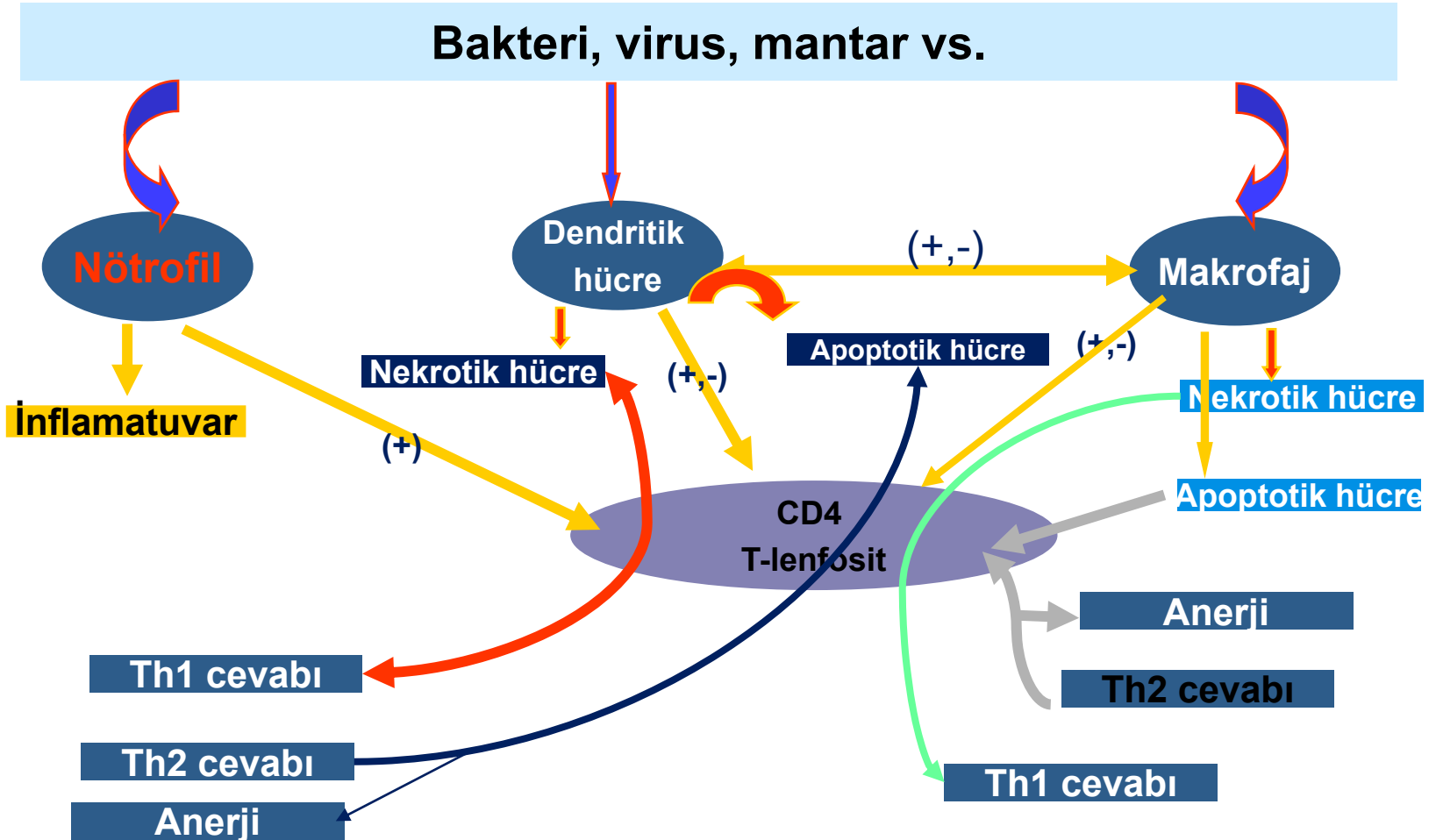
CD4 T hücre cevabını (Th1 veya Th2) hangi faktörler belirlemektedir?

- Tam bilinmemekte
- Aşağıdaki faktörler belirliyor olabilir
 - Patojenin tipi
 - Bakteri yükü
 - Enfeksiyon alanı
 - Nekrotik yada apoptotik hücre

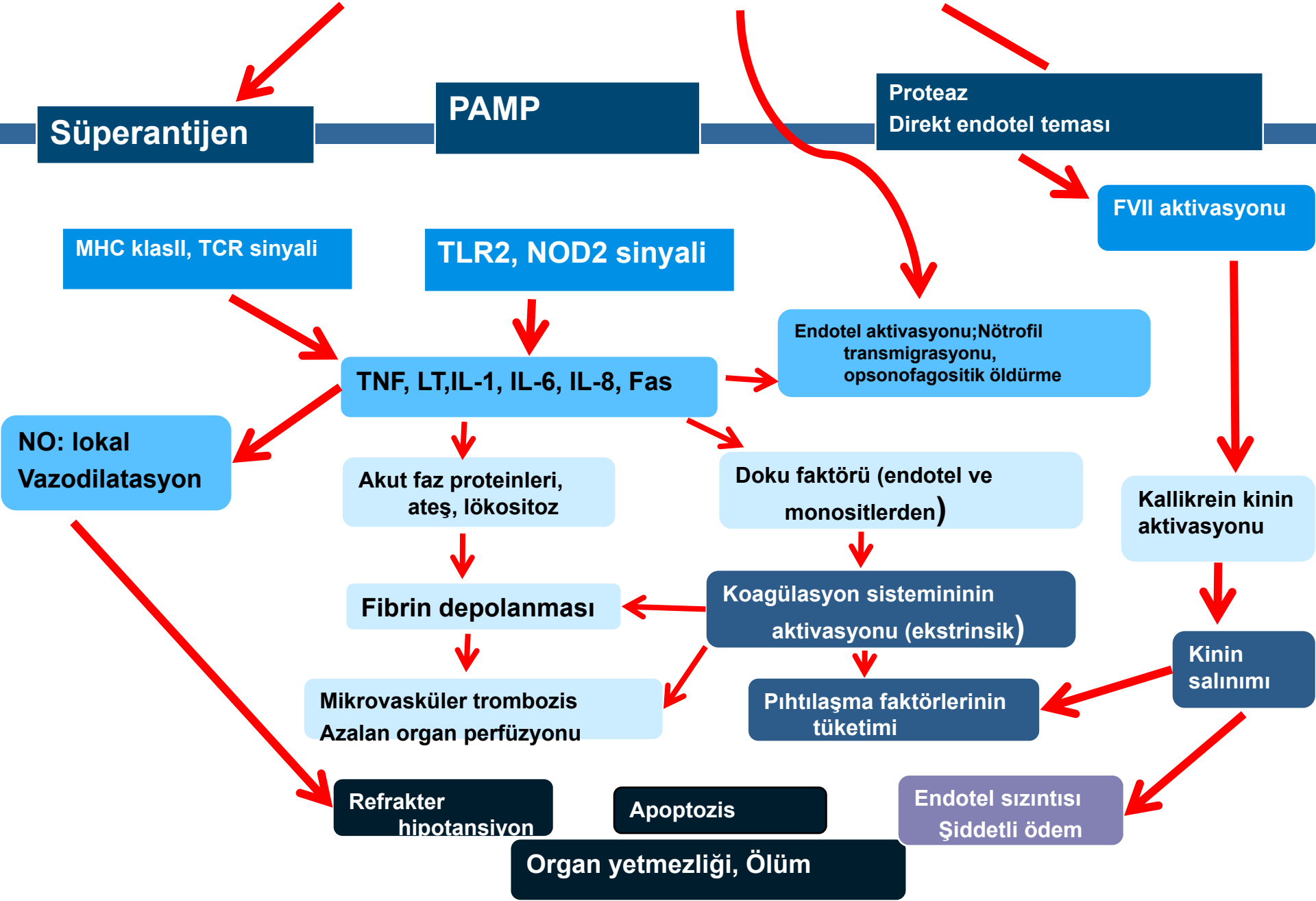
Th1 → inflamatuvar yanıt ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, interferon γ)

Th2 → antiinflamatuvar yanıt (IL-4 , IL-10)

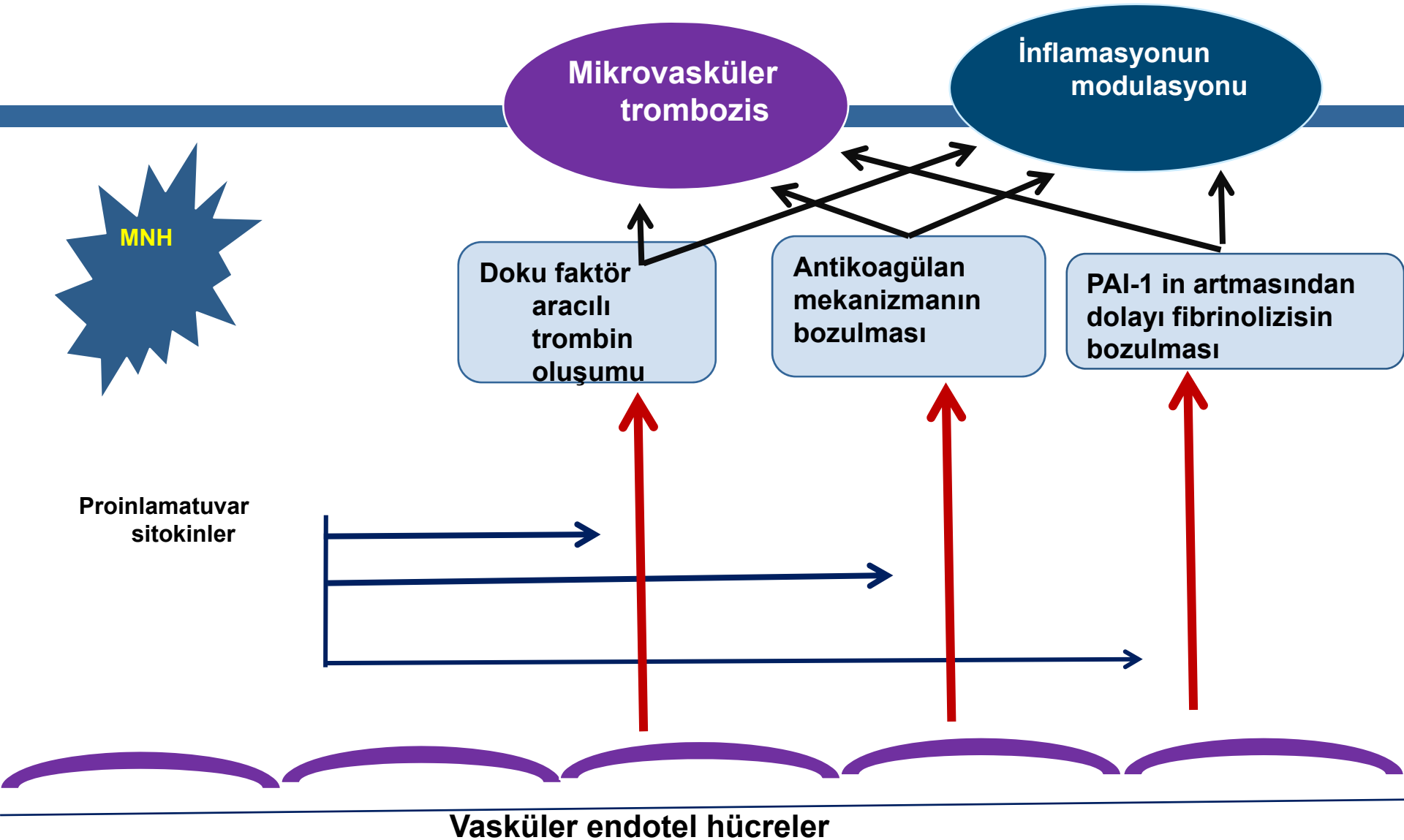
İmmünolojik Cevabın Şekli Nasıl Belirlenmektedir?



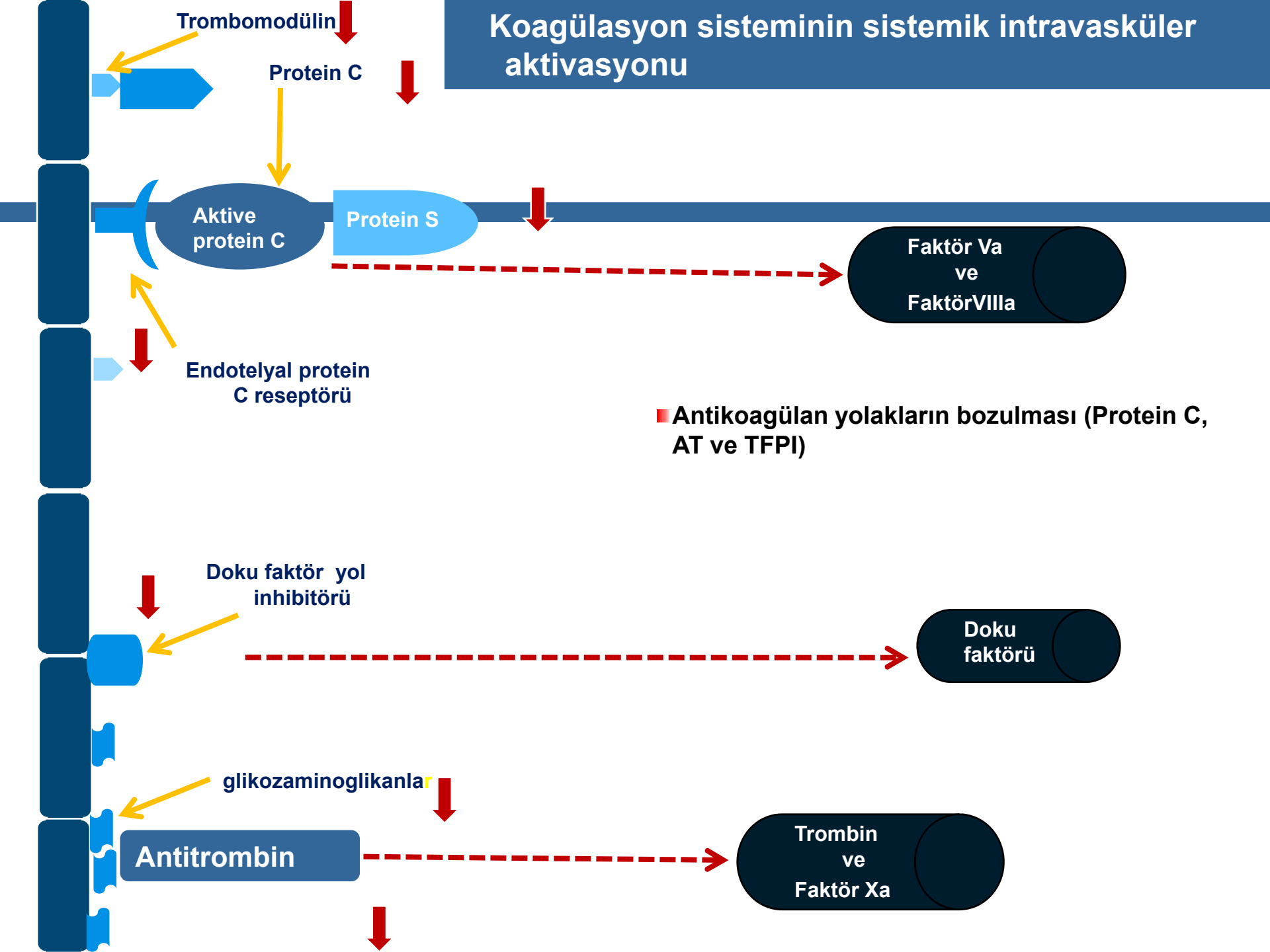
Mikroorganizma ve ürünleri



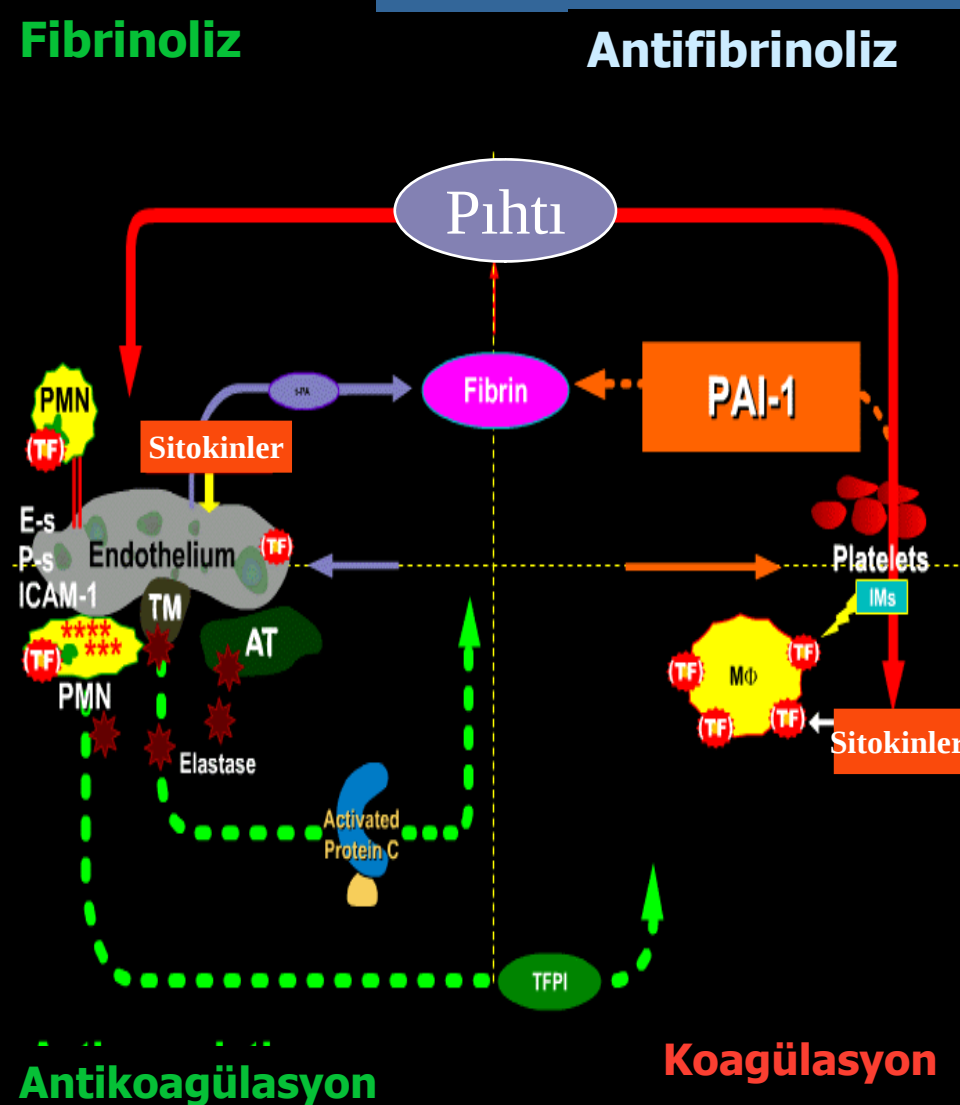
Sepsis süresince koagülasyonun aktivasyonuna dahil olan patolojik yollar



Koagülasyon sisteminin sistemik intravasküler aktivasyonu



Ağır sepsiste mikrovasküler koagülopati patogenezi



Trombozis ve kanama

Damar duvarı hasarı

Doku hipoksisi

Yaygın endovasküler hasar
ve mikrovasküler tromboz

Organlarda iskemi

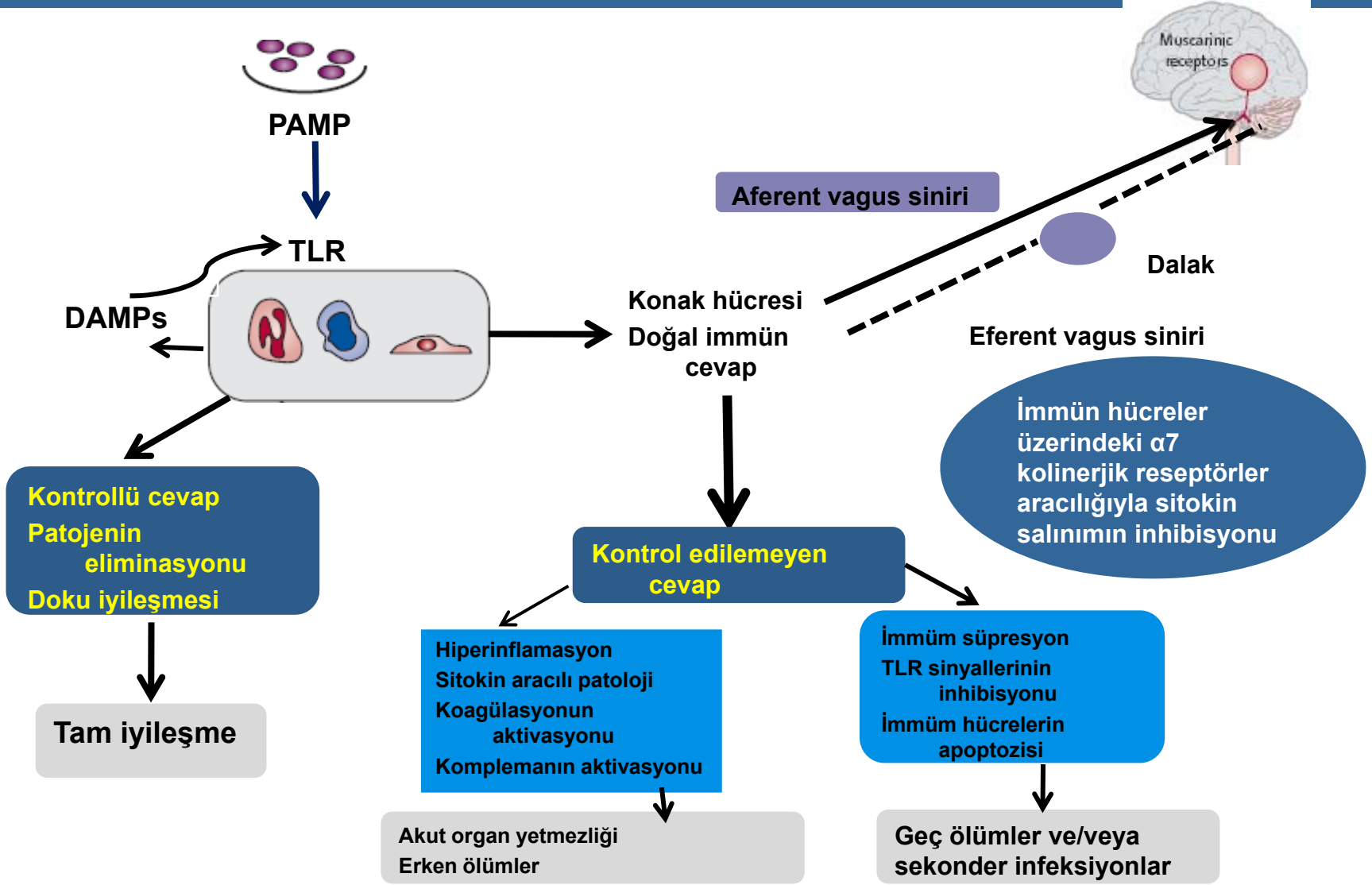
Çoklu organ yetmezliği

Ölüm

Bernard et al, 2001; Levi ve ten Cate, 1999; Tapper ve Herwald, 2000; Vervloet et al, 1998).

Sepsise konağın cevabı

(van der Poll T et al.Lancet Infect Dis,2008:8-32)



SEPSiS

Terminologisi

Sepsiste tanımlar neden gereklidir?

- İnsidans
- Mortalite
- Komplikasyonlar
- Ekonomik yükünün belirlenebilmesi
- Yeni ilaçların çok merkezli çalışmalarının değerlendirilmesi
- Hasta başı erken tanı ve erken tedavi için

1991 konsensus toplantısı öncesi

- Sepsis sendromu
 - İnfeksiyonun klinik belirtisi
 - Ateş yada hipotermi
 - Taşikardi
 - Takipne
 - Organ/sistem fonksiyon bozukluğu yada disfonksiyonu

Sepsis ile ilgili Tanımlar (1991 yılında ACCP ve SCCM)

İnfeksiyon

Sepsis

Ağır sepsis

Septik şok

MODS

İnfeksiyon

- Mikroorganizmaya inflamatuvar cevap
- Normalde steril olan dokuların invazyonu

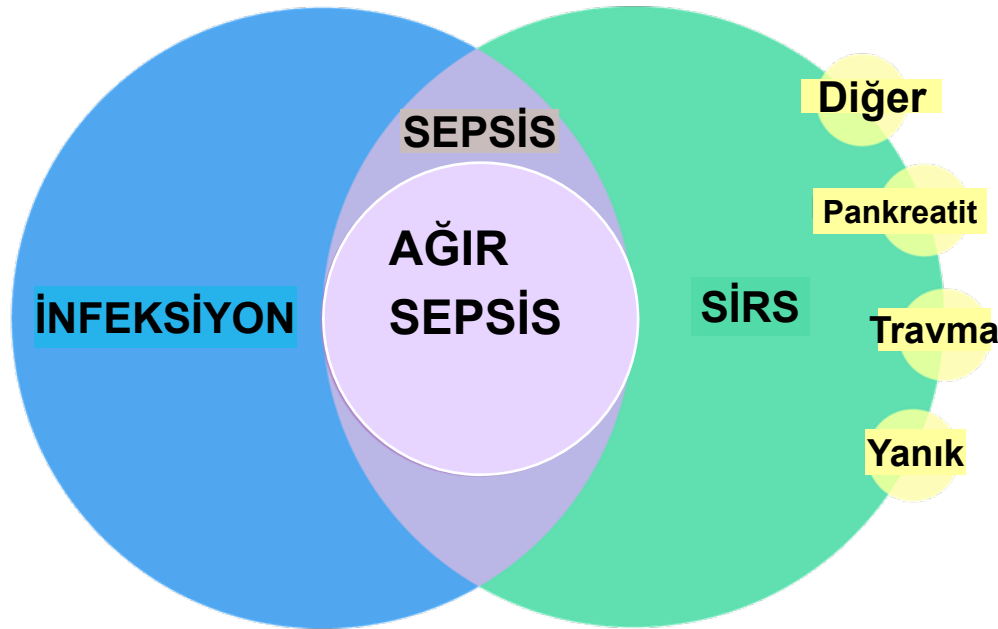
Bone RC et al. *Chest*. 1992;101:164455

SIRS: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu

- Aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlasının bulunması
 - Ateş
>38°C or <36°C
 - Kalp hızı >90 /dak
 - Solunum hızı >20/dak veya PaCO₂ <32 mmHg
 - BK ≥12,000/mL veya ≤4,000/mL veya >%10 genç hücre

Sepsis-SIRS arasındaki ilişki

Sepsis ile farklı komponentler arasındaki ilişki



Sepsis : daha çok belirti bulunur

İnfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt

Bilinen veya şüphelenilen infeksiyon odağı

ve

iki veya daha fazla

SIRS kriteri

Ağır Sepsis: Akut organ disfonksiyonu ve bozulmuş hemostaz

- Sepsis belirtileri, organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon ve hipotansiyon
- ve aşağıdaki sistemlerden bir veya daha çoğunda disfonksiyon:
 - Kardiovasküler
 - Renal
 - Respiratuvar
 - Hepatik
 - Hematolojik
 - SSS
 - Açıklanamayan metabolik asidoz

Septik şok

■ Ağır sepsis bulguları olan bir hastada yeterli sıvı tedavisine rağmen

■ Hipotansiyon

■ Organ perfüzyon bozukluğu bulguları (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklik) devam ediyor ise

(Perfüzyon bozukluğu belirlendiğinde inotropik veya vazopresör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir)

Multiple organ disfonksiyonu sendromu (MODS)

- Akut hastalık tablosu içinde olan bir hastada homeostaz bir dış müdahale olmaksızın sağlanamıyor ise:
 - Vazoaktif aminler verilmedikçe hipotansiyon düzelmiyor ise
 - Hemodiyaliz olmaksızın böbrek fonksiyonları düzelmiyor ise
 - Mekanik ventilasyon olmaksızın solunum sürdürülemiyor ise düşünülmeli
 - Diğer Organ yetersizlikleri

2001 toplantısı sonucunda

(SCCM, ESICM, ACCP, ATS, SIS tarafından desteklenmiş)

- SIRS
- Sepsis
- Ağır sepsis
- Septik şok
 - Tanımlamalarının kullanılabileceği belirtilmiş
- PIRO hipotezi önerilmiştir

SIRS

■ SIRS tanımı

- Duyarlılığı yüksek fakat
- Özgüllüğü düşük olduğu

■ Geniş prospektif çalışmalar ile desteklenir ise

- IL-6, CRP ve Prokalsitonin inflamasyon tanısında kullanılabileceği

■ Diğer olası biyolojik göstergelerin

- Adrenomodullin
- CD14
- Makrofaj inflamatuvar protein- α
- Endotel/lökosit adezyon molekülü 1
- Ekstrasellüler fosfolipaz A2 olabileceği belirtilmiştir

Sepsis tanı kriterleri: Gösterilmiş veya şüphe edilen infeksiyon ve aşağıdaki belirtilerden birkaçı

Genel belirtiler	Ateş ($>38.3^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$), taşikardi ($>90/\text{dak}$), takipne ($>30/\text{dak}$), Mental durum değişikliği, hiperglisemi (diyabet yokluğunda $>110\text{mg/dL}$ veya 7.7mM/L), Önemli ödem veya pozitif sıvı balansı ($>20\text{mL/kg}$)
İnflamasyon belirtileri	Lökositoz ($12000/\mu\text{l}$), Lökopeni ($4000/\mu\text{l}$) Normal BK fakat $>\%10$ genç hücre CRP: normal değer >2 SS Prokalsitonin yüksekliği: normal değer >2 SS
Hemodinamik belirtiler	Arteriyel hipotansiyon (SKB $<90\text{mmHg}$, Ortalama arteriyel basınç $<70\text{ mmHg}$, veya erişkinde SKB 40 mHg düşmesi veya yaşa göre normal değerden $< 2\text{SS}$) Miks venöz oksijen saturasyonu $>\%70$ Kardiyak indeks $>3.51\text{ L/dak/m}^2$
Organ fonksiyon bozukluklar	Ateriyel hipoksi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$) Akut oligüri ($<0.5\text{ml/kg/h}$ en az iki saat için) Kreatinin ($>0.5\text{mg/dL}$ artış) Koagülasyon bozukluğu (INR >1.5 veya aPTT >60 saniye) İleus (bağırsak seslerinin olmaması) Trombositopeni ($<100.000/\mu\text{l}$) Hiperbilluribinemi (plazma total billu $>4\text{mg/dL}$ veya 70 mmol/L)
Doku perfüzyon değişikliği	Hiperlaktatemi ($>3\text{ mmol/L}$) Azalmış kapiller yeniden dolum ($>2\text{saniye}$) veya deride renk değişikliği

PIRO

(Tedaviye yanıtı ve sonucu belirlemek için baz değerler)

- Hazırlayıcı faktörler
- Enfeksiyon
 - Lokalize
 - Yaygın
- Cevap
 - Konak cevabı
 - Sınırlı
 - Geniş
 - Çok geniş
- Organ fonksiyon bozukluğu
 - Hafif
 - Orta
 - Şiddetli
 - SOFA (Sequential organ failure assessment)

Erken amaca yönelik tedavi (EGDT)

(Başvurudan sonra ilk 6 saat içinde)

EGDT ve Standart resüsitasyon tedavisi başlanan hastalarda ölüm oranları:

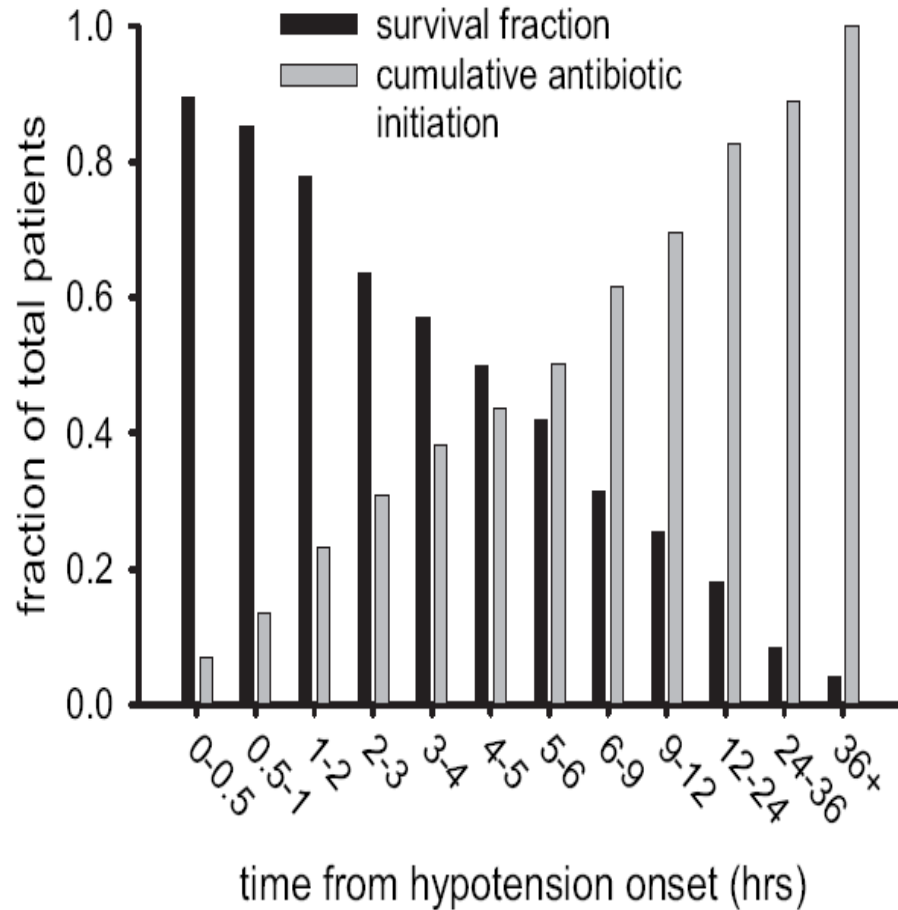
	EGDT	Standart tedavi
Hastanede (%)	30.5	46.5
28.Gün (%)	33.3	49.2
60.Gün (%)	44.3	56.9

■ **Mortalitenin EGDT grubunda önemli olarak daha düşük olduğu görülmüştür.**

Rivers E, et al.NEJM 2001:1368

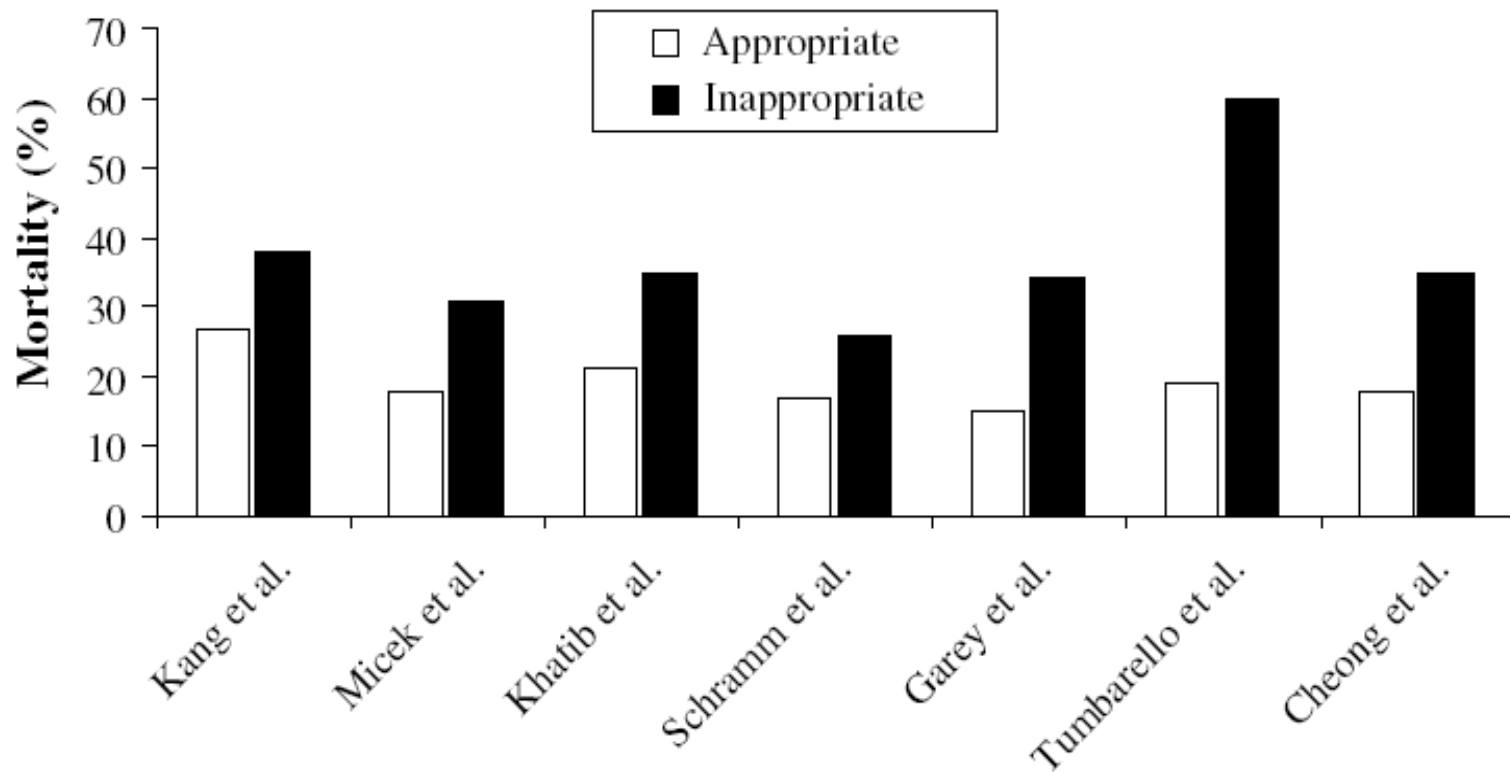
- 37 şiddetli sepsis tanımlanan hasta ve protokol uygulamadan daha önce YBÜ'de takip edilen hastalarla karşılaştırılmış
- EGDT grubunda resusitasyona başlama ortalama zamanında önemli azalma olmuş
 - Antibiyotik başlama zamanı kısalmış
 - Kaba mortalite %51.4 den %27'ye azalmıştır

Septik şoklu hastalarda antimikrobiyal tedavi başlama zamanı ve yaşam oranları



- Hipotansiyon başlangıcından sonra antibiyotik
- ilk saati içinde başlanırsa çıkışta yaşama oranı %79.9
- ilk ve ikinci saati arasında başlanırsa çıkışta yaşama oranı %70.5
- 5-6 saat gecikilirse çıkışta yaşam %42
- 9-12 saat sonra başlanırsa çıkışta yaşam %25.4
- Her saat gecikme mortaliteyi %7.6 artırmakta

Ağır sepsis/septik şokta erken ve uygun tedavi-mortalite ilişkisi



Kılavuz-paket uygulaması çalışmaları

- Surviving Sepsis Campaign (SSC) üç aşamada tamamlanmıştır
- SSC (2002, ESICM, ISF, SCCM) çalışma başlatılmış
- Pratik kılavuz geliştirilmesi ve yayınlanması (2003-2004)
- Kılavuz yenilenmesi (2008)
- Kalite geliştirme programı:
 - IHI (Institute for Healthcare Improvement) ile işbirliği
 - İki paket oluşturulmuş
 - Şiddetli sepsis resüsitasyon paketi (ilk 6 saat)
 - Şiddetli sepsis yönetim paketi (ilk 24 saat)

Sepsis/septik şoklu hasta yönetimi

Şiddetli sepsis resüsitasyon tedavisi İlk seri yaklaşım (ilk 6 saat)

- Solunum yolunun stabilizasyonu
- Perfüzyonun değerlendirilmesi
- Amaca yönelik sıvı tedavisi
- Gerekirse vazoaktif ajanlar
- Santral venöz kateter ve ihtiyaç var ise arteriyel kanül
- Kültür alınmalı
- Erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavi
- Kaynak kontrolü

Şiddetli Sepsis yönetim tedavisi İkinci seri yaklaşım (24 saat)

- Uygun görülürse kortikosteroid
- Aktive protein C ihtiyacını değerlendir
- Hiperglisemi için insülin
- Anemi için kan ürünleri
- Akciğer koruyucu ventilasyon
- Nutrisyonu değerlendiriniz
- Profilaksi
 - Tromboemboliden korunma
 - GİS kanamadan korunma

Ampirik antibiyotik tedavisi

■ Antibiyotik

■ İnfeksiyonun geliştiği yer

- Hastane içi
- Hastane dışı

■ İnfeksiyonun geliştiği alan (olası etken)

■ Bu etkenlerin direnç durumu

■ Hastayı daha önce kolonize eden etkenler

■ Konağın özellikleri

- Hastaya yakın zamanda kullanılan antibiyotikler
- Karaciğer veya böbrek hastalığı veya hamilelik
- Nötropeni
- İmmün yetmezlik yapan nedenler

Ampirik antibiyotik tedavisi

- Antibiyotik tedavisi erken başlanılmalı
- Ağır sepsis ve septik şokta)
(Etken belirlenene kadar geniş spektrumlu tedavi verilmeli)
- Antibiyotik muhtemel infeksiyon alanına iyi penetre olmalı
- Antibiyotik tedavisi günlük değerlendirilmeli
 - Kültürü sonucu
 - Toksisite
 - Etkinlik
- Kombinasyon tedavisi 3-5 günden uzun olmamalı ve hassasiyet çalışmasından sonra deeskalasyon tedavisi yapılmalı
- Tedavi süresi 7-10 gün
 - cevap yavaş ise, direne edilemeyen odak varsa veya immün yetmezlik varsa daha uzun süre verilmeli

Sepsiste antimikrobiyal tedavi

İnfeksiyon alanı	Olası etken	tedavi
Primer bakteremi	MSSA/MRSA veya MSCNS/MRCNS GNB Mantarlar	Sulbaktam-ampisilin, Sefazolin Glikopeptidler, linezolid, daptomisin Tigesiklin
Toplum kökenli pnömoni	S.pneumoniae, H.influenzae, Legionella spp, C.pneumoniae	Sefotaksim veya seftazidim + Azitromisin, moksifloksasin
Hastane kökenli pnömoni	Erken başlangıçlı (MV ilk dört günü):S.pneumoniae, H.influenzae, S.aureus Geç başlangıç (MV'den ≥5 gün) P.aeruginosae, Acinetobacter spp, Enterobacter spp, E.coli, Klebsiella spp, S.aureus	Sefotaksim veya seftazidim + Azitromisin, moksifloksasin Karbapenem, İmipenem-silastatin, sefepim

Sepsiste antimikrobiyal tedavi

İnfeksiyon alanı	Olası etken	tedavi
Üriner sistem infeksiyonları	Hastane dışı: E.coli(%50-90), Klebsiella spp, Proteus spp, enterokok Hastane içi: E.coli, P.aeruginosae, Enterobacter spp, Enterococcus spp Gr(+) bakteri	Siprofloksasin, levofloksasin Etken Gr(+) ise Ampisilin+gentamisin Siprofloksasin/Ofloksasin, Karbapenem, Sulbaktam-Sefoperazon Amipisilin/Ampisilin-Sulbaktam+Aminoglikozid
Batın	Toplum Enterobacteriaceae, Anaeroplara (B.fragilis), Hastane Enterobacteriaceae, Anaeroplara (B.fragilis),	Aminoglikozid±Karbapenem veya Piperasilin-tazobaktam Karbapenem veya piperasilin-tazobaktam ±aminoglikozid
Deri/yumuşak doku infeksiyonu	Toplum S.pyogenes, S.aureus, polimikrobiyal Hastane S.aureus (MRSA), aerobik gram negatif çomaklar	Vankomisin+imipenem veya meropenem veya piperasilin-tazobaktam Vankomisin+sefepim veya karbapenem

Şiddetli sepsis/şoklu hastada genişletilmiş antimikrobiyal tedavi endikasyonları

Tedavi	Endikasyon
Gram negatif bakterileri kapsamalı	■ Hastane infeksiyonları ■ Nötropenik veya immünosüpresif olanlar ■ Kronik organ yetmezliğinden dolayı immünolojik bozukluğu olanlar (kalp, karaciğer, akciğer, böbrek)
Gram pozitif bakterileri kapsamalı (vankomisin veya alternatif yeni ajanlar)	■ Yüksek seviyede endemik MRSA (toplumda veya hastanede kazanılmış) ■ Nötropenik hasta ■ İntravasküler kateter infeksiyonu ■ Nozokomiyal pnömoni
Mantar/mayaları kapsamalı (triazol, ekinokandin, amfoterisin B)	■ Standart antibiyotik tedaviye cevap vermeyen nötropenik veya diğer immünosüpresif hastalar ■ Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alanlar ■ Pozitif uygun mantar kültürleri ■ Şiddetli şoklu yüksek riskli hasta ise ampirik tedavide düşününüz

Kaynak kontrolü

- **İnfeksiyon odağı belirlenmeli**
- **Kapalı alan infeksiyonlarının direnaji yapılmalı**
- **İnfekte yabancı cisimlerin kaldırılmalı**
- **Devitalize dokuların debridmanı yapılmalı**
- **Damar içi giriş cihazlarının infeksiyon kaynağı olduğu belirlenirse, yeni vasküler yollar açıldıktan sonra çıkarılmalı**

Volüm destekleyici Tedavi (sıvı, vazopresör ve inotropik destek)

- Kristalloid yada kollid
- Erken dönemde
 - SVB >8 mmHg (MV varsa >12 mmHg olacak şekilde
 - İlk 30 dakika içinde 1000 mL (~ 15 mL/kg) kristalloid veya 300-500 mL kolloid ile tedaviye başlanmalı
- Doku hipoperfüzyonu olan hastalarda daha agresif sıvı tedavisi gerekebilir

- Hedef
 - SVB 8-12 mmHg
 - OAB ≥ 65 mmHg
 - İdrar çıkışı ≥ 0.5 mL/kg/saat
 - SvO₂ $\geq$ %65
 - SvcO₂ $\geq$ %70
- Sağlamaktır
- SvO₂ $\geq$ %65 veya SvcO₂ $\geq$ %70 sağlanamazsa
 - Hct $>$ %30 olacak şekilde
 - eritrosit süspansiyonu ve/veya doputamin infüzyonu

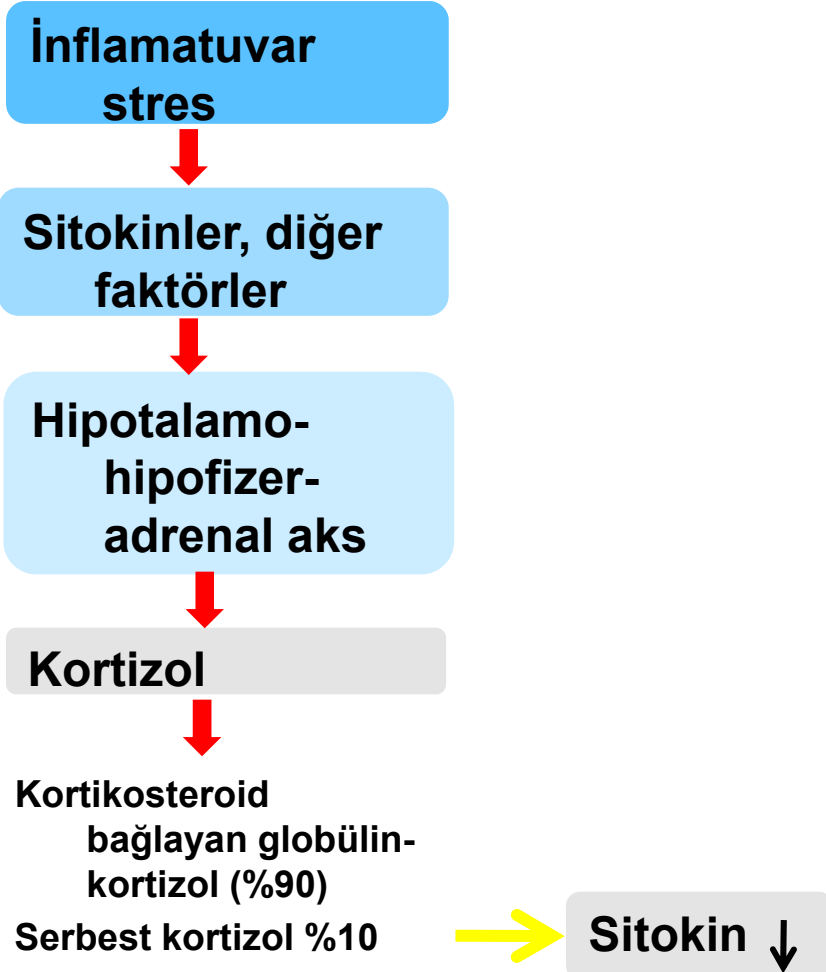
Vazopresör ve inotrop tedavi

- Vazopresör tedavi
 - OAB ≥ 65 mmHg olmalı
 - İlk tercih edilecek vazopresörler norepinefrin ve dopamin
 - Cevap alınamazsa epinefrin
- İnotrop tedavi
 - Kardiyak dolum basıncı yüksek, kardiyak out-put'u düşük miyokard disfonksiyonu olan septik şoklu hastalarda
 - Dobutamin tercih edilmektedir

Sepsiste mekanik ventilasyon

- 6 mL/kg tidal volüm (İdeal vücut ağırlığı)
- Plato basın ölçülmeli
 - Pasif olarak soluyan hastalarda üst plato basıncı <30 cm H₂O olmalıdır
- Ekspirasyon sonrası akciğer kollapsını önlemek için asgari düzeyde bir PEEP ayarlanmalıdır
- Deneyimli kurumlarda yüzükoyun pozisyon düşünülmeli
- Yatak başı yüksekliği yaklaşık 30-45° olmalı
- NIV (hafif orta hipoksemili hastalar

Kortikosteroidlerin fizyopatolojisi



- İnflamasyonla ilişkili hücreleri baskılama
- IL-1, TNF üretim ve aktivitesini düzenleme
- Antiinflamatuvar etki
 - IL-1 reseptör antagonisti, solüble TNF reseptörleri, IL-10 gibi faktörlerin salınması artar
- NO üretimini baskılama
 - Vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik üzerine etki

Akut sistemik hastalık

Bazal kortizol düzeyi

$<15\mu\text{g/dL}$

$15\text{-}34\mu\text{g/dL}$

$>34\mu\text{g/dL}$

AKTH'na kortizol cevabı

$<9\mu\text{g/dL}$

$\geq 9\mu\text{g/dL}$

Olası hipoadrenalizm

Fonksiyonel
hipoadrenalizm
olası değil

Kortikosteroid
replasman tedavisi
önerilir

Kortikosteroid tedavisi
yararsız



Septik şokta kortikosterid

- **CORTICUS çalışma sonuçları**
- AKTH testine cevaba bakmaksızın
 - Plasebo ve hidrokortizon tedavi grupları arasında 28 günlük mortalitede fark yok
 - Kortikosteroid grubunda
 - Süperinfeksiyon ve miyopati de artış
- AKTH testinin kullanılması önerilmemektedir.
- **Bu nedenle SSC kılavuz komitesi kortikosteroidleri septik şoklu erişkinde güçlü öneriden zayıf öneriye yöneltmiştir**
- Sıvı tedavisi ve vazopresöre cevap vermeyen septik şoklu erişkin hastalarda kullanılması şeklinde değiştirilmiştir
- **Hidrokortizon 200 mg/gün** (4 dozda) veya 100mg bolus takiben 10 mg/saat devamlı infüzyon
- Septik şoklu hasta ≥ 7 gün tedavi edilmeli azaltarak kesilmeli

Endojen aktive protein C'nin rolü

■ Antitrombotik etkisini

- Kan pıhtılaşma faktörleri faktör Va ve Vllla'yı inaktive eder ve trombin oluşumunu azaltır

■ Profibrinolitik etkisi

- PAI-1'i inhibe eder ve TAFI'nin etkisini bloke eder.

■ Antienflamatuar etkisi

- Monositlerden proenflamatuar sitokin yapımını baskılar (IL-6, TNF)
- Hasarlı endotel üzerine nötrofil-monosit yapışmasını önler, selektinlerin sunulmasını ve ICAM-1'i azaltır

(Bajzar et al, 1996; Vervloet et al, 1998):
Nesheim et al, 1997, Esmon 1998, Iba et al, 1998

Rekombinant Aktive Protein C (rAPC)

Dellinger RP, et al, Crit Care Med, 2008, Vincent JL. Crit Care Med, 2005;2266, Bernard GR et al, NEJM, 2001;699E
Abraham E. et al. NEJM. 2005;1332

- **APACHEII skoru >25 veya çoklu organ yetmezliği bulunan hastalara önerilmektedir**
(Son 30 gün içinde cerrahi işlem öyküsü varsa önerilmemektedir)

- **APACHEII <20 veya tek organ yetmezliği varsa önerilmemektedir**
- **Hastada**
 - İntrakranial patoloji
 - Sepsise bağlı koagülopati,
 - Kanama eğilimi
 - Trombositopeni(<30.000/mm³),
 - Asidoz
 - Oligüri varsa önerilmemektedir

APC kullanımı için bir Cochrane değerlendirmesi:

- Alanla ilgili tüm çalışmalar değerlendirilmiş ve araştırmacılar ve organizasyonlarla temas kurulmuş
- Dört çalışma dahil edilmiş (4911 hastayı içeren)
- APC'nin 28 mortalite üzerine etkisi bulunmamıştır
- APC'nin etkinliğinin hastalığın şiddeti ile ilgili olmadığı görülmüş
- APC kullanımının kanama riskini artırdığı belirtilmiştir
- Bu derleme çalışmada APC için:
 - **Şiddetli sepsis/Septik şokta kanıt gösterilememiş**
 - **Randomize Kontrollü Çalışmalar ile kanıtlanması gerektiği vurgulanmıştır**

Surviving Sepsis Campaign' (SSC) 2008 kılavuzuna göre

- **Normogliseminin sağlanması ile**
 - **Endotel koruyucu etki** (ICAM-1 ve E-selektin düzeylerini azaltarak)
 - **NO sentezini inhibe ederek** organ yetersizliği ve mortalitede azalma
 - **Anti-inflamatuvar etki** (TNF- , oksijen radikalleri ve ICAM-1 in üretimin inhibe ederek)
- Ağır sepsis hiperglisemili hastalar için
 - İnsülin ile KŞ <150mg/dL düzeyinde tutulması
 - İV insülin alan hastada
 - Kalori kaynağı olarak bir glikozu alması önerilmekte
- KŞ ve insülin infüzyon hızı stabil olana kadar:
 - Her 1-2 saatte bir kan şekeri bakılmalı
 - Stabil olduktan sonra her 4 saatte bir bakılmalıdır

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis

Frank M. Brunkhorst, M.D., Christoph Engel, M.D., Frank Bloos, M.D., Ph.D.,

- VISEP (The Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) çalışmasında:
- Öglisemiye devam ettirmek için:
 - Yoğun insülin tedavisi ile, konvansiyonel tedavi karşılaştırılmış
 - 28 günlük mortalitede fark bulunmamış
 - Yoğun insülin tedavi grubunda yan etki daha fazla
 - Hipoglisemi (%17'ye karşın %4.1)

Renal replasman tedavisi

- Sürekli venö-venöz hemofiltrasyon (SVVH) ve aralıklı hemodiyaliz
- SVVH: sıvı dengesinin daha kolay yönetilmesini sağlamaktadır
- Bikarbonat tedavisi: $\text{pH} \geq 7.15$ olan hipoperfüzyonla indüklenmiş laktik asideminin tedavisinde bikarbonat önerilmemektedir.

Kan ürünleri

- Hemoglobin < 7 g/dL durumunda
 - Eritrosit süspansiyonu verilmeli (Hedef :7 – 9 g/dL)
 - Sepsise bağlı anemide Eritropoetin kullanımı önerilmez
- Kanama ve invaziv işlem öncesi: TDP
- Kanaması olmayan hastalarda:
 - Trombosit < 5000/mm³ olanlara önerilir
 - Artmış kanama riski varlığında
 - trombosit sayısı 5000 -30,000/mm³ arasında tutulmalıdır.
- İnvaziv girişim ve cerrahi planlı hastalarda
trombosit sayısı ≥ 50,000/ mm³

Beslenme

- Şiddetli Sepsis/Septik şok yüksek enerji tüketimi, katabolizma ve negatif nitrojen balansı
- Enteral ve parenteral beslenme tartışmalıdır
 - Enteral beslenmeyi komplike eden dismotilite ve ileus tur.
- Yeni bir çalışma erken enteral beslenmenin morbiditeyi azaltabileceğini göstermiştir
 - Yara iyileşmesi
 - Konak immün fonksiyonu
 - Nitrojen balansını düzelttiği ve intestinal mukozayı koruduğu
 - Daha az infeksiyon
 - Daha kısa süre hastane de kalış ile ilgili bulunmuştur
 - Mortaliteyi etkilememiştir

Koruma

Derin ven trombozu

- Düşük doz anfraksiyone heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin
- Antikoagülan için kontrendikasyon varsa
 - Kompresyon çorabı yada
 - Aralıklı kompresyon araçları

Stres ülser profilaksisi

- Gastrointestinal sistem kanamasından korumak için
 - Proton pompa inhibitörü veya
 - H2 reseptör antagonisti

Paket uygulaması ile ilişkili çalışmalar

(Barochia AV et al,Crit Care Med,2010;38:668-78)

	Rivers ve ark	Trzeciak ve ark	Kortgen ve ark	Shapiro ve ark	Micek ve ark	Nguyen ve ark	Jones ve ark	El Solh ve rak
Yılı	2001	2006	2006	2006	2006	2007	2007	2008
Plan	Prospektif, randomize	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol	Tarihsel kontrol
Alan	Acil	Acil/YBÜ	YBÜ	Acil/YBÜ	Acil/YBÜ	Acil/YBÜ	Acil	Acil/YBÜ
Protokole destek	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Tedavi başlama zamanı	0-6 s	Acilde	0-6 s	0-6s	Acilde	Acilde	0-6s	0-6s
Protokol tedaviler Antibiyotik	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
EGDT	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Steroid	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet
APC	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Düşük tidal volüm	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
İnsülin	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet

Paket uygulaması ile ilişkili çalışmalar

- Diğer paket komponentlerinin uygulanmasında heterojenlik var (belirlenen zaman periyodu içinde antibiyotik kullanma, sıvı, vazopresör, inotrop, kortikosteroid, APC uygulaması,
- Paket uygulaması uyum ve yaşamda önemli düzelme
- Antibiyotik uygulama zamanında kısalma ve uyumlulukta maksimum sonuç fayda
- Antibiyotikler hariç, diğer komponentlerin etkinlikleri hala araştırılmaktadır

Levi MM, et al. Crit Care Med 2010; 38:367–374)

Barochia AV et al, Crit Care Med, 2010;38:668-78

Gao et al. Crit Care Med, 2005;9:764-70

Zambon M et al, Journal of Critical Care, 2008;23:455–460

Cardoso T, et al. Critical Care 2010;13:R83

- İspanya’da yapılan çok merkezli bir eğitim çalışması
- SSC de planlanan tanı, tanımlama ve tedavi konusunda eğitim
- Eğitim uyumun artması ve mortalitenin düşmesi ile ilişkili bulunmuştur
- Sepsis resüsitasyon paket uygulaması 1 yıl sonra baz değerlere dönmüş

Ferrer R et al, JAMA;2008;299:2294

Şiddetli sepsiste tedavi: çok sayıda araştırma düzeyinde çalışma

- Bakteriyel modulatorler
 - Antiendotoxin,
 - BPI
- Antisitokinler
 - IL-1ra,
 - anti-TNF,
 - sTNF-r
- Antiinflamatuvar ajanlar
 - Glukokortikoidler, lökosit adezyon molekül inhibitörleri
- Hemostatik ajanlar
 - Recombinant Human Activated Protein C, ATIII, TFPI, heparin
- Diğer
 - iNOS inhibisyonu, antioksidanlar, thromboxane antagonistleri, bradykinin reseptör antagonistleri

Sonuç olarak

- Ağır sepsiste tüm çabalara rağmen, mortalite ve morbidite hala kabul edilebilir düzeylerde değildir.
 - Ağır sepsiste paket uygulamaları ile birlikte performans değerlendirmesi
 - Bilgi toplama
 - Bilgi analiz
ve
 - Eğitim
 - Uygulama
 - Performans değerlendirilmesi