

Sepsisli Hastanın Yönetimi

Prof. Dr. Seval İZDEŞ

YBÜ Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım Bilim
Dalı

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

Objective: To provide an update to the "Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock," last published in 2008.

Design: A consensus committee of 68 international experts representing 30 international organizations was convened. Nominal groups were assembled at key international meetings (for those committee members attending the conference). A formal conflict of interest policy was developed at the onset of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independent of any industry funding. A stand-alone meeting was held for all subgroup heads, co- and vice-chairs, and selected individuals. Teleconferences and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee served as an integral part of the development.

Methods: The authors were advised to follow the principles of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system to guide assessment of quality of evidence from high (A) to very low (D) and to determine the strength of recommendations as strong (1) or weak (2). The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of low-quality evidence were emphasized. Some recommendations were ungraded (UG). Recommendations were classified into three groups: 1) those directly targeting severe sepsis; 2) those targeting general care of the critically ill patient and considered high priority in severe sepsis; and 3) pediatric considerations.

Results: Key recommendations and suggestions, listed by category, include: early quantitative resuscitation of the septic patient during the first 6 hrs after recognition (1C); blood cultures

SEPSİS

- ABD'de 377/100 000 vakada
- Sepsis sıklığı her yıl % 8-13 artmaktadır
- Dünyada her 3-4 sn'de, 1 kişi sepsis nedeniyle ölüyor (sepsis mortalitesi %30-60)
- Sepsiste ölümler refrakter şok ve çoklu organ yetmezliğinden
- Organ yetmezliği sayısı arttıkça mortalite artıyor

Tanımlar

- **Sepsis:** Enfeksiyon ve iki SIRS kriteri
- **Ağır sepsis:** Akut organ disfonksiyonu ya da doku hipoperfüzyonu bulgusu
- **Septik şok:** Ağır sepsis ve sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon
- **Refrakter septik şok:** Vazopressör tedaviye yanıtız şok

SEPSİS TEDAVİSİ

- Sepsis tedavisinde ana hedefler
 - Sepsis kaynağını yok etmek
 - Erken antibiyotik tedavisi
 - **Etkin doku perfüzyonunu korumak**
 - **Gelişebilecek komplikasyonları önlemek**
 - **Sekonder enfeksiyonları önlemek**

SEPSİSTE HEMODİNAMİNİN BOZULMA NEDENLERİ

- Vazodilatasyon
- Hipovolemi
- Miyokard disfonksiyonu
- Mikrodolaşımda bozukluklar
- Kan akımının dağılımında bozulma

SEPSİSTE HEMODİNAMİK TEDAVİ

• Öncelikle sıvı resüsitasyonu

- Başlangıçta kristalloid sıvılar (G1B)
- 30 ml/kg 30-60 dk'da 500cc bolus şeklinde Isolyte, SF, Ringer
- HES kullanılmamalıdır (G1B)
- Fazla kristalloid verilince albümin de eklenmelidir (G1C)
- Sepsis kökenli doku hipoperfüzyonu varsa daha hızlı ve fazla hacimde sıvı verilebilir (G 1C)
- Sıvı tedavisi değişen dinamik (NB, stroke volüm basıncı) ve statik (KB , KAH vb) göstergelere göre ayarlanmalıdır.

HASTA İZLEMİ

- Pulse oksimetrede oksijenasyon iyiye doku oksijenasyonu da iyidir.
- Şok tedavisi sırasında tüm hastalara invazif hemodinamik izlem gereklidir
- Santral kateter takılmalı
 - Basınç takibi
 - ScvO₂
 - vazopressörler, inotrop uygulamak için

ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- **AĞIR SEPSİS düşünölen hastada ilk 3 saatte**
 - Mekanik ventilasyon açısından değerlendir
 - Laktat seviyelerini izle
 - Sıvı açığı olan hastada 30ml/kg sıvı resüsitasyonuna başla, 500cc bolus şeklinde Isolyte ya da SF (Hipotansif ya da laktat ≥ 4 mmol/l ise)
 - Kültürlerin tamamlandığından,
 - Antibiyotik tedavisinin uygulandığından emin ol

ERKEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

- İlk 6 saat sonunda;
 - **OAB \geq 65mmHg** olacak şekilde **vazopressör** tedavi başla (eğer sıvıya yanıt yoksa; ilk tercih **norepinefrin**) (G 1B)
 - Vazopressör gerekli ise SVK yerleştir
 - Laktat düzeyi >4 mmol/L veya sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon düzelmiyorsa hastayı septik şok açısından değerlendir:
 - **SVB ölç (hedef >8 mmHg) (MV'de >12 mmHg)**
 - **ScvO₂ ölç (hedef $> \%70$)**
 - Laktat izlemine devam et

ERKEN HEDEFLER

İlk 6 saatte:

- SVB: 8 – 12 mm Hg
 - MV'deki hastalar/ azalmış kardiyak kompliyansı olanlar, İAH için daha yüksek degerler hedeflenmeli (12 – 15 mm Hg)
- OAB \geq 65 mm Hg
- İdrar çıkışı \geq 0.5 mL/kg/sa
- ScvO₂ \geq %70
SvO₂ \geq %65
(SaO₂, Hb, CO, dokularda O₂ ekstraksiyonu)
- Normal laktat düzeyleri

ŞOKUN AYIRICI TANISI

- **Kardiyojenik şok**
 - MI, kapak hastalığı, KMP
- **Obstrüktif şok**
 - Aort disseksiyonu, PTE, ciddi kapak darlığı, tamponad, konstriktif perikardit
- **Hipovolemik şok**
 - Kanama, ciddi gastroenterit, pankreatit
- **Distribütif şok**
 - Sepsik şok, şalisilat intoksikasyonu, addison krizi, fulminan hepatit, nörojenik nedenler, genel ve spinal anestezi

ŞOKUN AYIRICI TANISI

	SVB 0-6mmHg	PAOB 5-12mmHg	CO 4-7lt/dk	ScvO ₂ %70-80
Kardiyojenik	+	+++	--	-
Obstrüktif	+++	+	-	-
Hipovolemik	-	-	-	-
Septik	-	-	+	+

Vazopressör ve İnotropik tedavi

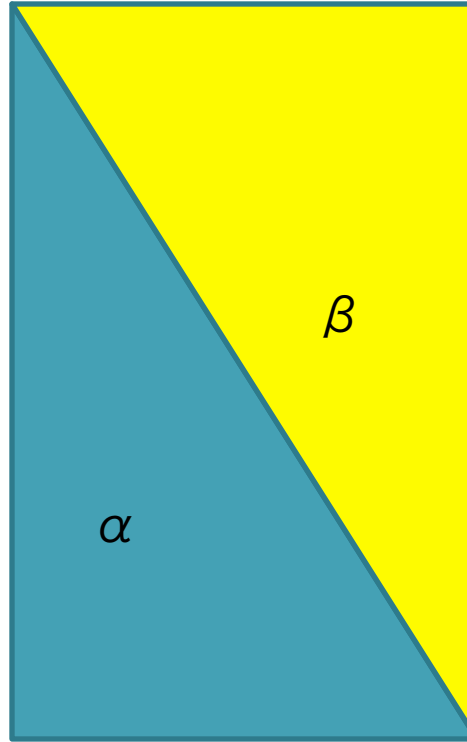
- SV yoldan, infüzyon pompası ile invazif monitorizasyon altında uygulanmalıdır.
- Kısa etkilidirler, dozları azaltılarak kesilmelidir.
- Dozun azaltılırken, hastalar yakın izlemde tutulmalıdır.
- Rebound hipotansiyon olabilir

VAZOPRESÖRLER

- Septik şokta uygun vasopressör sıralaması; norepinefrin > epinefrin > vasopressin > dopamin
- Ağır şoktaki hastalarda (DKB çok düşükse), sıvı resüsitasyonu ile birlikte başlanır. Sıvı resüsitasyonu devam eder ve vasopressörler azaltılmaya çalışılır

ADRENERJİK RESEPTÖRLER

- İsoproterenol
- Dopeksamin
- Dobutamin
- Dopamin
- Epinefrin
- Norepinefrin
- Fenilefrin



NOREPİNEFRİN

- Kuvvetli β_1 ve α_1 agonist, zayıf β_2 agonist
- Güçlü α_1 adrenerjik etki:
Kan basıncında artış vazokonstriksiyona bağlı
- β_1 adrenerjik (inotrop ve kronotrop) etki, vagal refleks ile dengelenmekte

NOREPİNEFRİN

- Güçlü bir vazopressör (hem arteryel hem venöz)
- İnotropik etkileri var
- Septik şokta ilk tercih (0,1-3 μ g/kg/dk)
- Hipovolemi+hipotansiyon+NE = kreatinin \uparrow

NOREPİNEFRİN

- 0.01 – 3 μ g/kg/dk iv infüzyon
- 100 cc %5 Dx içerisinde 8 mg norepinefrin
- Santral kateterden infüzyon pompasıyla
- Yan etkiler: bradikardi, hipertansiyon, aritmiler, miyokard iskemisi
- Preparat: Steradin – **ışıkta korunmalı**

EPİNEFRİN

- Güçlü, nonselektif, α ve β agonist
- α 1 reseptörler ile vazokonstriksiyon:
 - venöz dönüş ve kardiyak debi artar
 - bölgesel dolaşım bozulur
- β 1 reseptörler ile inotrop ve kronotrop etki
- β 2 reseptörler ile vazodilatasyon
 - iskelet kaslarına kan akımı artar
- β 2 mimetik etki ile olumsuz metabolik etkiler
 - hiperglisemi
 - laktat klirensi azalır, metabolik asidoz

EPİNEFRİN

- OAB' nı CI ve vasküler tonüsü arttırarak sağlar
- O₂ sunumunu ve tüketimini artırır
- Bölgesel dolaşımı bozar
- OAB'nı sürdürebilmek için ek ajan gerektiğinde norepinefrine düşük doz epinefrin eklenmelidir (G 2B)
- Taşiaritmiler, iskemi, hipoglisemi, hiperlaktatemi, splanknik dolaşımda bozulma

EPİNEFRİN

- 50 cc %5 Dx içerisine 4 mg
- Doz: 0.01-0.30 mcg/kg/dk
- Santral yoldan uygulanır.
- Bikarbonat, furosemid, fenitoin ile geçimli deęil.
- Aritmi, taşikardi, hipertansiyon, miyokard iskemisine dikkat!

DOPAMİN

- Düşük dozlarda ($<5 \mu\text{g/kg/dk}$): dopaminerjik etkiler
- Orta dozlarda ($5-10 \mu\text{g/kg/dk}$): $\beta 1$ adrenerjik etkiler
 - İnotrop ve kronotrop etki, kardiyak debi artar
- Yüksek dozlarda ($>10 \mu\text{g/kg/dk}$): $\alpha 1$ adrenerjik etkiler
 - Sistemik arteriolar vazokonstriksiyon

DOPAMİN

- Atım hacmini arttırır
 - Kardiyak debi ve ortalama arter kan basıncını arttırır
- **Septik şokta seçilmiş hastalarda önerilir**
(taşiaritmi riski düşük, rölatif bradikardik)
- Düşük doz dopamin renal koruma amaçlı kullanılmamalı (G1A)
- Hipotalamohipofizer hormonal yanıtı etkileyebilir
- Lenfosit apoptozisi, immunsupresyon

DOPAMİN

- 200 mg dopamin 50 cc %5Dx/50 cc SF içesine
- Santral venden, infüzyon pompası ile (maks dozu 25µg/kg/dk)
- Furosemid, bikarbonat ve fenitoin ile geçimsiz.
- Bulanık solüsyonlar ve 24 sa sonunda artan sıvılar atılmalı.
- Yan etkiler: Ektopik atımlar, taşikardi, anjina, barsak iskemisi, vazokonstriksiyon.

Vasopressin

- Düz kas V_1 (V_{1a}) reseptörlerini direkt uyararak vazokons., V_2 reseptörlerle sıvı hemostazını ve V_3 reseptörlerle hipofiz hormonlarını kontrol eder.
- β -adrenerjik aktivitesi olmadığından miyokardiyal O_2 tüketiminde artış oluşturmaz.
- Diğer vazopressörlerle yeterli OAB sağlanamıyorsa, septik şokta kurtarıcı tedavi; vasopressin 0.03-0.04 unite/dk
- Kardiyak, splanknik iskemi

FENİLEFRİN

- Selektif $\alpha 1$ adrenerjik agonist (en az taşikardi)
- Kan basıncını vk ile yükseltir ($0.5-1 \mu\text{g/kg/dk}$)
Kardiyak debi düşebilir ancak kalp hızına etkisi minimal
- Septik şokta (a) norepinefrin ile ilişkili ciddi aritmi varsa, (b) CO yüksek ve KB inatçı düşükse (c) kombine inotrop/vazopressör ve vasopressine rağmen hedef OAB'ın sağlanamıyorsa, kurtarıcı tedavi olarak önerilir (G 1C)

İNOTROPİK TEDAVİ

- Eğer CO düşük, kardiyak dolum basınçları yükselmişse dobutamin infüzyonu önerilmekte
- CO için supranormal düzeylerin hedeflenmesi önerilmemekte

- SvO₂ <%65 ya da ScvO₂ <%70 ise

Htc < %30 ise transfüzyon
Htc > %30 ise dobutamin

- 2,5 μ g/kg/dk ile başlanır (maks.20 μ g/kg/dk)
- Taşikardi ve hipotansiyon doz kısıtlayıcı
- SvO₂ ve ScVO₂ takiplerine göre kademeli olarak arttırılır.

DOBUTAMİN

- Güçlü, nonselektif β ; zayıf α adrenerjik agonist
- β 1 adrenerjik etki ile kardiyak kontraktilite artar
- Dopaminden farkı:
 - Kardiyak dolum basınçları daha düşük
 - Kalp hızına etkisi daha az
 - Sistemik vasküler direnç bir miktar azalmış ya da aynı
- Düşük dozla ($2,5 \mu\text{g/kg/dk}$) başlanır

DOBUTAMİN

- Doz: 2,5 – 25 μ g/kg/dk
- 50 cc SF/50 cc%5Dx içerisine 250 mg dobutamin
- Yan etkiler: taşikardi (doz kısıtlayıcı), ektopik atımlar
- Bikarbonat, furosemid, fenitoin ile geçimsiz

YAN ETKİLER

- İnotropik etkisi olan ajanlar miyokard iskemisini derinleştirebilir.
- Taşikardi ve aritmiler dobutamin için doz kısıtlayıcı.
- Özellikle sıvı açığı olan hastalarda dobutamin hipotansiyona yol açabilir.
- Uzun süreli kullanımda tolerans gelişebilir.
- İleri kalp yetmezliğinde β reseptör duyarsızlığı geliştirse hastalar dobutamine yanıtız olabilir.

YAN ETKİLER

- Norepinefrin dopamine göre daha az aritmojeniktir.
- Norepinefrinin barsak mukozası oksijenasyonuna dopamine göre daha az olumsuz etkisi vardır.
- Epinefrin ciddi metabolik bozukluklara yol açabilir, splanknik dolaşım üzerine olumsuz etkileri vardır.

UYGULAMA

- SVB: 8 –12 mmHg olacak şekilde, 500-1000 cc kristalloid sıvı iv boluslar (30 dk'da) + H. Albumin (8 saat ara ile 100 mL %20) (Hastaları pulmoner ödem açısından takip et)
- OAB > 65 mmHg olacak şekilde norepinefrin/epinefrin/dopamin (seçilmiş hastalarda)
- ScvO₂ > %70 olacak şekilde önce Htc > %30'a çıkar
Dobutamin 2.5 µg/kg/dk başla, ScvO₂'yi izle
- Transfüzyon: ciddi taşikardi, düşük ScvO₂ ve Htc < %30 , EKG'de iskemi bulgusu varsa

STEROİD TEDAVİSİ

- Yeterli sıvı ve vazopressörlerle hipotansiyon devam ediyorsa, IV hidrokortizon tedavisi düşünülmeli (G 2C)
- Sepsis de şok bulgusu yoksa tedavide hidrokortizon kullanılmamalıdır (G1 D)
- Hidrokortizon verileceğinde ACTH stimülasyon testi yapılması önerilmez (G 2B)
- Kortizol düzeyi $<18\mu\text{g/dL}$ ise steroid tedavisine başlama endikasyonu
- Hidrokortizon dozu IV 200 mg/gün (infüzyon) (G 2C)
- Vasopressör gereksinimi yoksa, hidrokortizon tedavisi de azaltılmalı (G 2D)

SEPSİS BAĞLI ARDS

- V_T 6 ml/kg (G 1A) $P_{plt} \leq 30$ cmH₂O (G1B), permisif hiperkapni.
- Orta veya ciddi ARDS hastalarda yüksek PEEP (G 2C)
- Refrakter hipokside recruitment manevraları kullanılmalı (G 2C)
- $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg prone pozisyonu (pratiği varsa) (G 2B)
- Doku hipoperfüzyon bulguları yoksa, kısıtlı sıvı tedavisi (G 1C)
- SSD; hasta uyandırılabiliriyorsa, hemodinamik olarak stabilse (vasopressör ajan olmadan), yeni potansiyel ciddi bir durum yoksa, düşük basınçlar, PEEP ve FiO_2 gereksinimi. SSD başarılıysa ekstübasyon (G 1A).

SEPSİSTE SEDASYON, ANALJEZİ VE NÖROMUSKÜLER BLOKAJ

- MV'deki septik hastada sürekli veya aralıklı sedasyon minimize edilmeli (G1B)
- ARDS yoksa, NMB kaçınılmalı (G1C)
- NMB, $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg ise 48 sa'den daha kısa süre kullanılabilir (G 2C)
- NMB kullanılırken blok derinliğini belirlemek için train-of-four monitörizasyonu kullanılmalıdır (G1C)

AĞIR SEPSİSDE NÜTRİSYON

- İlk 48 sa içinde, tolere ederse oral ya da enteral uygulanmalı (G 2C)
- İlk hafta zorunlu tam kalorik beslenmeden kaçınılmalı, düşük doz beslenme (günlük 500 kalori) tolere ettikçe artırılmalı (G 2B)
- İlk 7 günde, yalnız TPN veya enteral beslenme ile birlikte TPN yerine, iv glukoz ve enteral nütrisyon uygulanmalı (G 2B)
- Spesifik immünmodülasyon yapan nütrisyon (arginin, glutamin vb) yerine immunmodülasyon yapmayan nütrisyon kullanılmalı (G 2C)

GLUKOZ KONTROLÜ

- Kan glukozunu ≥ 110 ve ≤ 180 mg/dL tutmak için protokolize kan şekeri yaklaşımı ile insülin dozu ayarlanmalıdır (G 1A)
- Kan glukoz düzeyleri ve insülin infüzyon hızı stabil hale gelene kadar her saatte bir, stabil hale geldiğinde ise 4 saatte bir monitörize edilmelidir (G1C)
- Kapiller kandan glukoz düzeyi dikkatli yorumlanmalıdır, kapiller kan glukoz değerleri arterial kan ya da plazma glukoz değerlerini tam doğru yansıtmayabilir

STRES ÜLSER PROFLAKSİSİ

- Kanama risk faktörleri olan ağır sepsis / septik şoklu hastalarda, H₂RB ya da PPI ile proflaksi uygulanmalı (G 1B)
- Proflakside; H₂RB'dense, PPI tercih edilmeli (G 2D)
- Risk faktörü olmayan hastalar, proflaksi almamalıdır (G 2B)

DVT PROFLAKSİSİ

- Ağır sepsiste farmakoterapi (G1B), günlük sc LMWH ile yapılmalı (G 2B)
- Kreatinin kl.<30 mL/dk ise, dalteparin veya düşük renal metabolizması olan diğer LMWH'lerin (G 2C) veya UFH (G1A) kullanılmalı
- Ağır sepsiste; farmakoterapi ve aralıklı pnömotik kompresyon ile kombine yapılmalıdır (G 2C)
- VTE farmakoproflaksi alamayan septik hastalarda, KE yoksa mekanik proflaktik tedavi kullanılır, ancak VTE riski, farmakoproflaksi başlayınca azalır (G 2C)

RENAL REPLASMAN TEDAVİ

- SRRT ve aralıklı hemodiyaliz, ciddi sepsis ve ABY olan hastalar için eşdeğerdir (G 2B)
- Hemodinamik olarak unstabil septik hastalarda sıvı dengesini sağlamak için SRRT kullanılmalı (G 2D)
- $\text{pH} \geq 7.15$ olan sepsisli hastada, hipoperfüzyon nedeniyle gelişen laktik asideminin tedavisinde bikarbonat önerilmemektedir (G 2B)

DİĞER DESTEK TEDAVİLERİ

- Doku hipoperfüzyonu ortadan kalktığıında; myokardial iskemi, ciddi hipoksi, ya da akut kanama yoksa, Hb < 7 gr/dL'nin kan transfüzyonu (G 1B)
- Eritropoetin ve Antitrombin kullanımı önerilmez (G 1B)
- Kanama yoksa, girişim yapılmayacaksa, koag. testlerini düzeltmek için TDP kullanılmamalı (G 2D)
- Trombosit; $\leq 10,000/\text{mm}^3$ ise belirgin kanama olmasa da, $\leq 20,000/\text{mm}^3$ ve ciddi kanama riski varsa, proflaktik TS verilir. Aktif kanama varsa ,cerrahi veya invaziv işlemler için trombosit sayısının $\geq 50,000/\text{mm}^3$ olması hedeflenir (G 2D)
- Immunglobulin IV kullanımı önerilmez (G 2 B)
- Ciddi sepsiste IV selenyum kullanımı önerilmez (G 2B)

Teşekkürler.....