



**EMEK ASİSTAN
EĞİTİM PROGRAMI**



SEPSİS ve SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ayşe Batirel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

SUNUM PLANI

- **Sepsis tanımı - Epidemiyoloji**
- **Sepsis skorlamaları**
- **Sepsis patogenezi**
- **Sepsis tanısı**
 - **Geleneksel tanı yöntemleri**
 - **Yeni jenerasyon tanı yöntemleri**
- **Rehber eşliğinde sepsis ve septik şok tedavisi**

SEPSİS - TANIM

- Enfeksiyona karşı kontROLSÜZ immün yanıtın neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu
- Fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal bozukluklarla seyreden klinik **sendrom**
- Sepsisteki inflamatuvar yanıt “**Multi-Organ Disfonksiyonu Sendromu (MODS)**” ve ölüme neden olabilir.



SEPSİS - Epidemiyoloji

- Küresel tahmin: 31.5 milyon olgu /yıl
- Erişkin hastane yatışlarının %6'sının nedeni
- YBÜ kabullerinin % 10-37'sinin nedeni
- ABD-2014: 173.690 sepsis tanılı hasta,retrospektif kohort:
 - %58 hastada **YBÜ yatış endikasyonu**
 - %16 hasta **septik şokta**



SEPSIS - MORTALITE

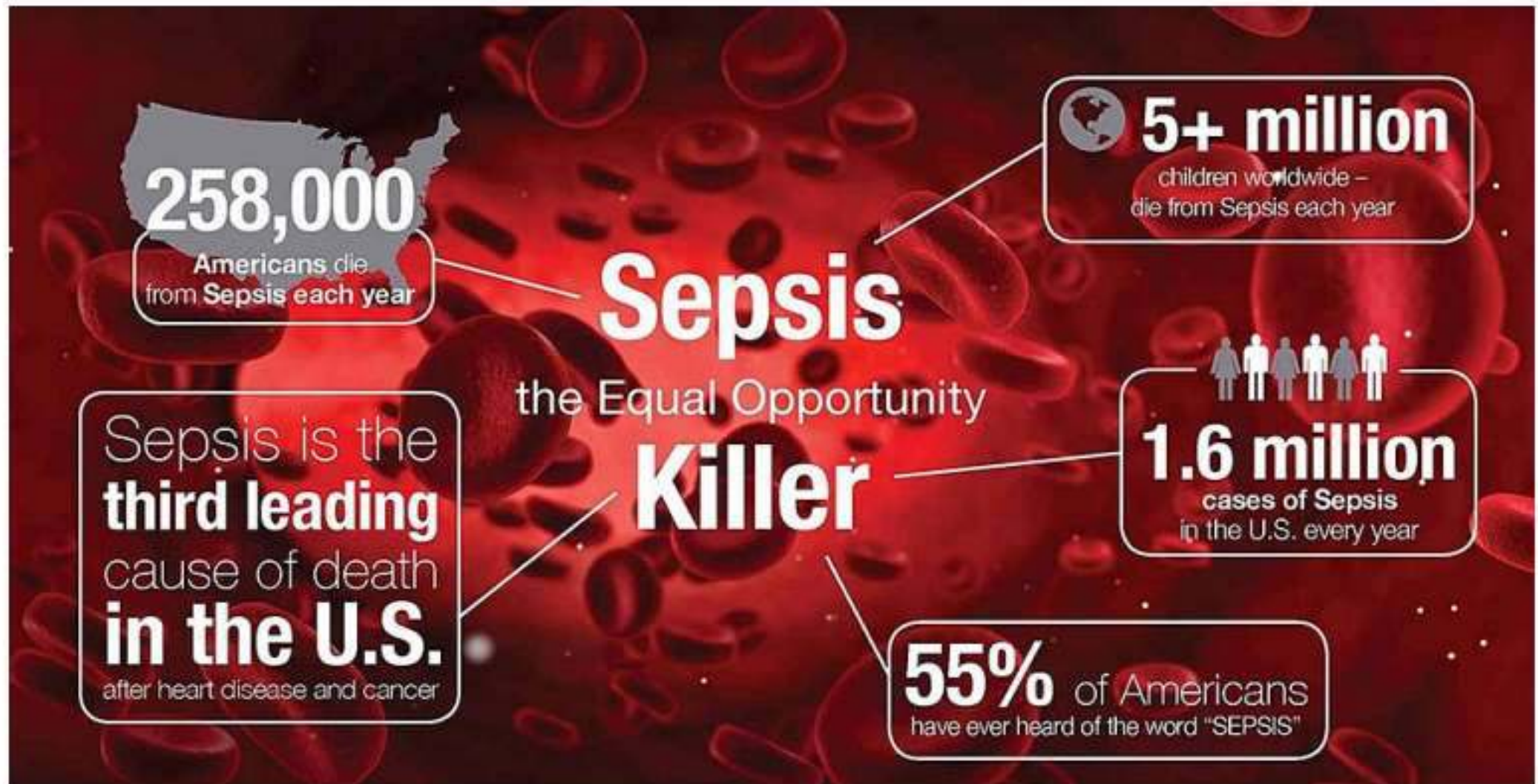


FIGURE 1: Sepsis: the silent killer.

SEPSİS - MORTALİTE



- Hastane mortalitesi: **%20-70**
- **İlk 1 saat içinde etkin tedaviye başlanırsa sağkalım: %80**
- Her bir saatlik gecikme için mortalite **%8-10 artar !**
- **Septik şok - kaba mortalite: % 47**



Sepsis için risk faktörleri



Konağa ait faktörler

- İleri yaş – YD, infant
- Altta yatan hastalık
 - Diabetes mellitus
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - KOAH
 - Siroz
 - Granülositopeni
- Geniş travma / yanıklar
- Kortikosteroid / diğer immünosupresif tedavi

- Yaşlanan popülasyon
- Kronik hastalıkların agresif tedavisi
- Antimikrobiyal direnç

Tedaviye ait faktörler

- YBÜ'de bakım
- İnvaziv damar içi kateterler
- Fazla miktarda parenteral mayi, kan/kan ürünleri verilmesi
- Hemodiyaliz
- Diğer invaziv kateter ve enstrümantasyonlar
- Büyük cerrahi girişimler

TOPLUM KÖKENLİ SEPSİSTE ENFEKSİYON ODAĞI

Common infections can lead to sepsis

Among adults with sepsis:



had a lung infection
(e.g., pneumonia)



had a urinary tract infection
(e.g., kidney infection)



had a type of gut infection



had a skin infection

1/6 unknown

- 2/3'ünde etken saptanabilir: Gram (-):%38-62, Gram (+): %40-52
- Mantar %5-19, Virüs: %1-7

	SEPSİS	SEPTİK ŞOK
1991 Sepsis - 1	Olası / kanıtlanmış enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis / ağır sepsis+ yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyon
2001 Sepsis - 2	Olası / kanıtlanmış enfeksiyon + SIRS ≥ 2	Sepsis / ağır sepsis+ yeterli sıvı desteğine rağmen hipotansiyon
2016 Sepsis - 3	Olası / kanıtlanmış enfeksiyon + SOFA ≥ 2	Sepsis + sıvı tedavisine yanıtızsız hipotansiyon: Laktat > 2 mmol/L Ortalama arteriyel basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg için vazopressör

SIRS Etiyolojisi



- Miyokard enfarktüsü
- Pankreatit
- Konvülsiyon
- İlaç bağımlılığı
- Cerrahi işlemler
- Toksik epidermal nekroz
- Transfüzyon reaksiyonları
- Üst GIS kanaması
- Vaskülit
- Hematolojik malignite
- Barsak perforasyonu
- Akut mezenter iskemisi
- Adrenal yetmezliği
- Otoimmün bozukluklar
- Yanıklar
- Kimyasal aspirasyon
- Siroz
- Kutanöz vaskülitler
- Dehidrasyon
- İlaç reaksiyonları
- Eritema multiforme
- Hemorajik şok

Surviving Sepsis Campaign

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

Genel parametreler

Inflamatuvar parametreler

Hemodinamik parametreler

Organ disfonksiyonu parametreleri

Doku perfüzyon parametreleri



**Tanısal değil
Enfeksiyonu
saptamaz !**

**Society of Critical Care Medicine (SCCM)
European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)**

Dellinger RP, et al. Intensive Care Med 2013; 39(2): 165-228
Crit Care Med 2013; 41(2): 580- 637.

2012 - Sepsis tanısında parametreler

Genel deęişiklikler:

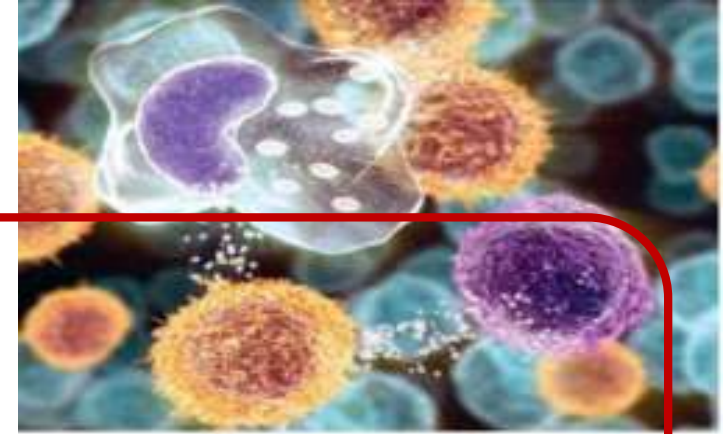
- Ateş ($> 38,30^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)
- Taşikardi ($> 90/\text{dk}$)
- Takipne ($>20/\text{dk}$)
- Bilinç durumunda deęişiklik
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ($>20 \text{ ml/kg}$, 24 saatten fazla)
- Diyabet olmaksızın hiperglisemi (plazma glukoz $>140 \text{ mg/dl}$)



2012 - Sepsis tanısında parametreler

İnflamatuvar değişiklikler :

- Lökositoz ($> 12,000 /\text{mm}^3$)
- Lökopeni ($<4,000 /\text{mm}^3$)
- Normal beyaz küre sayısı, $> \%10$ 'dan fazla immatur form
- Plazma C-reaktif protein (CRP) : NÜS $> 2 \text{ SD}$
- Plazma prokalsitonin (PCT) düzeyi: NÜS $> 2 \text{ SD}$



2012 - Sepsis tanısında parametreler

Hemodinamik deęişiklikler:

■ Arteriyel hipotansiyon

- sistolik KB < 90 mmHg;
- ortalama arteriyel basınç < 70 mmHg ya da
- sistolik kan basıncında > 40 mmHg değişiklik



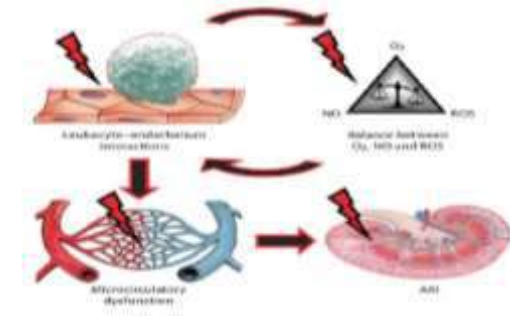
■ Mikst venöz oksijen satürasyonunda artış (> %70)

■ Kardiyak endekste artış (> 3.5 litre/dk/vücut yüzey m²)

2012 - Sepsis tanısında parametreler

Organ disfonksiyonu değişkenleri:

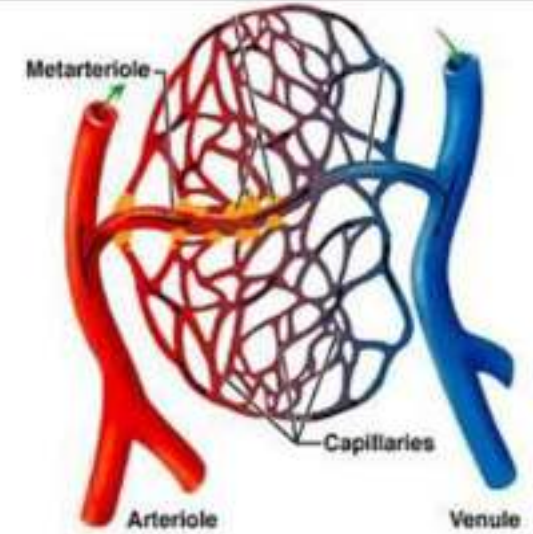
- **Arteriyel hipoksemi** ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
- **Akut oligüri** (yeterli sıvı replasmanına rağmen en az 2 saat süre ile idrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saat ya da 45 ml/s)
- **Kreatinin artışı** ($> 0,5$ mg/dl)
- **Koagulasyon anormallikleri** ($INR > 1,5$ veya $aPTT > 60$ sn)
- **Paralitik ileus**
- **Trombositopeni** ($< 100,000 /\mu l$)
- **Hiperbilirubinemi** (total bilirubin > 4 mg/dl)



2012 - Sepsis tanısında parametreler

Doku perfüzyon değişkenleri:

- **Hiperlaktatemi (laktat >1 mmol/L),**
 - Hücresel disfonksiyon
 - Yetersiz oksijen solunumu
 - Bozulmuş aerobik solunum
 - Hızlanmış aerobik glikoliz
 - Azalmış hepatik klirens
- **Bozulmuş kapiller dolum veya beneklenme**



Blood returned to tissue



ADAM

2016 – SEPSİS ve SEPTİK ŞOK

Clinical Review & Education

JAMA - 2016

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

Research

JAMA - 2016

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Frank M. Brunkhorst, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH; André Scherag, PhD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; Jeremy M. Kahn, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Gabriel J. Escobar, MD; Derek C. Angus, MD, MPH

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

SEPSİS: konakçının enfeksiyona karşı regülasyonu bozulmuş hayatı tehdit eden yanıtı

Sepsis: enfeksiyon kanıtı + **SOFA*** skorunda
 ≥ 2 puan artış (organ disfonksiyonu)

* **SOFA (Sequential / Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

Sepsisin erken tanısı

“Erken sepsis”in belirlenmesi

- Enfeksiyon ve bakteriyemi → → → **Sepsis !**
- Erken sepsis ??? En sık skorlamalar: **qSOFA, NEWS**
- Sepsis olduğundan şüphelenilenlerin izlenmesi önemli
- **Farkındalık**: eğitim kampanyaları
- Değerlendirmeyi hızlandırmak için **uyarı sistemleri** :
 - Hastaların inflamasyonunu sepsisli olarak yanlış sınıflandırabilir.
 - Daha yüksek oranda antibiyotik kullanımı
 - Daha yüksek *Clostridioides difficile* enfeksiyonu
 - 30 günlük mortaliteyi etkilemiyor.



The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

Quick SOFA (qSOFA)

- Yeni bir hasta-başı indeksi
- SOFA skorunun modifiye versiyonu

- **Solunum sayısı ≥ 22 /dk**
- **Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg**
- **Mental durum değişikliği (GKS <13)**

- ≥ 2 +  sepsise bağlı kötü sonlanım

Development and validation of a modified quick SOFA scale for risk assessment in sepsis syndrome

Yasemin Cag¹*, Oguz Karabay²†, Oguz Resat Sipahi³†, Firdevs Aksoy⁴†, Gul Durmus⁵†, Ayse Batirel⁶†, Oznur Ak⁶†, Zeliha Kocak-Tufan⁷†, Aynur Atilla⁸†, Nihal Piskin⁹†, Turkay Akbas¹⁰†, Serpil Erol¹¹†, Derya Ozturk-Engin¹¹†, Hulya Caskurlu¹†, Ugur Onal³†, Haluk Erdogan¹²†, Aslihan Demirel¹³†, Arzu Dogru¹†, Rezan Harman¹⁴†, Aziz Ahmad Hamidi¹⁵†, Derya Karasu¹⁶†, Fatime Korkmaz¹⁷†, Pinar Korkmaz¹⁸†, Fatma Civelek Eser¹⁹†, Yalcin Onem²⁰†, Sinem Cesur¹⁰†, Musa Salmanoglu²⁰†, İlknur Erdem²¹†, Hüsrev Diktas²²†, Haluk Vahaboglu¹

- 22 merkezden toplam 580 hasta
- **Modifiye qSOFA (mod-qSOFA) skoru: qSOFA skoruna yaş eklendi** (> 50 yaşında = bir puan) ve geleneksel skorla karşılaştırdı
- Gelişmiş triyaj ve ölümcül sepsis sendromun yönetimi için hastalarda erken risk değerlendirmesi için **modifiye qSOFA skorunun** kullanılmasını öneriyoruz.

SOFA Skoru

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

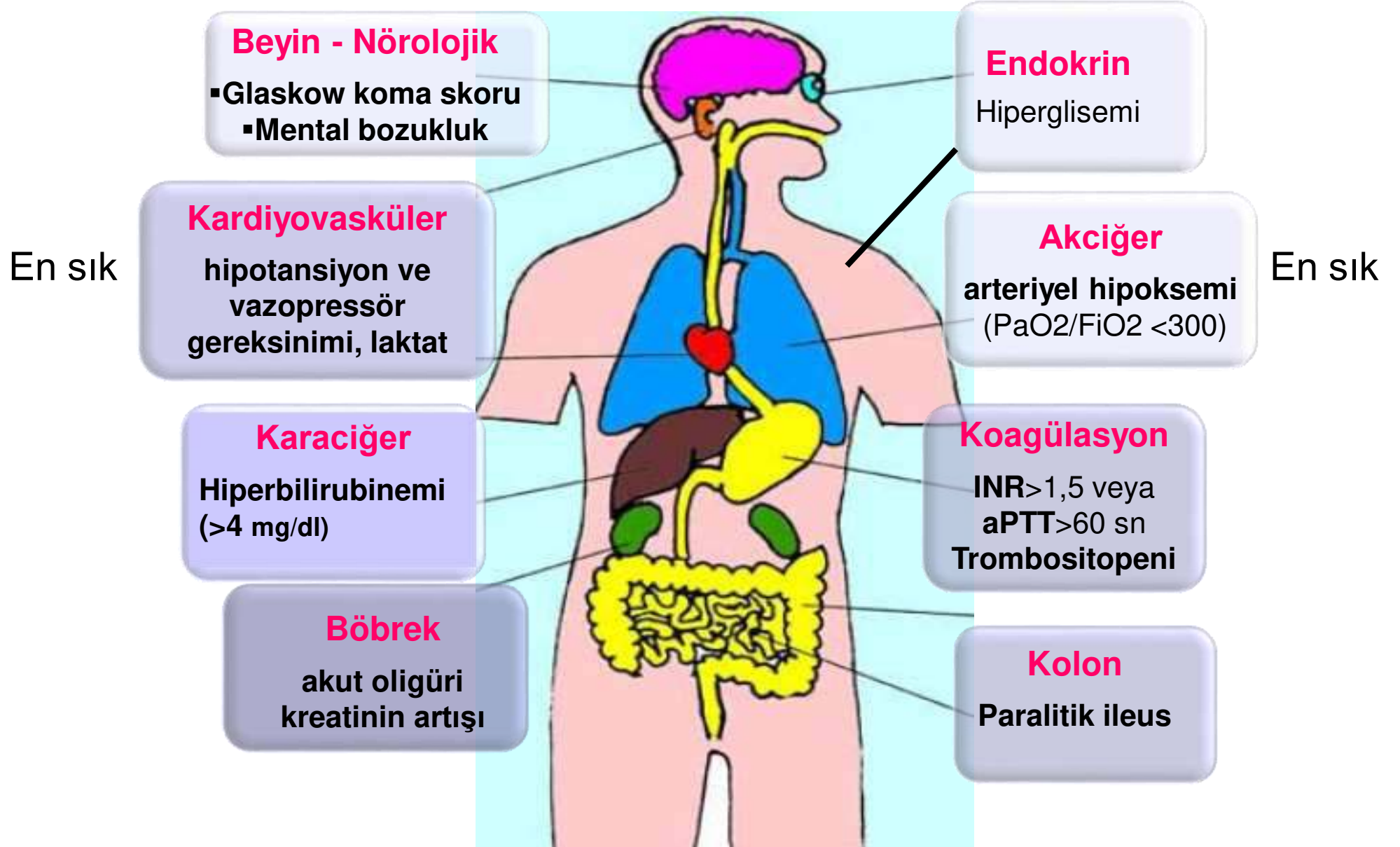
^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

SOFA (Sequential / Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Multi-organ disfonksiyonu sendromu (MODS)



REVIEW

Open Access



Raising concerns about the Sepsis-3 definitions

Massimo Sartelli^{1*}, Yoram Kluger², Luca Ansaloni³, Timothy C. Hardcastle^{4,7,5}, Jordi Rello⁵, Richard R. Watkins^{6,7}, Matteo Bassetti⁸, Eleni Giamarellou⁹, Federico Coccolini³, Fikri M. Abu-Zidan¹⁰, Abdulrashid K. Adesunkanmi¹¹, Goran Augustin¹², Gian L. Baiocchi¹³, Miklosh Bala¹⁴, Oussema Baraket¹⁵, Marcelo A. Beltran¹⁶, Asri Che Jusoh¹⁷,

- **SOFA ≥ 2 'ye göre organ yetmezliği tanımı YBÜ'de doğru ve güvenli**
- **SOFA skoru küresel olarak erişilebilir değil, iyi bilinmiyor.**
- **Uygulanabilirliği YBÜ dışında karmaşıktır.**
- **qSOFA: risk sınıflandırması aracı**
- **SIRS: acil serviste tarama aracı**
- **Sepsisli hastaları erken belirlemek için, SIRS'nin duyarlılığından ve qSOFA'nın özgüllüğünden yararlanarak ikisinin birlikte kullanımı**

SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Bu rehberdeki öneriler; bir hastanın klinik değişkenleri ile klinisyenin karar verme yeteneğinin yerini alamaz.

Bu kılavuzlarla en iyi uygulamayı yansıtmak amaçlanmıştır.

Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

Screening and early treatment

Screening for patients with sepsis and septic shock

Recommendation

1. For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement programme for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients and standard operating procedures for treatment

Strong recommendation, moderate quality of evidence for screening

Strong recommendation, very low-quality evidence for standard operating procedures

- **SIRS**
- **qSOFA**
- National Early Warning Score (**NEWS**)
- Modified Early Warning Score (**MEWS**)

Machine learning may improve performance of screening !

SSC 2021 REHBERİ

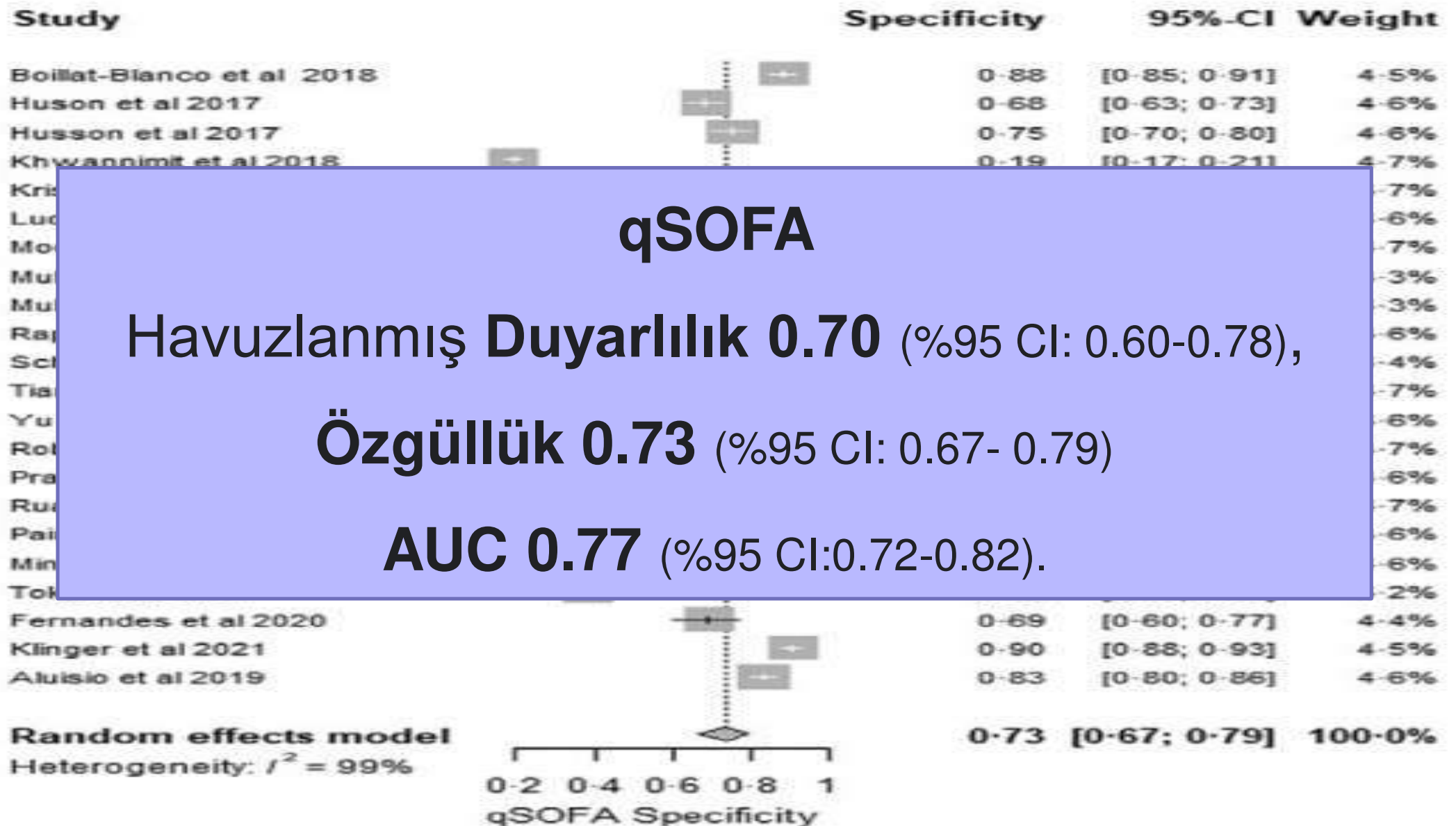
Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

- **qSOFA**, enfeksiyona bağlı organ disfonksiyonunun erken tanımlanması için dört **SIRS kriterinden** ikisine sahip olmaktan **daha spesifik**, ancak **daha az duyarlıdır**.
- **Ne SIRS ne de qSOFA sepsis için ideal tarama araçları değildir.**

qSOFA



SIRS

Study Specificity 95%-CI Weight



National Early Warning Score (NEWS)

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P, or U

Chart 2: NEWS thresholds and triggers

NEWS score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

* Response by a clinician or team with competence in the assessment and treatment of acutely ill patients and in recognising when the escalation of care to a critical care team is appropriate.

**The response team must also include staff with critical care skills, including airway management.

Modified Early Warning Score (MEWS)

Score	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory rate		< 9		9 - 14	15 - 20	21 - 30	> 30
Saturation rate (with therapy)	< 90						
Heart frequency		< 40	40 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 130	> 130
Systolic blood pressure	< 70	70 - 80	81 - 100	101 - 200			
Temperature		< 35.1	35.1 - 36.5	36.5 - 37.5	> 37.5		
Consciousness				A	V	P	U
Urine production	< 75mL in the last 4 hours						
Nurse being worried	1 point						

A = Alert V = Response to verbal stimulation P = Response to painful stimulation U = Unresponsive

RIT protocol


1. Determine MEWS → MEWS ≥ 3 contact clinician on duty
2. Clinician on duty assess patient < 30 min and draft a plan for treatment
3. Effect of treatment is analyzed < 60 min
4. If no effect of treatment → clinician on duty contacts RIT = rapid intervention team (RIT)
5. If not complied with 2,3,4 → clinician on duty or nurse contacts RIT
6. Document aberrant parameters in the patient' charts

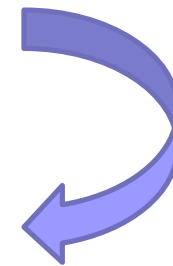


Research paper

A comparison of different scores for diagnosis and mortality prediction of adults with sepsis in Low-and-Middle-Income Countries: a systematic review and meta-analysis

Bayode R Adegbite, MD^{a,b,c}, Jean R Edoa, MD^{a,b,c}, Wilfrid F Ndzebe Ndoumba, MD^a, Lia B Dimessa Mbadinga, MD^a, Ghyslain Mombo-Ngoma, PhD^{a,c,d}, Shevin T Jacob, MD^{e,f}, Jamie Rylance, PhD^{e,g}, Prof. Thomas Hänscheid, PhD^h, Prof. Ayola A Adegnika, PhD^{a,c,i}, Prof. Martin P Grobusch, FRCP^{a,b,c,j,k,*}

- Sepsis için **linik skorlamalar gelir düzeyi yüksek ülkelerde** geliştirilmiş ve uygulanmıştır.
- **Gelir düzeyi orta ve düşük ülkelerde (18 Mayıs 2021) :**
 - SIRS ?**
 - qSOFA ?**
 - MEWS ?**
 - Universal Vital Assessment (UVA) (validasyon gerekli)
- Havuzlanmış analizde önemli **heterojenite**
- Bireysel puan performansları: “zayıf”  “kabul edilebilir”

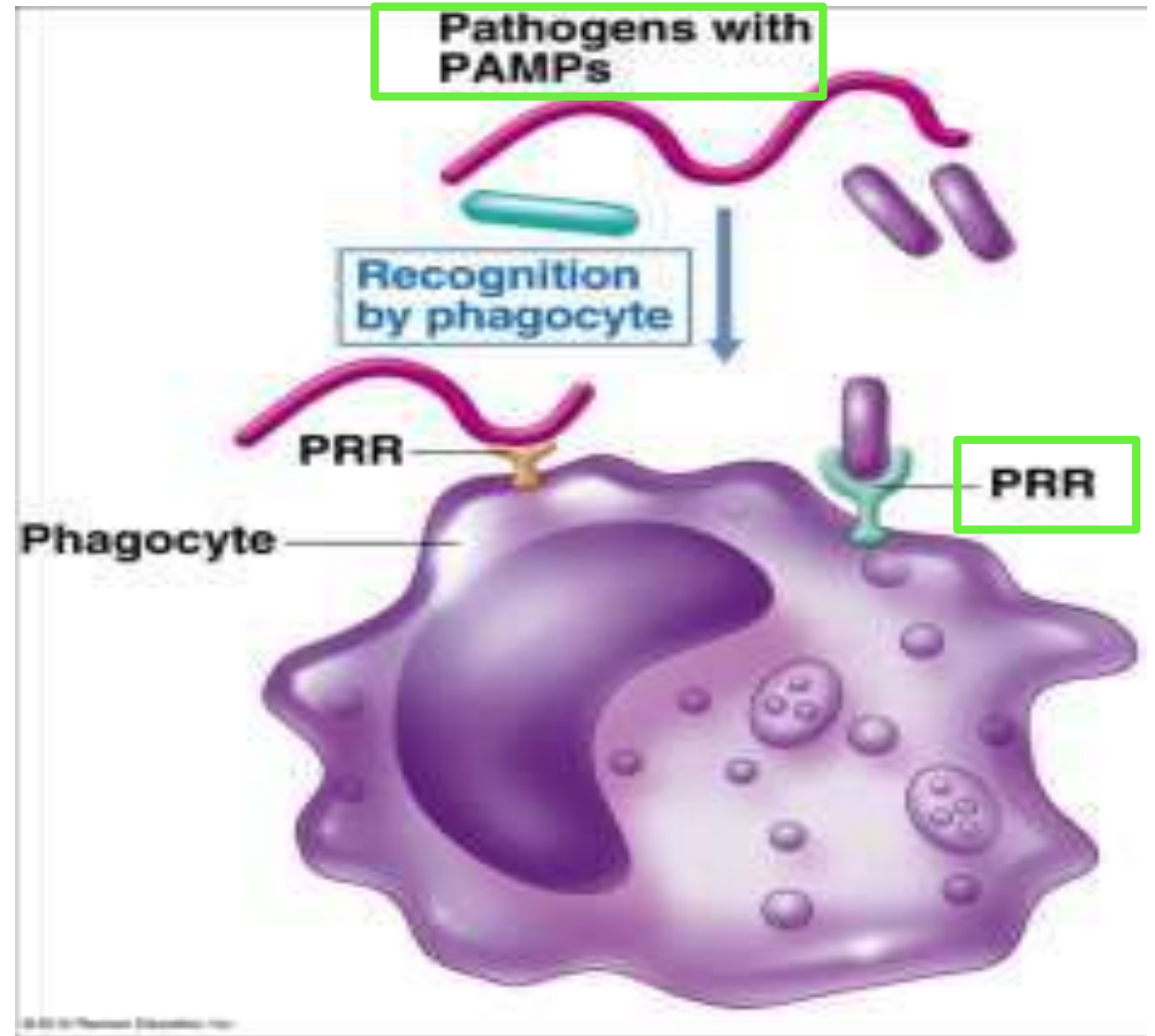


Kombine ya da ardışık kullanım ???

ENFEKSİYONA NORMAL YANIT

- **Doğal immun yanıt:** Monositler, makrofajlar, lökositler, dendritik hücreler, NK hücreler

➤ Konak hücreleri üzerindeki “**PRR** (Pattern recognition receptors)”ler mikroorganizmalar üzerindeki “**PAMP** (pathogen-associated molecular patterns)”lara bağlanır.



Pattern recognition receptors (PRR)

1. Toll-like reseptörler (TLR)
2. NOD-like reseptörler (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) (NLR)
3. RIG-1-like helikazlar (Retinoic acid inducible gene-1 like) (RLR)

**TLR kodlayan gen polimorfizmi
→ bakteriyel enfeksiyonlara eğilim**

**KontROLSÜZ TLR stimülasyonu →
sepsiste inflamasyon ve doku hasarı**

TLR'lerin birleşmesi, sitosolik
nükleer faktör-KB (NF-KB)'nin
aktivasyonu

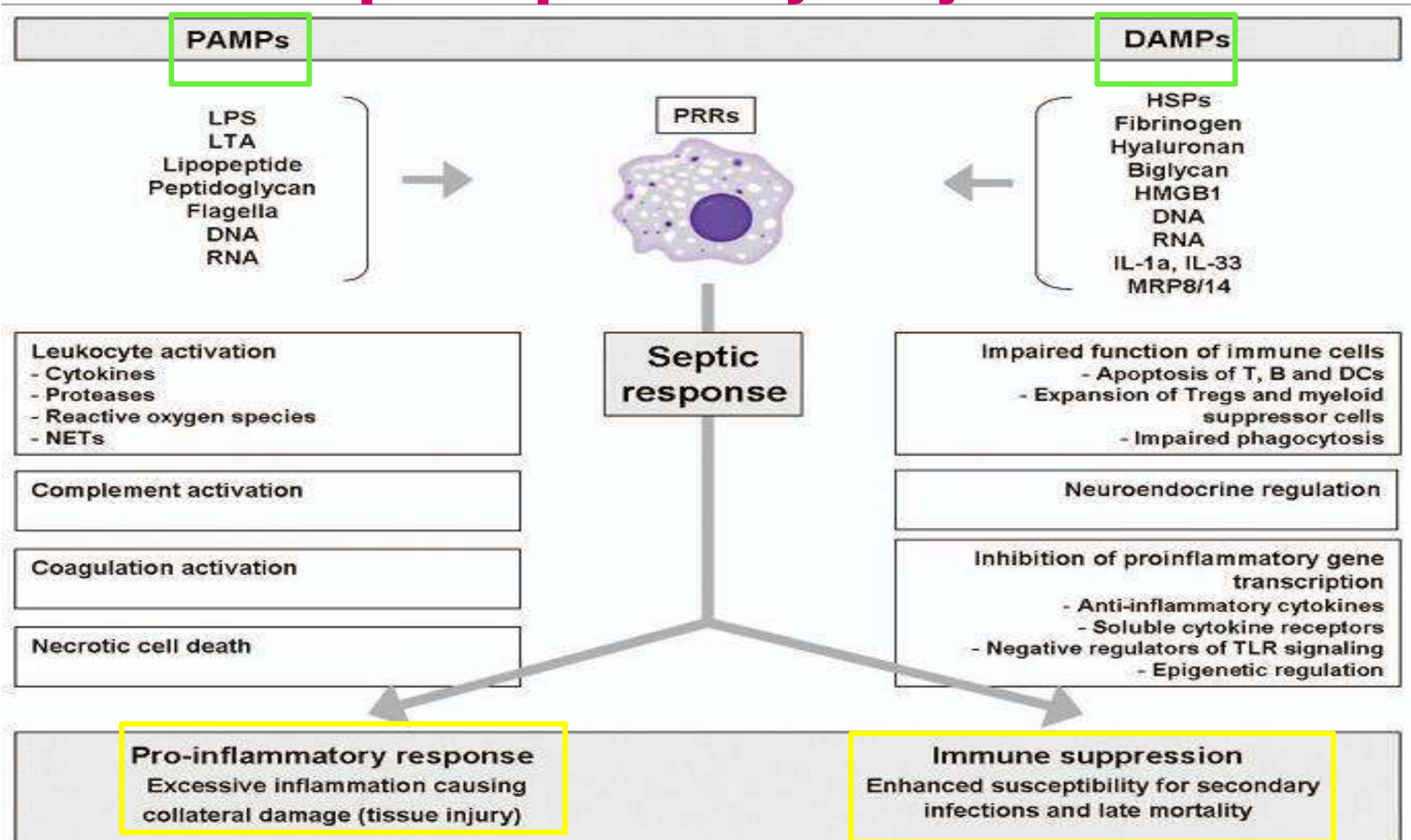
NF-KB, sitoplazmadan çekirdeğe
hareket eder, transkripsiyon
bölgelerine bağlanır

Proinflamatuvar sitokinler ($\text{TNF}\alpha$, IL-1),

Kemokinler (hücreler arası adezyon
molekülü-1 [**ICAM-1**], vasküler hücre adezyon
molekülü-1 [**VCAM-1**])

Nitrik oksit (NO)

Sepsis patofizyolojisi



Pro-inflamatuvar

İnflamasyonun tetiklenmesi

- Lökosit adezyonu
- Araşidonik asit metabolitlerinin aktivasyonu
- Kompleman aktivasyonu
- Nötrofil kemotaksisi

Koagülasyonun tetiklenmesi

- Doku faktörünün artışı
- Membran koagülanlarının artışı

Anti-koagülan aktivitenin inhibisyonu

- Trombomodulin azalması
- P-antitripsin artışı

Fibrinolizisin inhibisyonu

- PAI-1 artışı

Anti-inflamatuvar

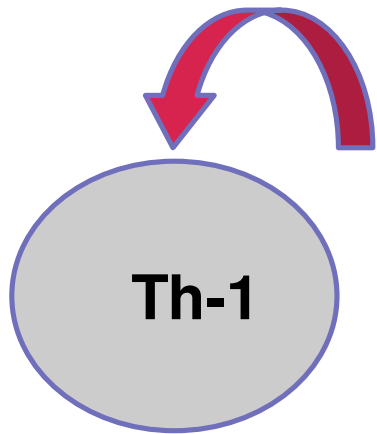
İnflamasyonun inhibisyonu

- TNF inhibisyonu
- Akut faz reaktanlarının güçlendirilmesi
- İmmunglobulinlerin arttırılması
- T lenfosit fonksiyonlarının baskılanması
- Makrofaj fonksiyonlarının baskılanması

Koagülasyonun inhibisyonu

- Sitokinler tarafından koagülasyonun aktivasyonunun baskılanması

Pro-inflamatuvar

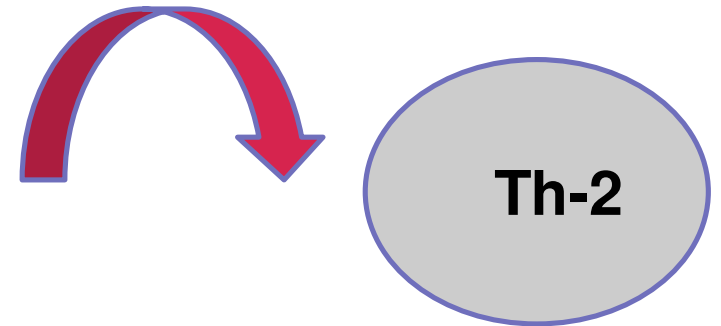


- TNF α
- IL-1
- IL-2
- **IL-6**
- IL-8
- PAF



Anti-inflamatuvar

- IL-1 Ra
- IL-4
- IL-10
- **IL-6**
- IL-13
- Solubl TNF reseptörleri
- Epinefrin
- Kortizol
- α -MSH
- ACTH



SEPSIS

Microbial insult
(endotoxin-LPS/exotoxin-peptidoglycan)

Pro-inflammatory state

Complement and coagulation pathway activation

Protease activation:
Heparan sulfate,
hyaluronic acid, elastase

Free radical formation

Cytokine secretion:
IL-1, IL-6,
PAF, TNF- α

Cellular involvement:
Neutrophils, macrophages,
DG, platelets, endothelial cells

Anti-inflammatory state

Increased IL-10

Poor phagocytosis

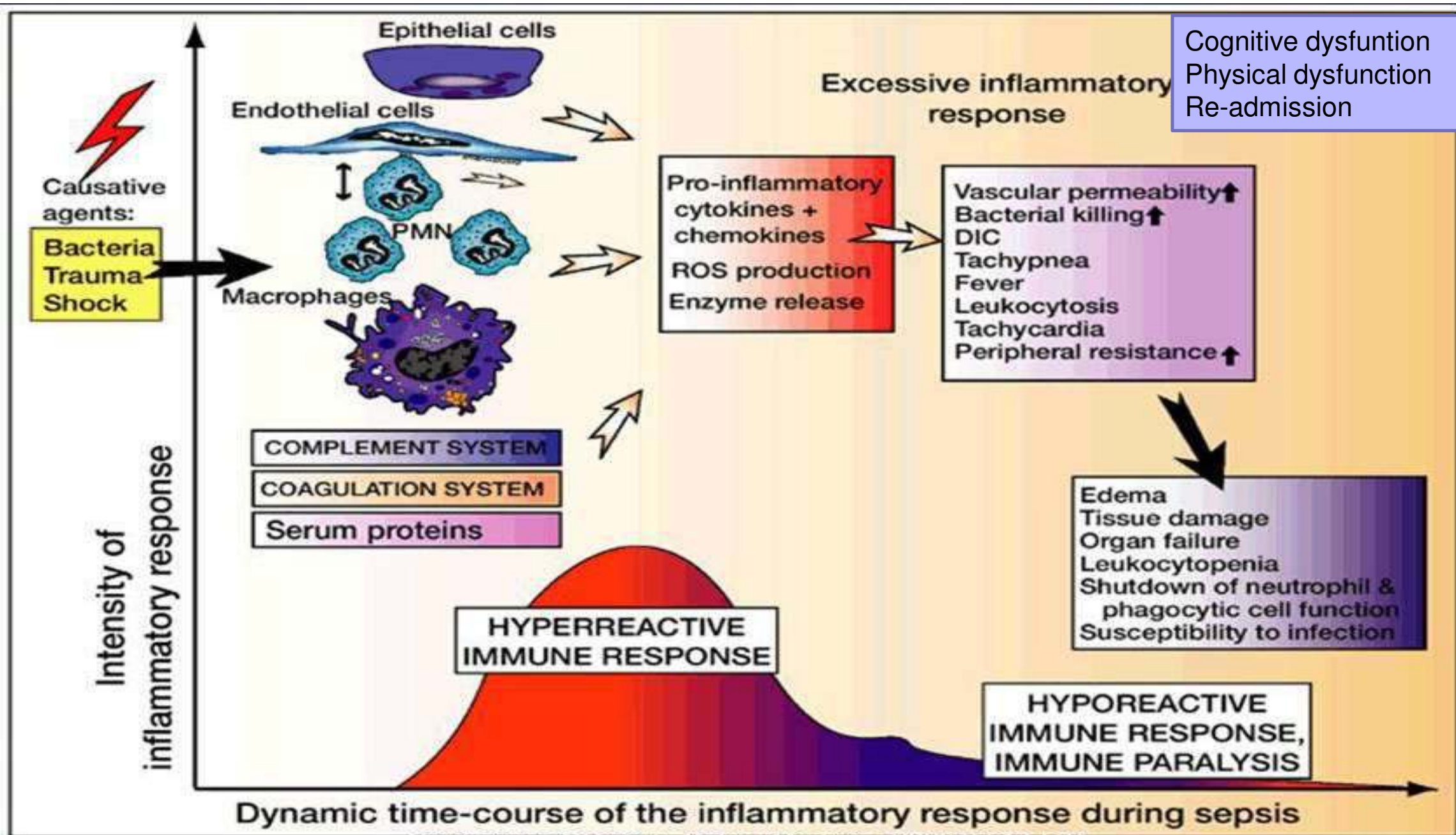
Deranged immune function

Impaired chemotaxis

Lymphocyte apoptosis

Mitochondrial dysfunction Apoptosis and necrosis Endothelial dysfunction
Metabolic acidosis Capillary leakage Thrombosis
Oliguria Impaired vascular tone

MODS, Death



Enfeksiyona Immun Yanıt ve Sepsis

- **Enfeksiyona normal konak yanıtı:**
 - Hasarlı dokunun onarımını başlatır
 - Bakteri istilasını lokalize eder ve kontrol eder.
- Dolaşan ve sabit fagositik hücrelerin aktivasyonu
- **Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar medyatörlerin** üretilmesi
- **Enfeksiyona cevap yaygınlaştığında;** ve hasar veya enfeksiyon bölgesinden uzaktaki normal dokuları içerdiğinde **sepsis** gelişir.

Lokal konak savunması

- Lokal vazodilatasyon → nötrofil göçü
- Koagülasyon aktivasyonu →enfeksiyonun hematojen yayılımının engellenmesi
- Enfeksiyon etkeninin ortadan kaldırılması
- Sınırlı lokal doku hasarı

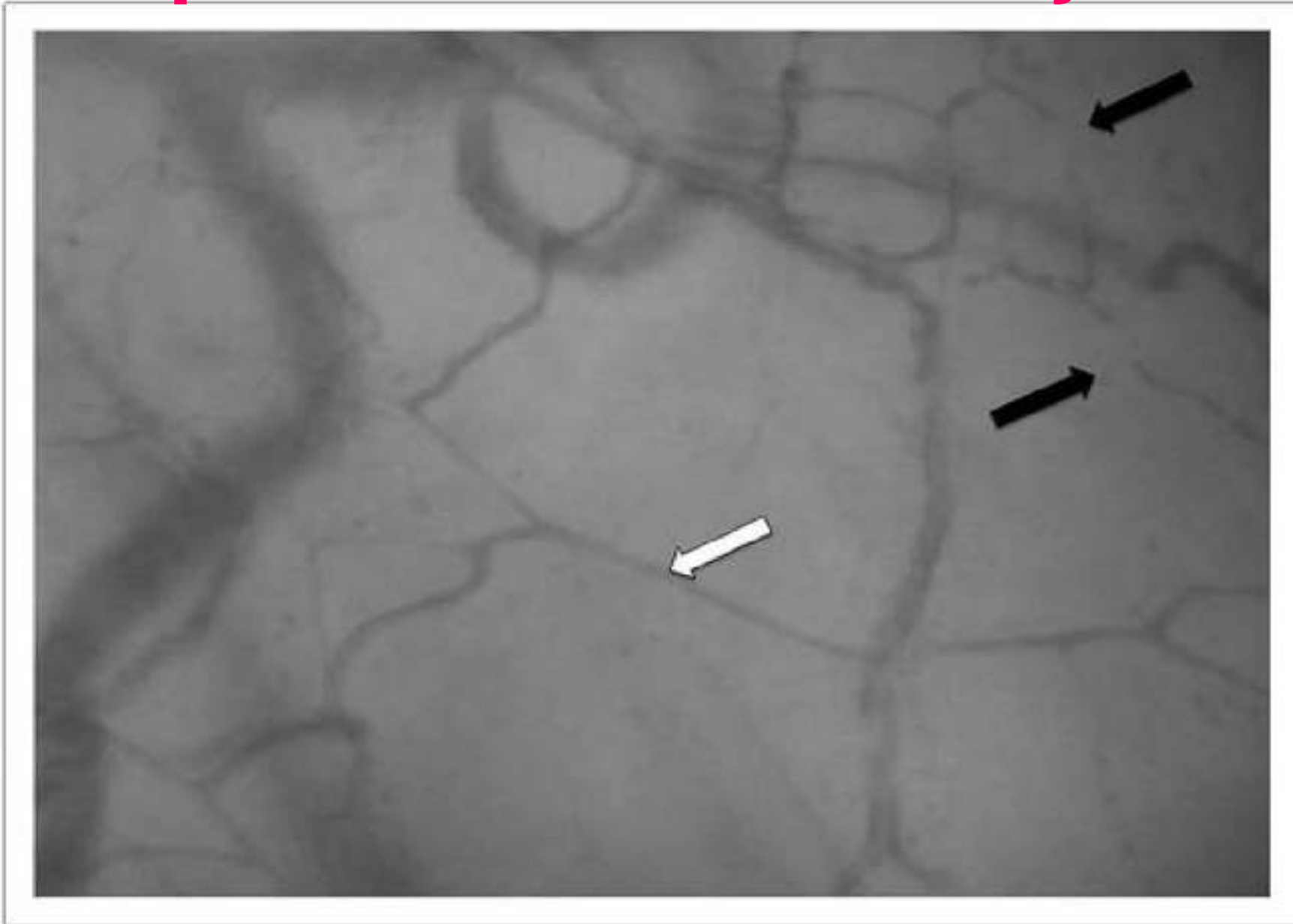
Sistemik etkiler

- Sistemik vazodilatasyon → hipotansiyon, şok
- Koagülasyon aktivasyonu →yaygın koagülopati / DIC
- ARDS
- ABY
- Ölüm

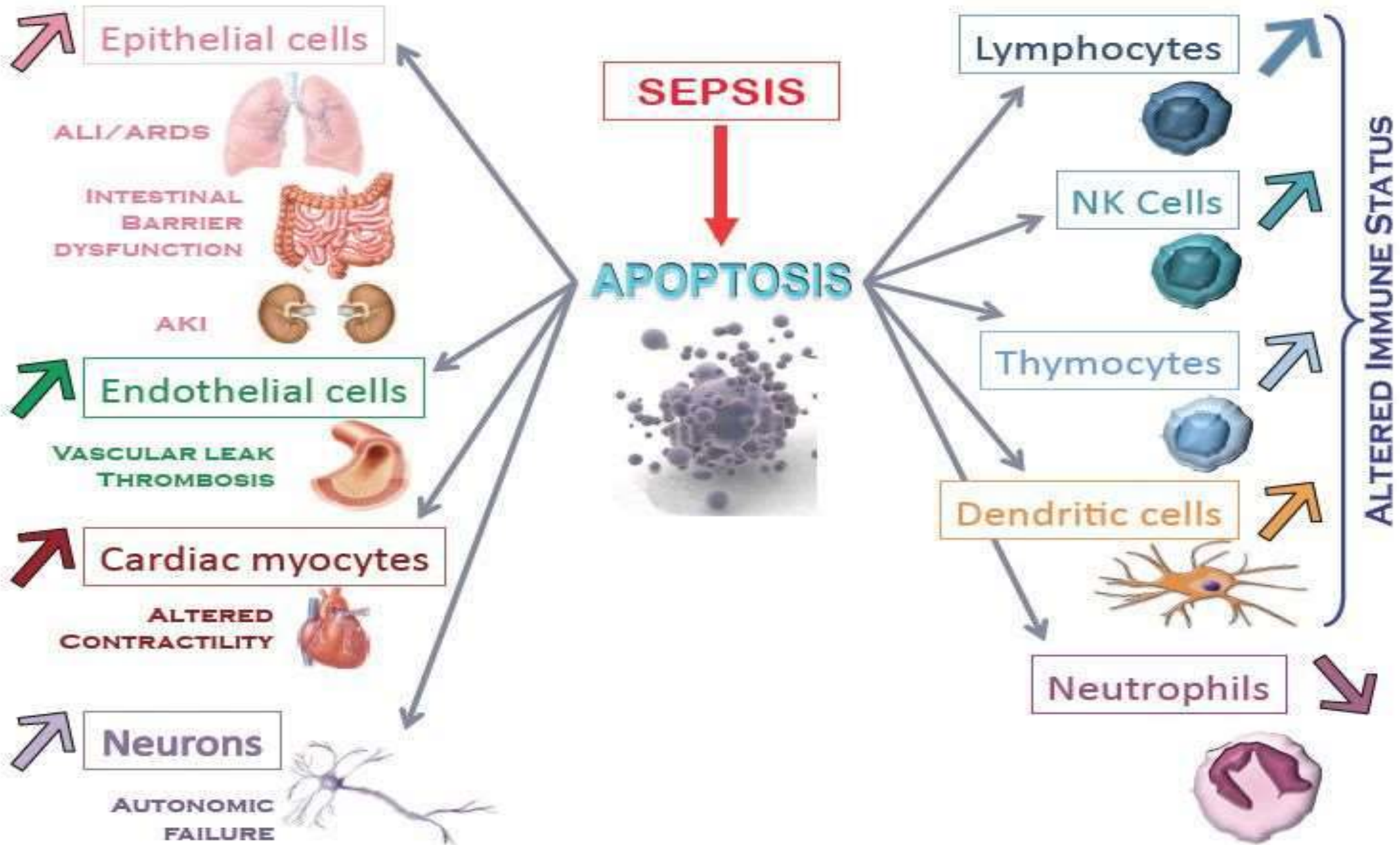
Sepsis Patogenezi

- **Sitokin fırtınası**
- **İnflamasyon koagülasyon ilişkisi**
- **Apoptozis - immun yetmezlik ilişkisi**
- **Apoptozis - organ yetmezlikleri ilişkisi**
- **Doku iskemisi**
 - **Mikrosirkülasyonun bozulması**
 - **Endotel lezyonları – Kapiller kaçak**
- **Sitopatik hasar**
- **Mitokondrial disfonksiyon**
- **İmmunosupresyon**

Sepsisde mikrosirkülasyon

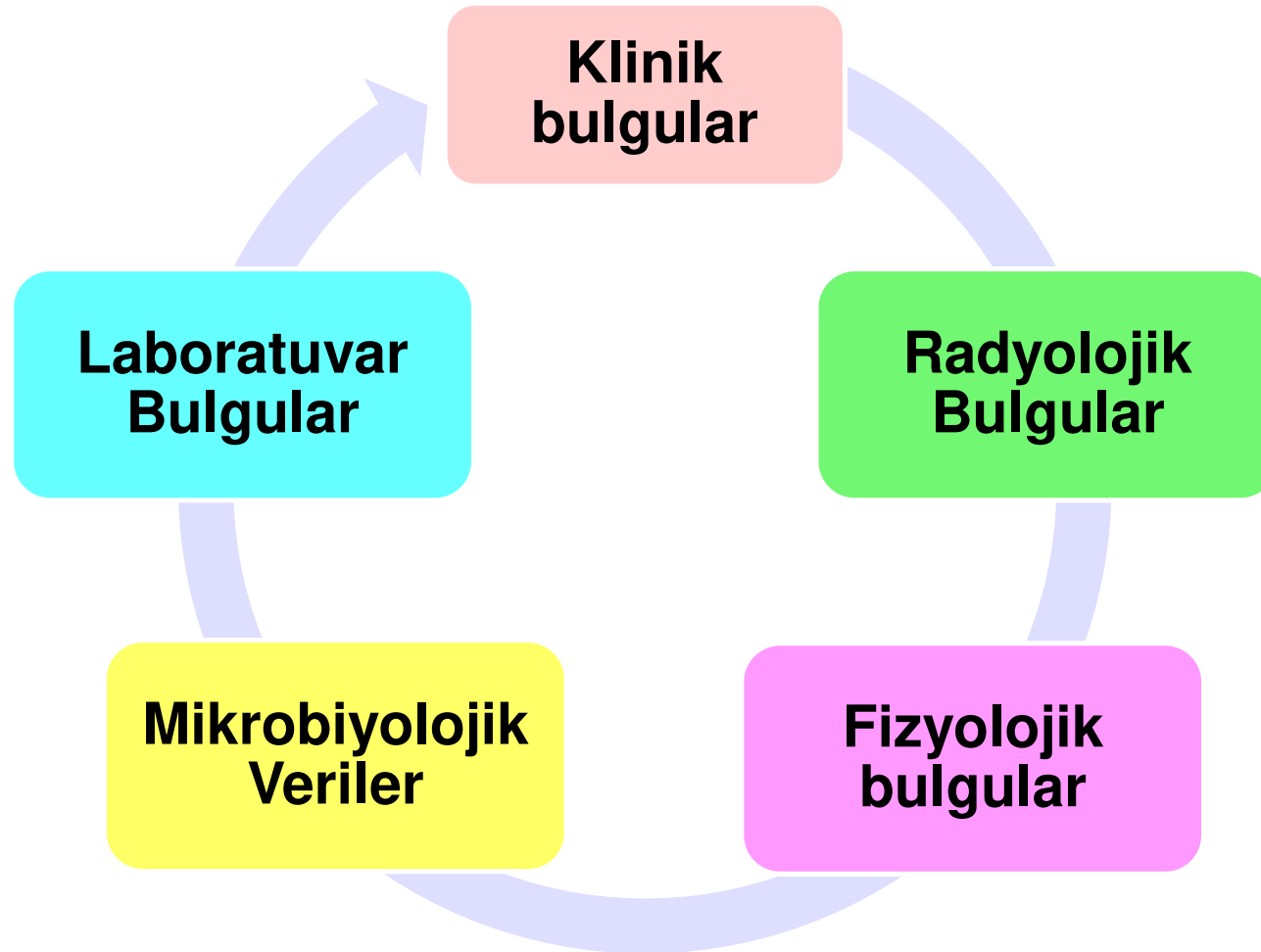


Sepsisde Apoptozis



Sepsis ve Septik Şok Tanısı

- Sepsis tanımları kısıtlı: **Organ disfonksiyonu gerçekten altta yatan bir enfeksiyona ikincil mi?**



TANI: LABORATUVAR TETKİKLERİ

- **Örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi**
 - **Gram Boyama ve Kültür**
- **Kan sayımı** (Lökositoz? Lökopeni? Nötrofili? Nötropeni? Lenfopeni?)
- **Kan gazları** (Erken: Solunumsal alkaloz, Geç: Laktik asidoz)
- **Üre, Kreatinin, Transaminazlar, Bilirubin**
- **İdrar tetkiki**
- **CRP, Prokalsitonin**
- **PZ, aPTT, Fibrinojen, d-dimer...**
- **Radyolojik incelemeler**

Sepsis Tanısı

■ Kültürler:

- Uzun zaman alıyor
- Yanlış negatif (%30-40 +)

■ Moleküler teknikler:

- Özel ekipman / donanım gerektiriyor
- Yüksek maliyetli

■ CRP ve PCT gibi **biyobelirteçler**:

- Normal ve patolojik durumları ayırt etmek,
- Hastalık şiddetini derecelendirmek,
- Tedaviyi yönlendirmek,
- Terapötik yanıtları izlemek
- Prognozu tahmin etmek için çok yararlı araçlar

■ **Tek bir biyobelirteç sepsisi kesin olarak ekarte etmek için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip değil**

■ **Biyobelirteçler, hayvan hastalık modellerinde daha iyi performans göstermiştir.**

**Nano-
teknoloji**

**Tanısal ve
prognostik
değeri sınırlı**

MALDI-TOF MS

- “Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi - kütle spektrometrisi”
- **Bakteri, mantar, Nocardia ve mikobakteri türlerini kültürde üremeye başlar başlamaz doğru bir şekilde tanımlayabilen hızlı teşhis teknolojisi**
- Antimikrobiyal direnç mekanizmalarını tespit edemez.
- Antibiyotik duyarlılık testi (ADT) yapmak geleneksel laboratuvar tekniklerine dayanır.



PCR



- **PCR** uygun maliyeti, basitliği ve yüksek duyarlılığı nedeniyle **virüsleri tespit etmek** için sık kullanılan yöntem
- **Reverse transcriptase-PCR (RT-PCR):** RNA virüsleri için
 - Kontaminasyon riski
 - Önceki bir hastalıktan canlı olmayan virüslerin parçaları tespit etme yeteneği
- **RT-qPCR (Gerçek zaman kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu)**
 - Virüs tespiti için altın standart
 - Amplifikasyon aşamasında floresan yayılımını ölçerek dizilerin kantifikasyonunu sağlar.
 - **Duyarlılık yüksek, algılama sınırı düşük**

Yüksek
yanlış
pozitiflik
oranı !

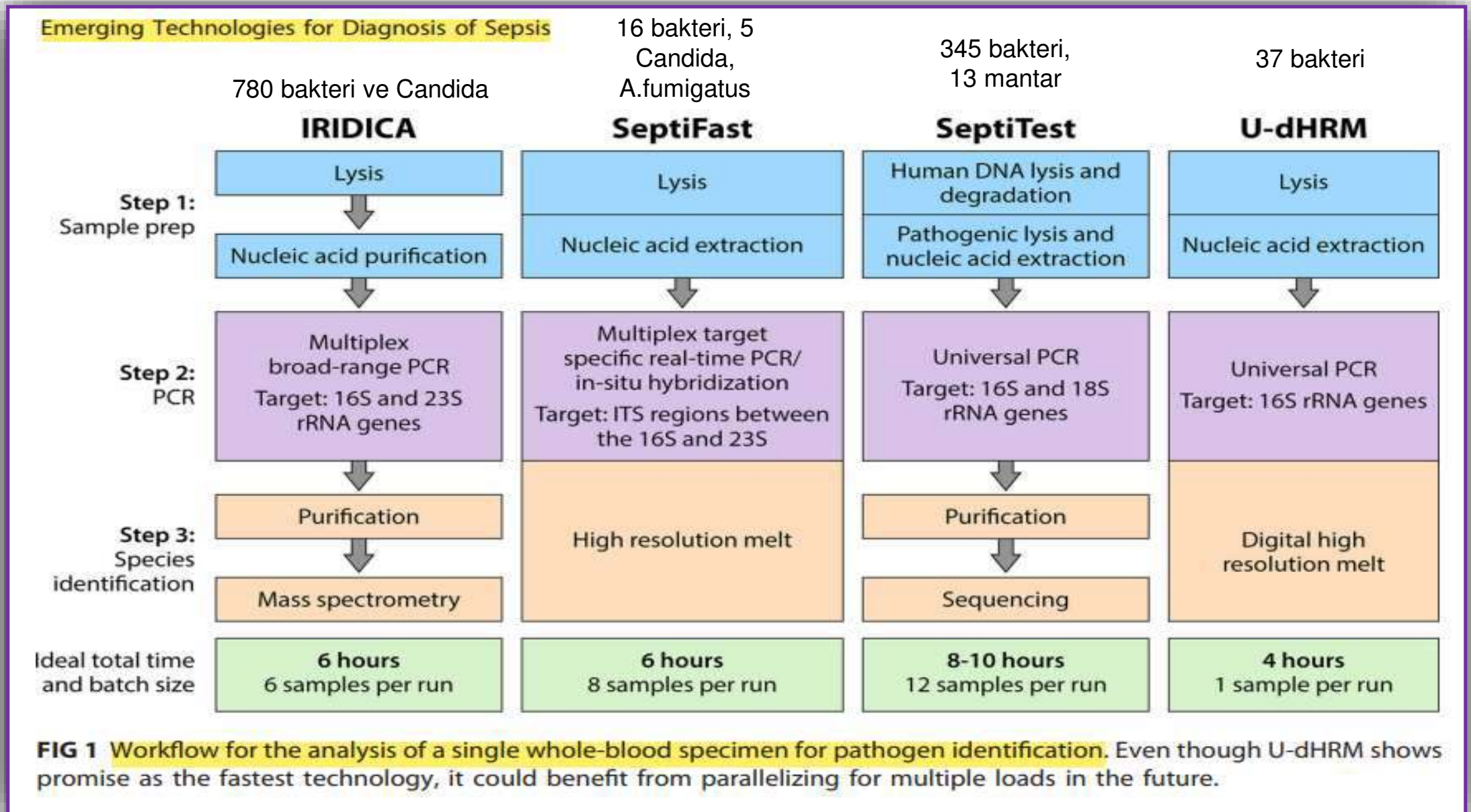
Bakım noktası (point of care - POC) testleri:

TABLE 2 Notable available POCC products for sepsis biomarker detection

Device	Detection mechanism	Biomarker measuring	Biofluid volume	Assay time
i-STAT 1 Wireless	Electrochemical	Small molecules	17–95 μ l	2–10 min
LABGEO ^{IB10}	Immunoassay	Proteins	500 μ l	20 min
LiDia [®]	PCR	Pathogens	10 ml	3–4 h
Moxi GO [™] II	Coulter/flow cytometry	Cell receptors/cell counts	60 μ l	<1 min
T2Dx [®]	PCR	Pathogens	4 ml	3–5 h
Wolf [®] Cell Sorter	FACS	Cell receptors/cell counts	0.15–5 ml	1 h

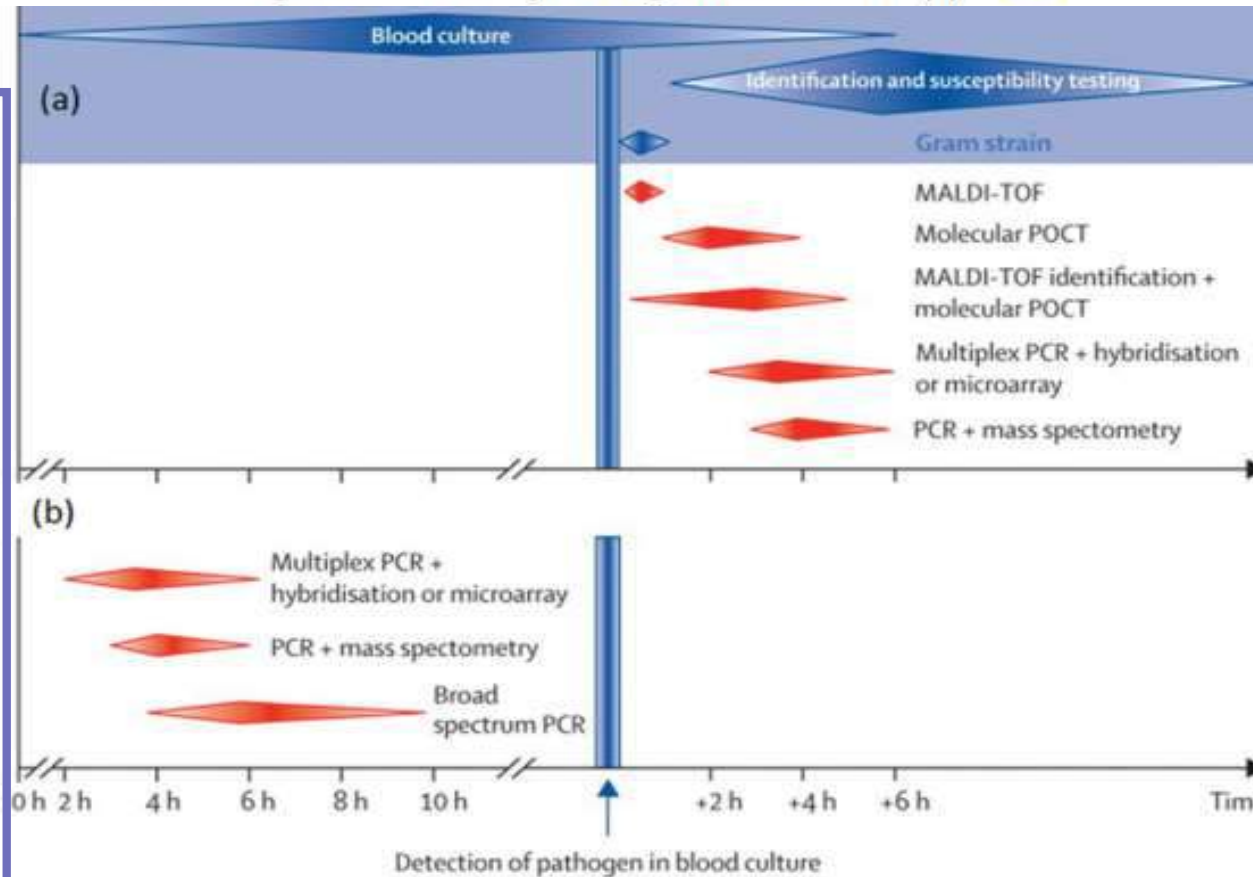
Abbreviations: FACS, fluorescence activated cell sorting; PCR, polymerase-chain reaction; POCC, point-of-critical-care.

Moleküler Tanı - Tam kandan patojen izolasyonu



Cite this: *Analyst*, 2021, **146**, 2110

Microfluidics for sepsis early diagnosis and prognosis: a review of recent methods

Ye Zhang, Yun Zhou, Yijia Yang and Dimitri Pappas  *
 Kan
kültürü

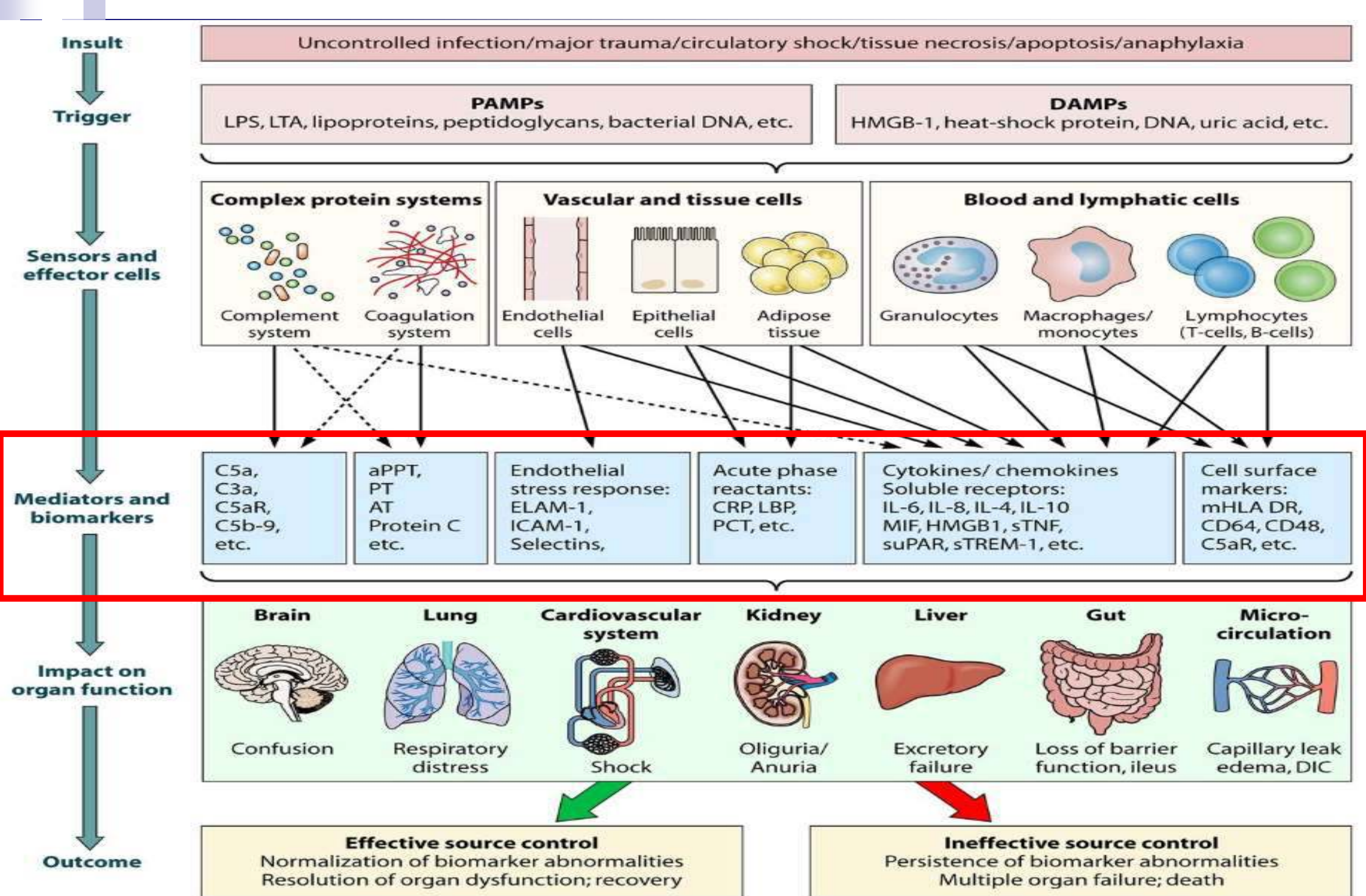
 Tam kan
örneği

- Çok az miktarda örnek ve reaktif

- Hızlı ve doğru tanı

- Düşük maliyet
- Portabl
- Kolay kullanım

Fig. 1 Timeline for the diagnosis of bloodstream infections: conventional (marked in blue) and recent (marked in red) technologies available for the diagnosis of bloodstream pathogens. Case I: positive blood cultures (a); case II: whole blood (b). The blue vertical line represents the time during which blood cultures became positive. Diamond signs represent theoretical times required for the detection of pathogens with each technology.¹²⁸



C-Reaktif Protein (CRP)

- PCT'nin aksine, **hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan** süreçlerde CRP seviyesi artabilir.
- Başlangıçtan **6 ila 8 saat sonra** CRP'nin **hepatik sentezi başlar** ve **zirve** konsantrasyonlarına enfeksiyondan **36 ila 48 saat sonra** ulaşılır.
- CRP'nin **yarılanma ömrü 19 saattir** ve karaciğer tarafından temizlenir.

Prokalsitonin (PCT)

- Kalsitoninin prohormonu
- Sağlıklı bireylerde PCT, **tiroid C hücrelerinde** kromozom 11 üzerinde bulunan kalsitonin genine bağlı peptid I'den (CALC-1) **üretilir.**
- mRNA ürünü preprokalsitonin olarak bilinir. Daha sonra 116-amino asitli prokalsitonine dönüştürülür.
- **Tüm tiroid C hücrelerinde oluşan PCT, kalsitonine dönüştürülür, böylece dolaşıma salınmaz ve düzeyi sağlıklı bireylerde çok düşüktür (0,05 ng mL⁻¹).**

Prokalsitonin (PCT)

- **Sistemik enfeksiyon sırasında** PCT esas iki alternatif mekanizma ile olarak **üretir**:
 - Doğrudan yol lipopolisakarit (LPS) veya mikroorganizmaların toksik metabolitleri
 - IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), vb. gibi çeşitli enflamatuvar aracılar tarafından indüklenen dolaylı yol.
- IV endotoksin enjeksiyonundan sonra **PCT artışı 3-4 saatte** gözlenir ve sağlıklı gönüllülerde **24 saat korunur**.
- Septik hastalarda **antibiyotik tedavisine rehberlik** etmeye ve **kısaltmaya yardımcı**
- Ancak son çalışmalar PCT kullanımının teşhis veya tedavi prosedürlerinin sıklığı etkilemediğini gösterdi.

Vijayan AL, et al. J Intensive Care 2017; 5: 51.

Dandona P, et al. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-1608.

Bloos F, et al. JAMA Intern Med 2016; 176: 1266-1276.

PCT

Sistemik Derleme ve Meta-Analiz (2021)

- CRP'den daha güvenilir
- Sepsis ve klinik seyrini saptamada umut verici sonuçlar
- Tüm çalışmalarda **başlangıç PCT seviyeleri ile sepsis mortalitesi saptama** arasında pozitif **korelasyon**
- 6 çalışmada PCT yararlı: **%82 duyarlılık** ve **%80 özgüllük**

PCT (optimal serum cut-off: 0.2 ng/mL)	Erişkinler	Yaşlılar
28.Gün mortalite öngörüsü	0.82	0.83
Duyarlılık	%81	%75
Özgüllük	%82	% 80

PCT

Sistemik Derleme ve Meta-Analiz (2021)

- 4 çalışma: sepsiste ağırlığı saptamada PCT rolü?
- YBÜ'ne kabul edilen hastalarda; **erken ve rutin serum PCT ölçümleri;**
 - Sepsisin erken teşhisi
 - Yoğun tedaviden daha fazla fayda görebilecek hastaları belirleme
 - Sağkalımı iyileştirir.
- Ancak **PCT güdümlü karar** vermenin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek **için;**
 - Prospektif, randomize kontrollü, çok merkezli, açık etiketli daha fazla çalışmaya ihtiyaç var.

İnterlökin - 6

- **Proinflamatuvar sitokin**
- TNF- α ve IL-1'e benzer şekilde **endojen pirojen**, daha **uzun yarı ömürlü**
- IL-6'nın sentezi endotoksin de dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından düzenlenir.
- **En yüksek seviyeye** endotoksin ile stimülasyondan **2-3 saat sonra** ulaşılır.
- Septik hastalarda yararlı
- Ancak seviyesinin artması enfeksiyöz durumlarla spesifik olarak bağlantılı değil.

Panacek EA, Kaul M. Sepsis 1999; 3: 65-73.

Song M, Kellum JA. Interleukin-6. Crit Care Med 2005; 33 (12 Suppl): S463–S465.

Nanoteknoloji



- En az büyüklüğü 1- 100 nm'ye kadar olan maddenin atomik, moleküler ayrıca supramoleküler seviyede kontrolü
- Moleküler nanoteknoloji : makroölçek ürünlerinin üretimi için atomların ve moleküllerin belirli bir amaçla kontrolü
- Fonksiyonel sistemlerin moleküler ölçekli kontrolü
- **Nanopartiküler ilaçlar**: nörodejenere hastalıkların **erken teşhisi ve tedavisi**
 - Sağlıklı hücrelere zarar vermeden
- Gen uygulamaları, **moleküler biyoloji**, ... (nanomalzeme, ilaç...)

**Klinik
değerlendirmeler ve
ileri optimizasyon
gerekli**

Biomedical Engineering Letters (2021) 11:197–210
<https://doi.org/10.1007/s13534-021-00200-0>

REVIEW ARTICLE



Sepsis diagnosis and treatment using nanomaterials

Jaesung Lim^{1,2} · Yun Young Lee³ · Young Bin Choy³ · Wooram Park⁴ · Chun Gwon Park^{1,2,5,6} 

REVIEW

Open Access



Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology

Amit Pant¹, Irene Mackraj² and Thirumala Govender^{1*}

Sepsis
tanısı

- Nano boyutlu sistemlerin doğal ve benzersiz özelliklerinden dolayı sepsis teşhisi ve yönetimi için değerlendirilmesi
- Nanoteknoloji tabanlı çözümlerdeki son gelişmeler:

Sepsis
Tedavisi

Elektrokimyasal
sensörler

Immünojenik sensörler

Manyetik nanosensörler

• PCT ve CRP gibi sepsis biyobelirteçlerinin oldukça hassas, seçici ve hızlı tespiti

- Sepsis modellerinde antibiyotiklerin nanopartikül bazlı hedefe-yönelik dağıtımı: ilaç direnciyle mücadelede umut verici sonuçlar
- Advers etkilerde azalma

Yapay zeka (Artificial Intelligence - AI)

- Tıpta gelişen bir alan !
- Klinik durumu tahmin etme
- Klinik karar vermede yardımcı
- Yapay zekadan türetilen algoritmalar;
 - Erken tahmin
 - Prognoz değerlendirmesi
 - Mortalite tahmini
 - Optimal yönetim



Front Med (Lausanne). 2021 May 13;8:665464.

Islam MM, et al. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A **meta-analysis**. Comput Methods Programs Biomed. 2019;170:1–9

Sepsis öngörüsü için makine öğrenmesi

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

MGP-AttTCN: An interpretable machine learning model for the prediction of sepsis

Margherita Rosnati¹, Vincent Fortuin^{2*}

¹ Department of Computing, Imperial College London, London, United Kingdom, ² Department of Computer Science, ETH Zürich, Zürich, Switzerland

frontiers
in Public Health

ORIGINAL RESEARCH
published: 15 October 2021
doi: 10.3389/fpubh.2021.754308

A Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in ICU Patients

Dong Wang^{1,2*}, Jinbo Li^{1,2*}, Yali Sun^{1,2,3*}, Xianfan Ding^{1,2,3*}, Xiaojiao Zhang^{1,2,3}, Shaobin Liu^{1,2,3}, Bing Han^{1,2,3}, Haoyu Wang^{1,2,3}, Xiaoliang Qian^{1,2,3} and Tongwen Sun^{1,2,3*}



- Tıbbi MIMIC-III veri setinin açık erişimli etiketlemesi ile otomatik sepsis tespiti
- **Dikkat temelli derin öğrenme modeli: sepsisi başlangıcından 5 saat önce tahmin**
- **AUROC: 0,66**

- **AUROC: 0.91**
- **Duyarlılık: %87**
- **Özgüllük: %89**
- **Dış validasyon çalışmaları gerekli**

Ayırıcı tanı

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu oluşturan hastalıklar düşünölmelidir !

- Akut pankreatit
- Vaskülitler
- Multipl travmalar
- Yanık
- Akut DİK nedenleri
- Multipl akciğer embolileri
- Miyokard enfarktüsü
- Diyabetik ketoasidoz
- Aşırı kanama ve hipovolemiler
- Adrenal yetmezlik



SEPSİS - TEDAVİ

➤ Destek tedavisi

- Solunum desteği
- Hemodinamik destek

➤ Antimikrobiyal tedavi

- Enfeksiyon odağının kaldırılması

- Altta yatan hastalığın tedavisi



SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵

Bu rehberdeki öneriler bir hastanın klinik değişkenleri ile **klinisyenin karar verme yeteneğinin yerini alamaz. Bu kılavuzlarla **en iyi uygulamayı** yansıtmak amaçlanmıştır.**

Arndt Kitzler⁶, Suzanne Lobo⁷, Henry Masari⁸, Steven Medendorp⁹, Sangeeta Mehta¹⁰, Tahir Mehta¹¹, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

İLK DEĞERLENDİRME



İLK RESÜSİTASYON

İZLEME – YANIT ?

Tedavi yanıtı var

Başlangıç tedavisi başarısız

Sepsis ve septik şok yönetimi

Acil tedavi

- Başlangıç resüsitasyonu
- Enfeksiyon tanısı
- Antibiyotik zamanı
- Kaynak kontrolü
- Sıvı yönetimi
- Hemodinamik yönetim
- Ventilasyon

EMERGENCY

YBÜ'de ileri ve destek tedavi

- Kortikosteroidler
- Kan ürünleri
- Ig'ler
- Stres ülser profilaksisi
- Venöz tromboemboli profilaksisi
- Renal replasman tedavisi
- Kan şekeri kontrolü
- Beslenme
- Bakım hedefleri
- Taburculuk sonrası izlem

Acil değerlendirme ve yönetim

- **Havayolu:** solunum stabilizasyonu, O₂ ted, “pulse” oksimetre ile takip, entübasyon? MV?
- **Damaryolu:** (nce periferik, sonra SVK), IV sıvı ve antibiyotik tedavisi
- **Kısa yk, FM** (muhtemel kaynak? odak?)
- **Kan tetkikleri** (ilk 45 dk içinde)
 - Hemogram, biyokimya, koaglometre, D-dimer
 - Serum laktat düzeyi (≥ 2 mmol/L)
 - Kan gazı
 - Kan kültürü (aerop, anaerop), TİT, diğer mikrobiyolojik kültürler
 - Enfeksiyon odaęına yönelik görüntüleme
 - CRP, Prokalsitonin

Sepsis kaynaklı hipoksemi

- Hipoksemik solunum yetmezliğinde **non-invaziv yöntem** olarak **HFNC** (zayıf öneri, düşük kalite)
- **Akciğer koruyucu ventilasyon** stratejileri geçerli
- Sepsis kaynaklı **orta - şiddetli ARDS**'de **PRON pozisyon** (12 saat/gün) (güçlü öneri, orta kalite), (endotrakeal entübasyon tüpünün çıkması, bası yarası, kontraendike durumlar)

ECMO: konvansiyonel mekanik ventilasyon yöntemleri başarısız olduğunda, yeterli alt yapıya sahip ve deneyimli merkezlerde, venö-venöz ECMO (zayıf öneri)

Sepsis Resüsitasyon Demeti

Updated Bundles in Response to New Evidence

The leadership of the Surviving Sepsis Campaign (SSC) has believed since its inception that both the SSC Guidelines and the SSC performance improvement indicators (1) will be supported by evidence that improves our understanding of how best to care for patients with sepsis and septic shock becomes available.

With publication of 3 trials (2,3,4) that do not demonstrate superiority of renal venous catheter (CVC) to monitor central venous pressure (CVP) and central venous oxygen saturation (ScvO₂) in all patients with septic shock who have received timely resuscitation compared with controls or in all patients with lactate >4 mmol/L, the SSC Committee has revised the improvement bundles as follows:

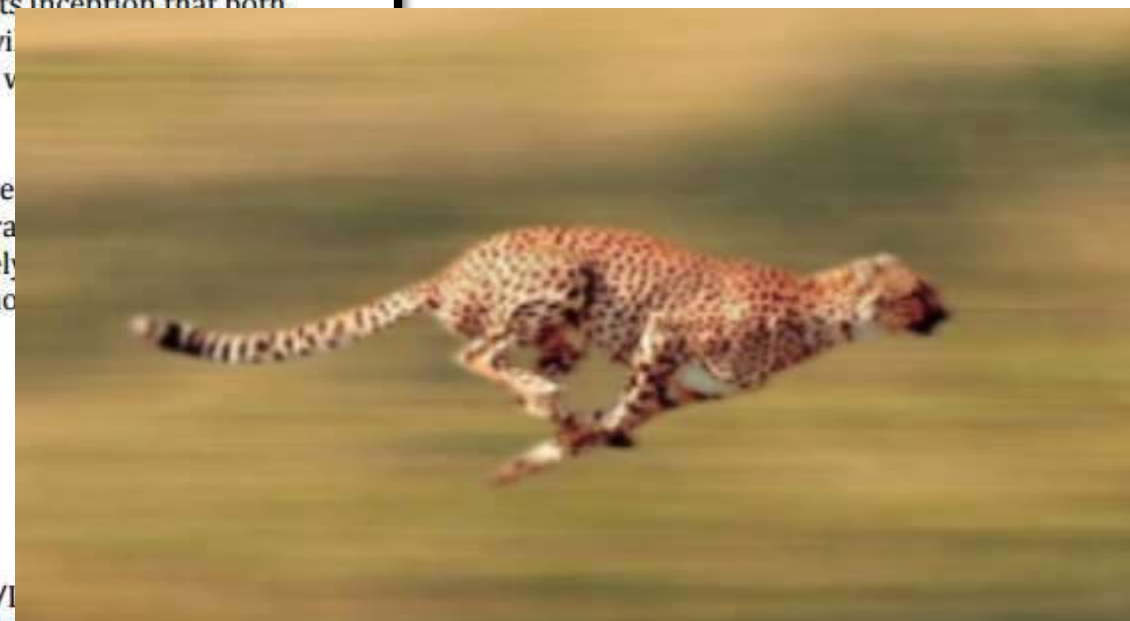
TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS OF TIME OF PRESENTATION*:

1. Measure lactate level
2. Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
3. Administer broad spectrum antibiotics
4. Administer 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

* "Time of presentation" is defined as the time of triage in the emergency department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of severe sepsis or septic shock ascertained through chart review.

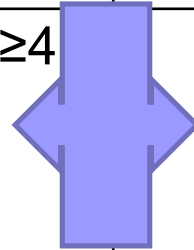
TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS OF TIME OF PRESENTATION:

5. Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg
6. In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP < 65 mm Hg) or if initial lactate was ≥ 4 mmol/L, re-assess volume status and tissue perfusion and document findings according to Table 1.
7. Re-measure lactate if initial lactate elevated.



Sepsis Resüsitasyon Demeti

İlk 3 saat içinde	İlk 6 saat içinde
Serum laktat düzeyi ölçülmeli	Sıvı replasmanına yanıt vermeyen hipotansif olgulara vazopresör başlanmalı. Ortalama arteryel basınç (OAB) hedefi: 65 mm/Hg
Antibiyotik başlanmadan önce kan kültürleri alınmalı	Sıvı replasmanına rağmen persistan arteryel hipotansiyon varsa (septik şok) veya başlangıç laktat düzeyi ≥ 4 mmol/L ise: Santral venöz basınç (CVP*) ve Ortalama santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂*) ölçülmeli.
Geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalı	Başlangıç düzeyi yüksek ise serum laktat düzeyi tekrar ölçülmeli*
Hipotansiyon veya yüksek laktat düzeyi (≥ 4 mMol/L) için 30 mL /kg kristalloid sıvı (Ortalama 2000 cc) İV uygulanmalı	Her 500 mL bolustan önce ve sonrasında • Klinik • Hemodinami • Pulmoner ödem?



*Resüsitasyon hedefleri: CVP→8 mm Hg, ScvO₂→%70, Laktat→ Normale

DOI: 10.7860/JCDR/2015/12954.8220

Original Article

Internal Medicine
Section

The Knowledge of the Physicians about Sepsis Bundles is Suboptimal: A Multicenter Survey

ZELIHA KOCAK TUFAN¹, FATMA CIVELEK ESER², EMRE VUDALI³, AYSE BATIREL⁴, BIRCAN KAYAASLAN⁵, ALIYE TANRICI BASTUG⁶,
DENIZ ERAY⁷, VEDAT TURHAN⁸, FAZILET DUYGU⁹, DURAN TOK¹⁰, SERIFE ALTUN¹¹, CEMAL BULUT¹², MEHMET A. TASYARAN¹³

SSC 2021 Rehberindeki deęişiklikler

- Sepsisin farkedildiği ilk 3 saat içinde antibiyotik başlanmalı, **septik şok varsa ideali 1 saat içinde*** başlanmalı
- **6 saat içinde YBÜ'ye kabul** (zayıf öneri)
- İlk resüsitasyondan sonra **ilk 24 saat kısıtlayıcı sıvı yönetimi kullanılması** önerilmesi **için yeterli kanıt yok** (yeni, öneri yok)
(Ancak sıvı yükünün vasküler yapıyı bozacağı, organ disfonksiyonuna neden olacağı önfikriyle çalışmalar devam ediyor)
- Sepsise bağlı **solunum yetmezliğinde noninvazif ventilasyon yerine HFNC** (Yeni, zayıf öneri)

SSC 2021 Rehberindeki deęişiklikler

- **OAB \geq 65 mmHg** hedeflenmelidir (güçlü öneri)
 - Santral venden damaryolu açılana kadar kısa süreli periferik venden vazopressör tedavi
- **Sıvı resüsitasyonu yönetimi için dinamik ölçümler** önerilir (zayıf öneri, çok düşük kanıt):
 - Sıvı bolusu veya pasif bacak elevasyonuna yanıt
 - Stroke volume, SV varyasyonu, nabız basıncı varyasyonu, mümkünse EKO
 - Kapiller yeniden dolum zamanı ölçümü kullanımı
- Serum **laktat düzeyinin düşürülmesi** (zayıf öneri, çok düşük kanıt):

SSC 2021 Rehberindeki deęişiklikler

- **2016:** “Sıvı resüsitasyonunda **normal salin YA DA dengeli elektrolit solüsyonları** önerilir.
- HES kullanılmamalı, **kristalloidler** jelatinlere tercih edilmelidir.” (90 günlük mortalitede artış, renal yan etki)
 - HES vs Ringer’s acetate in severe sepsis
- Sıvı resüsitasyonu hipoperfüzyon belirtileri olan hastalara yapılmalıdır.
- **2021:** “Sıvı resüsitasyonunda **normal salin yerine dengeli elektrolit solüsyonları** önerilir. Jelatin kullanılması önerilmemektedir” (düşük kalite kanıttan orta kalite kanıta alındı)

Başlangıç kurtarma tedavisi

■ IV sıvı desteği (ilk 3 saat)

- ilk 3 saat içinde 30 mL/kg (2-3 L) IV Kristaloit (SF veya RL)
 - 500 ml hızlı bolus infüzyonu şeklinde, her bolusdan önce ve sonra klinik ve hemodinamik yanıt, pulmoner ödem varlığı değerlendirilmeli ! Kan basıncı, nabız, doku perfüzyonu normale gelene dek...
 - Sıvı yanıtının değerlendirilmesi için statik değişkenler yerine dinamik değişkenler kullanılmalı
 - Hidroksietil nişasta kullanılmamalı !

■ $OAB \geq 65 \text{ mmHg} = \frac{\text{Sistolik TA} + 2x[\text{Diyastolik TA}]}{3}$

- Vazopressör gereksinimi olan septik şok hastalarında

□ Laktat düzeyi normale getirilmeli

ANTİBİYOTİK BAŞLAMA- KESME KARARI

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ **BAŞLAMA**
KARARI İÇİN **TEK BAŞINA KLİNİK**
DEĞERLENDİRME, PCT+ KLİNİK
DEĞERLENDİRMEYEN ÜSTÜNDÜR.

YETERLİ KAYNAK KONTROLÜ OLAN HASTADA,
AB **KESME** ZAMANINA KARAR VERMEDE TEK
BAŞINA KLİNİK DEĞERLENDİRME YERİNE;
PCT + KLİNİK DEĞERLENDİRME
KULLANILMASI UYGUNDUR.

Başlangıç kurtarma tedavisi

- Antibiyotiklerin başlanmasını geciktirmeyecekse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce rutin **mikrobiyolojik kültürler alınmalı**
- **Empirik antibiyotik tedavisi (ilk 1 saat)**
 - IV
 - Olası odak identifikasyonu
 - Olası tüm etkenleri kapsamalı, geniş spektrumlu, ≥ 1
 - Patojen identifikasyonu ve duyarlılığı belirlenir belirlenmez ve/veya yeterli klinik iyileşme olduğunda tedavi daraltılmalı
 - Doz (maks yükleme dozu, dağılım hacmi artar): FK-FD özellikler
 - Sürekli infüzyon vs aralıklı doz ?
 - Kombinasyon: septik şokta ≥ 2 , klinik iyileşme ve/veya enfeksiyon rezolüsyonuna ait kanıt varsa de-eskalasyon
 - Süre: 7-10 gün

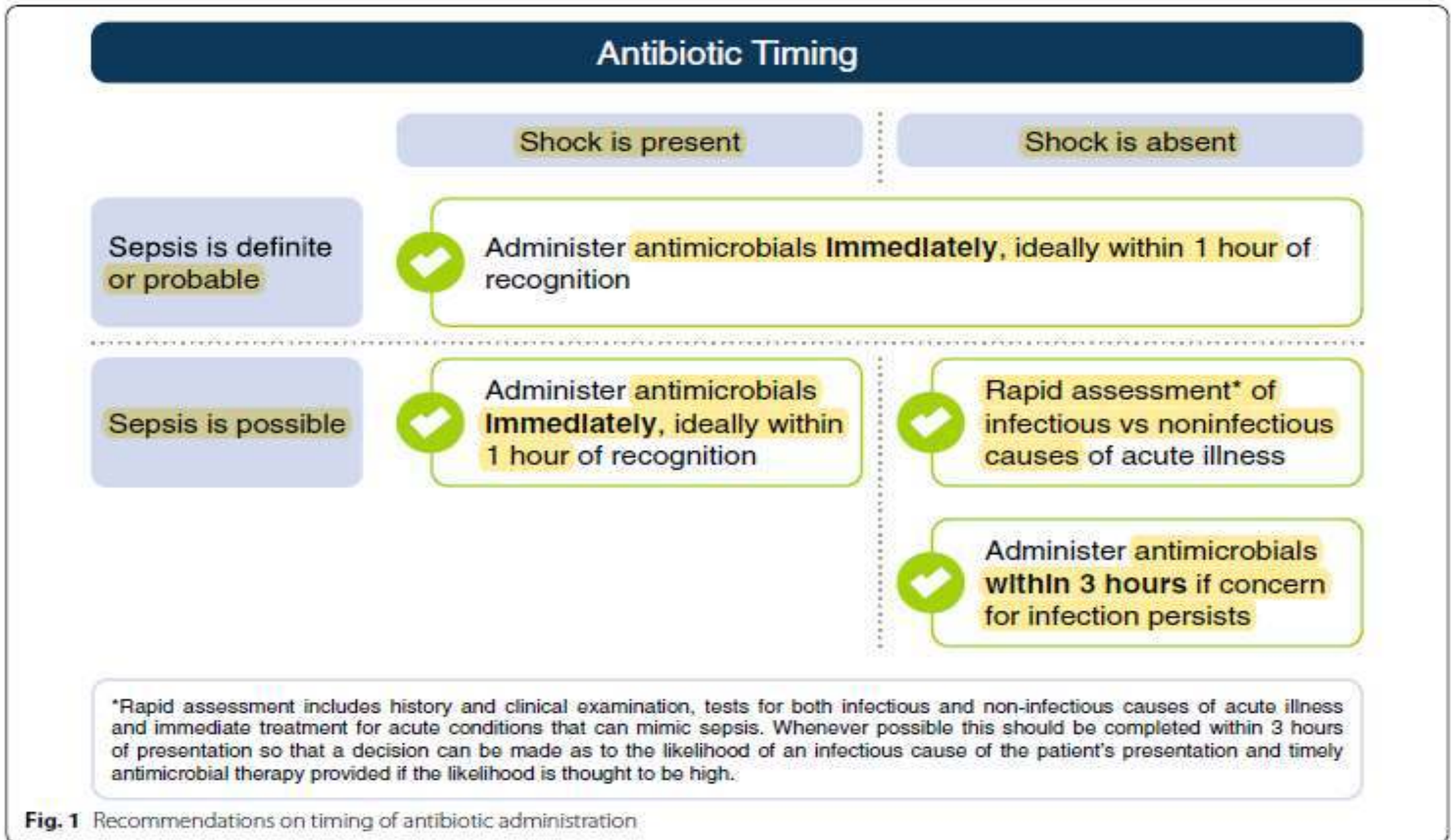
Başlangıç kurtarma tedavisi

■ Empirik antibiyotik tedavisi (ilk 1 saat)

- Yavaş klinik yanıt, kontrol altına alınamayan enfeksiyon odağı, *S.aureus* bakteremisi, fungal, viral enf, nötropeni varsa uzun süreli tedavi
- Intraabdominal veya üriner sepsiste etkin kaynak kontrolü + hızlı klinik iyileşme varsa: kısa süreli tedavi
- De-eskalasyon için günlük değerlendirme
- Tedavi süresini kısaltmak için prokalsitonin (PCT) ölçümü



Antibiyotik başlama zamanı



Antibiyotik seçimi

- Son kullanan antibiyotikler
- Önceki etkenler
- Komorbiditeler (DM, organ yetmezlikleri...)
- Immunosupresyon (HIV ...)
- Toplum- / hastane kökenli
- Olası enfeksiyon odağı
- İnvazif araç varlığı
- Gram boyama sonucu
- Lokal prevalans ve direnç verileri
- Hastaya özgü (allerji ? vb)
- Antimikrobiyallerin farmakolojisi (FK/FD)* ve yan etkileri

Antibiyotik seçimi

- Hem sepsis hem septik şokta yüksek MRSA riski varsa empirik tedavide kapsanmalı
- ÇİD Gram negatif etken riski varsa en az ikili kombinasyon
- Etken saptandığında monoterapiye de-eskalasyon
- Fungal enfeksiyon için yüksek risk varsa empirik antifungal
- Anti-viral için öneri yok
- Beta-laktamların başlangıç bolus sonrası uzamış infüzyonu
- Mümkün olduğunca kısa süreli tedavi
- De-Eskalasyon için günlük değerlendirme

Empirik Antimikrobiyal Tedavi Süresi

TABLE 4.

Planned Duration of Empirical Antimicrobial Therapy in RCTs of Shorter vs Longer Duration of Therapy According to Clinical Syndrome

Population/Syndrome	RCT/Systemic Review (Data Extracted From)	Shorter Duration	Longer Duration	Outcomes
Pneumonia	Capellier 2012 (301)	8 days	15 days	No difference
	Chastre 2003 (301, 302)	8 days	15 days	No difference
	El Moussaoui 2006 (302)	3 days	8 days	No difference
	Fekih Hassen 2009 (301–303)	7 days	10 days	No difference
	File 2007 (302, 303)	5 days	7 days	No difference
	Kollef 2012 (302, 303)	7 days	10 days	No difference
	Leophonte 2002 (302, 303)	5 days	10 days	No difference
	Medina 2007 (301)	8 days	12 days	No difference
	Siegel 1999 (302, 303)	7 days	10 days	No difference
	Tellier 2004 (302, 303)	5 days	7 days	No difference
Bacteremia	Chaudhry 2000 (302)	5 days	10 days	No difference
	Runyon 1991 (302)	5 days	10 days	No difference
	Yahav 2018 (304)	7 days	14 days	No difference
Intra-abdominal infection	Montravers 2018 (305)	8 days	15 days	No difference
	Sawyer 2015 (293)	Max. 5 days	Max. 10 days	No difference
Urinary tract infection	Peterson 2008 (290)	5 days	10 days	No difference

ODAK KONTROLÜ

Drenaj	<ul style="list-style-type: none">•Karın-içi apseler•Torasik ampiyem•Septik artrit•Pyelonefrit, kolanjit
Debritman	<ul style="list-style-type: none">•Nekrotizan fassit•Enfekte nekrotik pankreatit•İntestinal infarkt•Mediastinit
Aygıtı Çıkarma	<ul style="list-style-type: none">•Enfekte vasküler kateter•Üriner kateter•Kolonize endotrakeal tüp•Enfekte RİA
Son kontrol	<ul style="list-style-type: none">•Divertikülit için sigmoid rezeksiyonu•Gangrenöz kolesistit için kolesistektomi•Klostridial myonekroz için amputasyon

Vazopresör Tedavi

- İlk seçenek: **NORADRENALİN (NA)** (güçlü öneri)
 - Temin edilemiyorsa adrenalin veya dopamin (aritmi riski !)
- **OAB \geq 65 mmHg için NA'e vazopressin ya da adrenalin eklenmesi**
- **Dopamin sadece bazı özellikli hastalarda NA'e alternatif olarak**
 - **Taşiaritmi veya bradikardi riski düşük olanlarda**
- **Dobutamin: yeterli sıvı yüklemesi ve vazopresör ajan kullanılmasına rağmen hipoperfüzyonu devam eden hastalarda önerilir**

Vazopresör Tedavi

Vasoactive agents in septic shock

Drug	Effect on heart rate	Effect on contractility	Arterial constriction effects
Dobutamine	+	+++	- (dilates)
Dopamine	++	++	++
Epinephrine	+++	+++	++
Norepinephrine	++	++	+++
Phenylephrine	0	0	+++

Vazopresör Tedavi

- **Santral yol açılana kadar (kısa süreli olma şartıyla) perifer geniş damar kullanılabilir (Antekubital)**
- **Arteriyel kateter: vazopresör gereksinimi olan hastalarda en kısa sürede değiştirilmeli**
- **Vazopressin başlama:**
 - 0.25-0.50 mcg/kg/dk NA yetmiyorsa ≤ 0.03 u/dk vazopressin (zayıf öneri)
- **Adrenalin başlama:**
 - NA + Vazopressin yetersiz ise (zayıf öneri)
- **Yeterli volum ve kan basıncına rağmen inatçı hipoperfüzyon için;**
 - NA+ DOBUTAMİN ya da tek başına ADRENALİN (zayıf öneri)
 - **Terlipressin veya Levosimendan kullanımı önerilmiyor** (zayıf öneri) (supraventriküler taşiaritmi riski)

Vasoactive Agent Management



Use norepinephrine as first-line vasopressor

For patients with septic shock on vasopressor



Target a MAP of 65mm Hg



Consider invasive monitoring of arterial blood pressure

If central access is not yet available



Consider initiating vasopressors peripherally*

If MAP is inadequate despite low-to-moderate-dose norepinephrine



Consider adding vasopressin

If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure



Consider adding dobutamine or switching to epinephrine

 Strong recommendations  Weak recommendations

*When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Fig. 2 Summary of vasoactive agents recommendations

Kortikosteroidler

- **Septik şoktaki hastada vazopresör tedavi gereksinimi (en az 4 saattir ≥ 0.25 mcg/kg/dk NA / Adrenalin) devam ediyorsa;**
- **Yeterli sıvı resüsitasyonuna ve vazopresör yanıtızsız ise;**
 - **IV hidrokortizon (4x50 mg IV) veya (200 mg/gün, sürekli infüzyon) kullanımı öneriliyor (Zayıf öneri)**

Kan Ürünleri

- **Kısıtlı transfüzyon stratejisi**
- **Eritrosit Süspansiyonu (ES): Sadece Hb < 7 g/dl ise**
 - MI, ciddi hipoksemi veya akut kanama olmadığı takdirde
- **Trombosit (PLT) süspansiyonu:**
 - Kanama yok + PLT <10.000 /mm³
 - Belirgin kanama riski + PLT < 20.000 /mm³
 - Aktif kanama var veya invazif /cerrahi girişim planı + < 50.000/ mm³
- Eritropoietin (EPO): kullanılmamalı !
- Kanama ya da invazif girişim planı yoksa TDP kullanılmamalı !

Glukoz Kontrolü

- **Takip eden 2 kan glukozu ölçümünde > 180 mg/dl ise İnsülin tedavisi (güçlü öneri)**
- **Hedef en üst kan glukoz düzeyi ≤ 180 mg/dl olmalı (144-180 mg/dl)**
- **Kan glukoz monitorizasyonu: stabil olana kadar her 1-2 saatte, sonra her 4 saatte bir**
- **Kan glukoz ölçümü için kapiller kan yerine arteriyel kan kullanılmalı**

Venöz Tromboemboli Profilaksisi

- Sepsis / septik şokta kontrendikasyon yoksa **farmakolojik VTE proflaksisi** öneriliyor (Güçlü öneri)
- Fraksiyone olmayan heparin (UFH) yerine **DMAH** öneriliyor (Güçlü öneri)
- Medikal proflaksiye ek olarak mekanik VTE proflaksisi önerilmiyor (Zayıf öneri)
- Farmakolojik VTE kontrendike ise
- Farmakolojik VTE ile birlikte

Stres Ülser Profilaksisi

- GIS kanama riski varsa...
- PPI veya H₂RA

Renal replasman tedavisi

- Sepsis ve septik şokta + Akut böbrek hasarı olan hastalarda **sürekli (CRRT)** veya **aralıklı (IRRT)** renal replasman tedavisi (zayıf öneri) (Kesin endikasyon yoksa kullanılmamalı)
- Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda sıvı dengesini yönetmek için (zayıf öneri)

2021 Yönergesinde deęişiklikler

- “Sitokin temizleme teknikleri için öneri yok” 2016
- “Kan arındırma tekniklerini önermek için yeterli kanıt yok”
2021

Sodyum bikarbonat tedavisi

- **Laktik asidemisi** olan hastada hemodinamiyi düzeltmek ve / veya vazopressör gereksinimini azaltmak amacıyla NaHCO_3 uygulanması **önerilmiyor** (Zayıf öneri)
- **Septik şok ve ciddi asidemi ($\text{pH} \leq 7.2$)** ve AKI : 2-3 olan hastada NaHCO_3 tedavisi **öneriliyor** (Zayıf öneri)

Beslenme

- Enteral beslenebilecek sepsis ve septik şok hastasının **72 saat içinde erken enteral beslenmesi** öneriliyor 2021 (zayıf öneri)
 - Parenteral C vitamini önerilmiyor (zayıf öneri)
-
- Erken enteral beslenebilen hasta erken enteral beslenmeli
Erken; Trofik / Hipokalorik / Tam doz
 - Gastrik rezidü volümünün rutin izlenmesi;
 - Cerrahi olmayan hastada gerek yok
 - Yüksek aspirasyon riski / enteral intolerans varsa ✓

İZLEM

- Kalp hızı,
- Solunum hızı,
- Ten rengi,
- Vücut ısı,
- Mental durum takip
- Laktat klirensi
- Hemogram,
- Rutin biyokimya,
- Prokalsitonin
- Arteriyel Kan gaz

Resüsitasyon hedefleri:

- ✓ OAB \geq 65 mmHg
- ✓ CVP \rightarrow 8 -12 mm Hg,
- ✓ Santral venöz O₂ satürasyonu- ScvO₂ \geq %70,
- ✓ Laktat \rightarrow Normale dönmesi
- ✓ İdrar çıkışı \geq 0.5 mL/kg/ sa

Sonrası;

- **Palyatif bakım desteği** (en iyi uygulama)
- **Hasta ve yakınlarına sepsis eğitimi** (post-yoğun bakım, Post-sepsis eğitimi (zayıf öneri)

Önerilmeyenler (Kaçınılması gerekenler!)

- Immunoglobulinler
- Bikarbonat
- Hidroksi etil nişasta
- Renal dozdan dopamin
- Aktive protein C
- Sıkı glukoz kontrolü
- Rutin steroid kullanımı



*Teşekkür
ederim*

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS



Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines

IDSA Sepsis Task Force*

Endotelden adhezyon moleküllerinin ekspresyonu



PMN'lerin aktivasyonu ve vasküler endotelde marjinasyon



PMN'lerin hasar bölgesine göçü (yuvarlanma, yapışma, diapedez ve kemotaksi) ve medyatörlerin salınması



Lokal vazodilatasyon ve hiperemi → sıcaklık ve eritem
Artan mikrovasküler geçirgenlik → proteinden zengin ödem

Moleküler Yöntemler - Sepsis Tanısı

Hybridization

FISH
Arrays
Probe hybridization

Amplification

PCR
Multiplex PCR
Broad-range PCR

Post-amplification detection

PCR + hybridization
PCR + sequencing
PCR + MALDI-TOF MS

Non-nucleic acid based techniques

Proteomics
Spectrometry
Phage assays

Fungal enfeksiyon riski ?

Table 2 Examples of risk factors for fungal infection

Risk factors for Candida sepsis

- Candida colonisation at multiple sites [177–179]
- Surrogate markers such as Serum Beta-D-Glucan assay [177]
- Neutropenia [180, 181]
- Immunosuppression [173, 180, 181]
- Severity of illness (High APACHE score) [182, 183]
- Longer ICU length of stay [183]
- Central venous catheters and other intravascular devices [168, 180, 181, 184]
- Persons who inject drugs [185]
- Total parenteral nutrition [186]
- Broad spectrum antibiotics [178, 187]
- Gastrointestinal tract perforations and anastomotic leaks [186, 188–190]
- Emergency gastrointestinal or hepatobiliary surgery [190]
- Acute renal failure and haemodialysis [185, 188]
- Severe thermal injury [191–193]
- Prior surgery [186]