



Sepsis: Patofizyolojiden Tedaviye

Tanı ve Tedavi

Prof. Dr. Mesut YILMAZ

İstanbul Medipol Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

Mayıs 2024

Konu Akışı

- Sepsis epidemiyoloji
- Risk faktörleri
- Tanımlar ve tanımların değişimi
- SCCM Rehberleri
- Tedavi

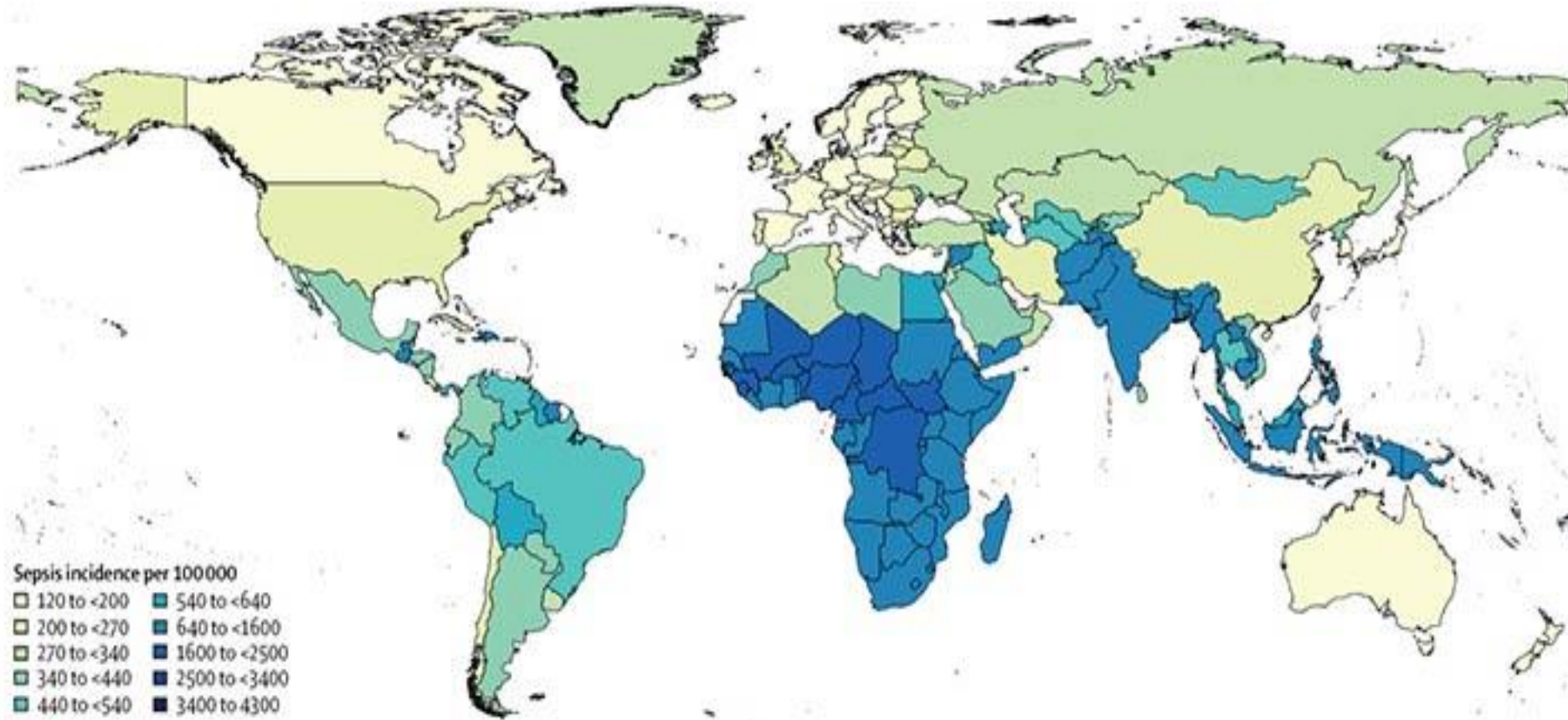
Sepsis

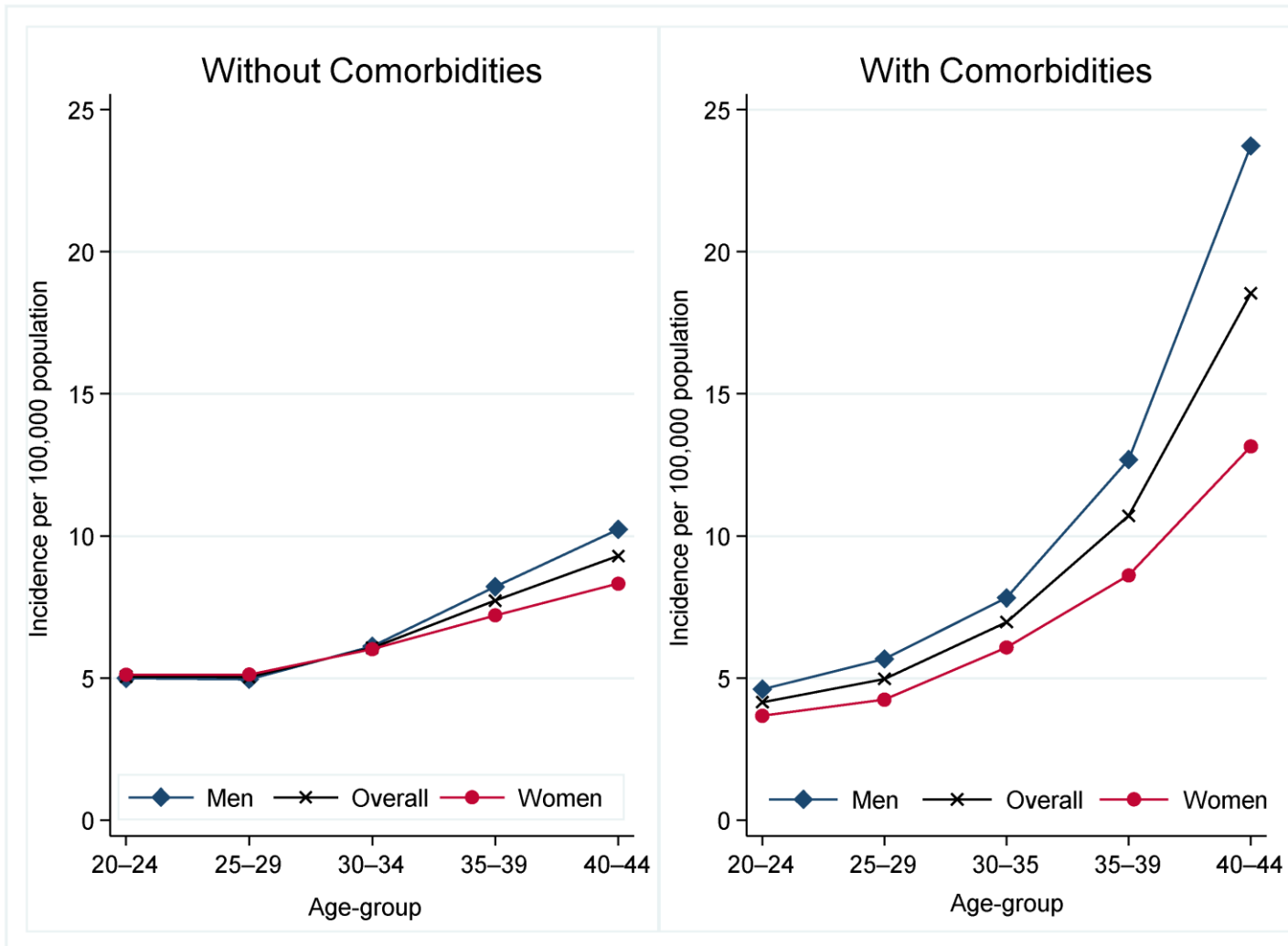
- Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu
 - Fizyolojik
 - Biyolojik
 - biyokimyasal anormalliklere sahip klinik bir sendromdur.
- Enflamatuar yanıt Çoklu Organ Disfonksiyonu ve ölümlle sonuçlanabilir

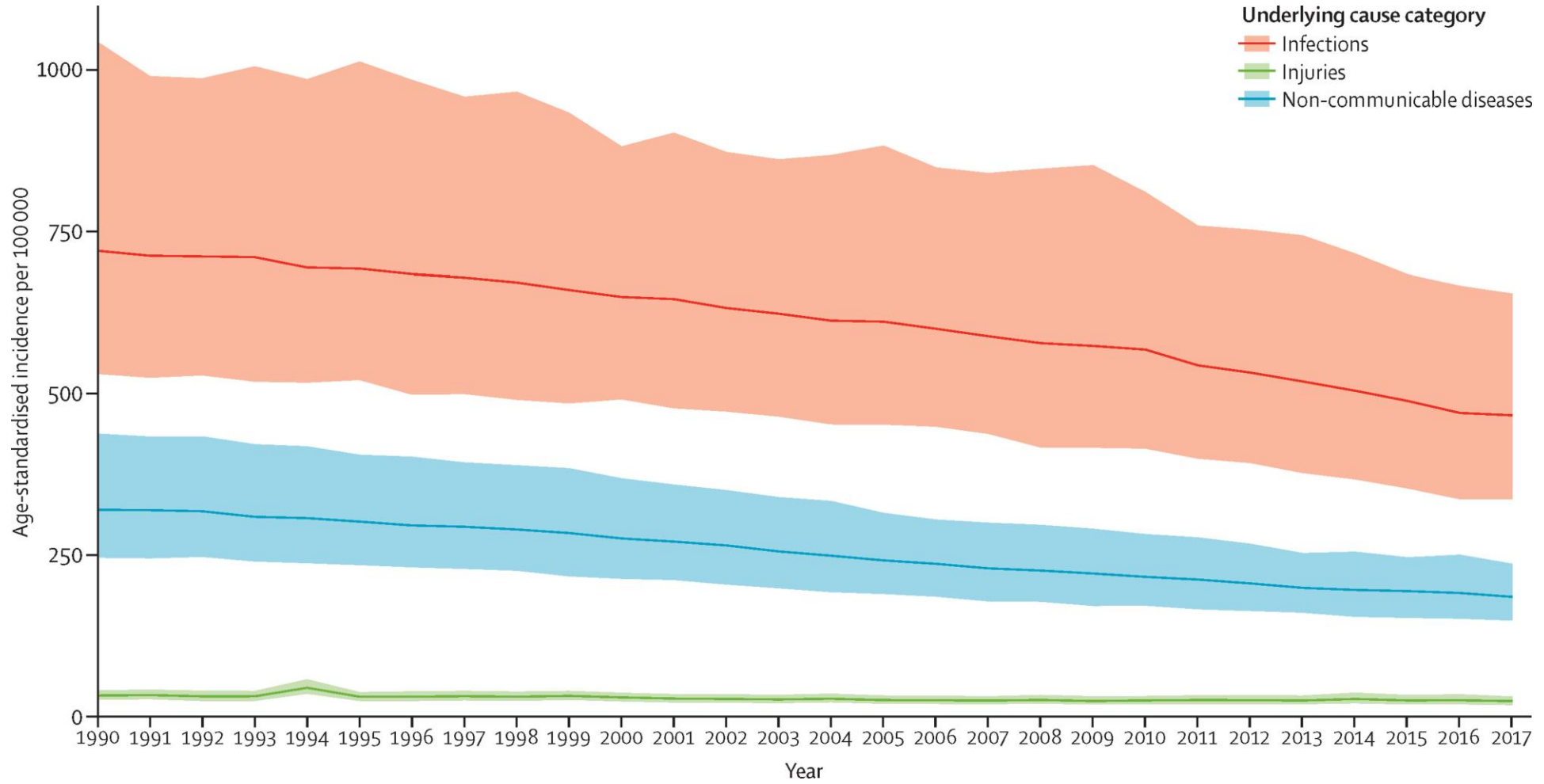
Epidemiyoloji

- 1970'lerde bu yana sepsis hızı dengeli bir artışta;
 - taburcu kayıtlarına göre, 1979 ve 2000 yılları arasında yıllık 1.665.000'den fazla sepsis vakası
 - 1998-2009 yılları arasında sepsis ve septik şok oranlarının 100.000'de 13'ten 78'e yükseldiğini bildirmiş
 - Kullanılan tanıma göre insidans değişken
 - Yaş
 - Immünsüpresyon
 - MDR etken
 - Irk, etnik grup; Afrikalı Amerikalı erkeklerde yüksek

Sepsis insidansı dünya haritası







- 100.000 nüfus başına yaşa göre standardize edilmiş küresel sepsis insidansı, 1990-2017
- Her iki cinsiyet için ve altta yatan neden kategorisine göre

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**



Etken

- Bakteriler
 - Gram pozitifler ABD'de daha fazla
- Virüsler
 - influenza A and B, respiratory syncytial virus, coronavirus, human metapneumovirus, parainfluenza virus types 1 to 3,....
 - SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2
- Mantar sepsis insidansı artıyor
- Olguların yarısında etken saptanamıyor

Sepsis için risk faktörleri

Konağa ait faktörler

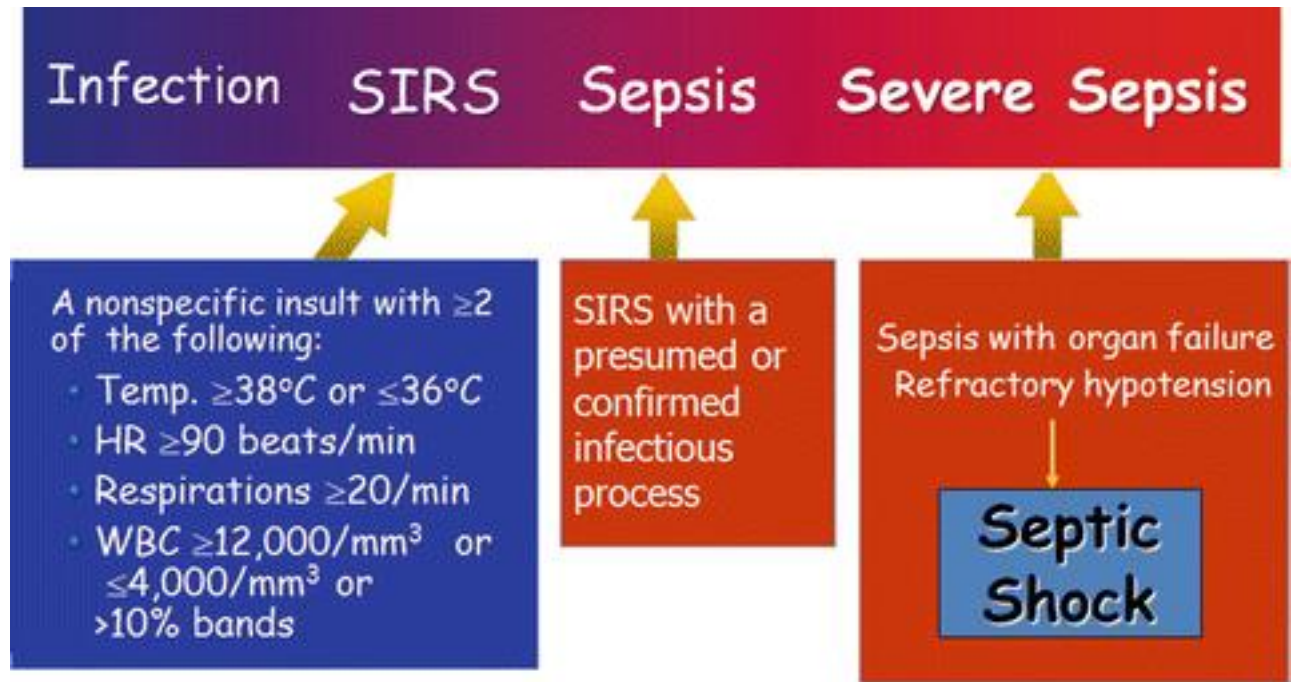
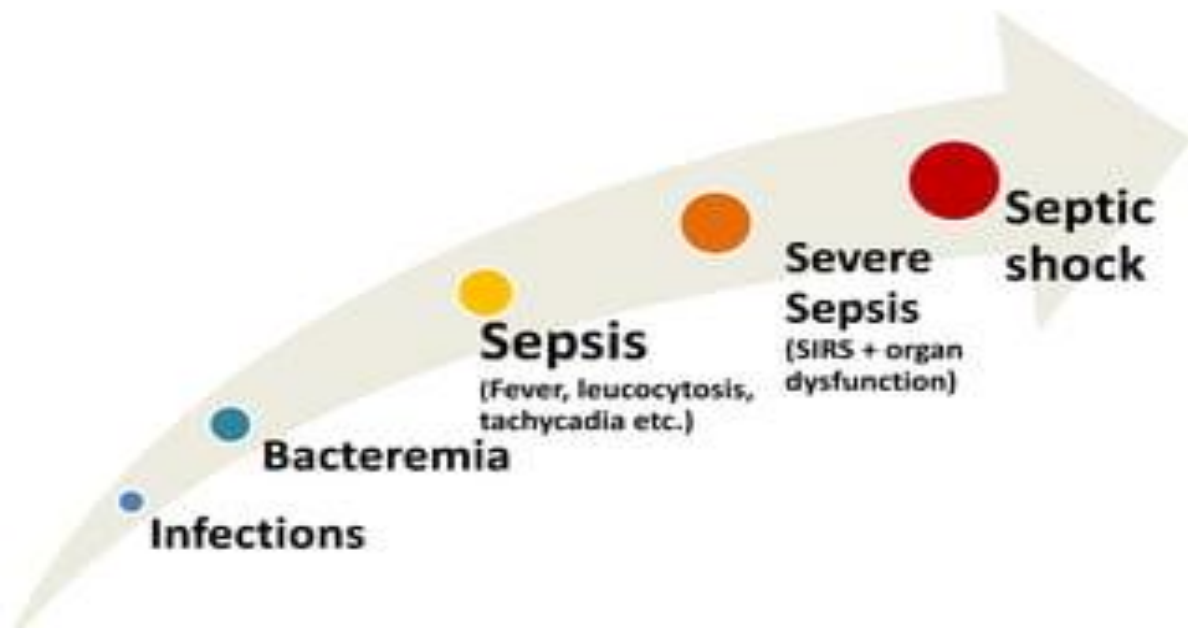
- İleri yaş – YD, infant
- Altta yatan hastalık
 - Diabetes mellitus
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - KOAH
 - Siroz
 - Granülositopeni
- Geniş travma / yanıklar
- Kortikosteroid / diğer immünosupresif tedavi

- Yaşlanan popülasyon
- Kronik hastalıkların agresif tedavisi
- Antimikrobiyal direnç



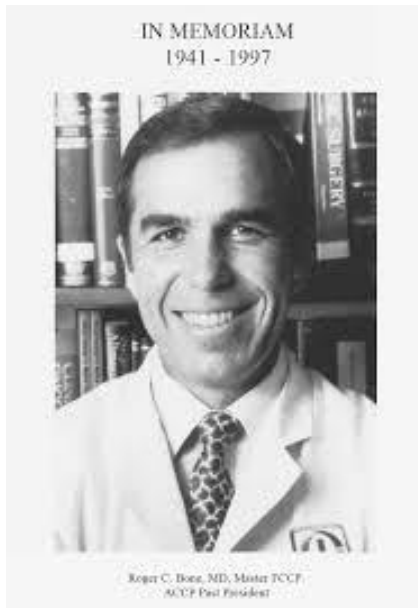
Tedaviye ait faktörler

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



- Sepsis ve septik şok tanımları 1990'ların başından bu yana hızla değişmiştir

"Sepsis is defined as an invasion of microorganisms and/or their toxins into the bloodstream, along with the organism's reaction against this invasion." (1989)



	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 yanıtsız hipotansiyon: Laktat > 2 mmol/L Ortalama arteriyel basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg için vazopressör

Sepsis tanımı

- **SIRS** artık tanımın parçası değil çünkü enfeksiyon dışı nedenleri var
- Sepsis tanımında halen fikirbirliği yoktur
- Amerikan Yoğun Bakım Derneği (SCCM), Avrupa Yoğun Bakım Derneği ve Uluslararası Sepsis Forumu Surviving Sepsis Campaign'i (SSC) başlattı
- Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) **SIRS**, sepsis, ağır sepsis tanımlarını kullanmaya devam ediyor

> Clin Infect Dis. 2021 Feb 16;72(4):541-552. doi: 10.1093/cid/ciaa059.

Infectious Diseases Society of America Position Paper: Recommended Revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) Sepsis Quality Measure

Erken Sepsis

- Resmi bir tanımı yok
- **Enfeksiyon** ve **bakteriyemi** dönemi böyle adlandırılabilir
- Şuanki Erken sepsis tanıma sistemleri
 - Hastaları hatalı sınıflamış
 - Gereksiz antibiyotik ve C. diff ↑
 - Mortalite aynı

Erken Sepsis

qSOFA, SIRS, NEWS karşılaştırmaları da çelişkili
NEWS daha iyi

qSOFA diyagnostik araç olarak değil, sepsis
mortalitesini tahmin için geliştirildi

- • Oksijen sat
- Sistolik kan basıncı
- • Nabız
- Bilinç düzeyi veya yeni konfüzyon
- • Sıcaklık

- 5 ila 6 - orta risk
- 7 veya daha fazla - yüksek risk

>5 sepsis düşün

er

Erken Sepsis: Yapay zeka (AI)

- AI geleneksel yöntemlere göre saatler öncesinde tanı
- Targeted Real-Time Early Warning System (TREWS)
 - Hasta öyküsü, semptomlar, lab testlerini kullanarak klinisyeni uyarır
 - Mortaliteyi %3 azaltmış, özgüllüğü düşük
- Sepsis Prediction and Optimization of Therapy (SPOT) ve Sepsis Watch
 - Sepsis “kokusu alıyor”
 - kendiliğinden öğrenen sistemler
 - Ağır sepsis mortalitesi %10 civarı azaltmış

Adams R. Nat Med. 2022;28(7):1455

Henry KE. Nat Med. 2022;28(7):1447

Perlin JB. Qual Patient Saf. 2020;46(7):381

Sepsis Tanımı

- 2016 SCCM/ESICM; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (Sepsis-3):
 - **Organ disfonksiyonu:** SOFA skorunda >2 artış

Special Communication | Caring for the Critically Ill Patient

February 23, 2016

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

Mervyn Singer, MD, FRCP¹; Clifford S. Deutschman, MD, MS²; Christopher Warren Seymour, MD, MSc³; [et al](#)

Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801-10.

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.

^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.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

Sepsis Tanımı

- 2016 SCCM/ESICM; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (Sepsis-3):

- **Organ disfonksiyonu:** SOFA skorunda >2 artış
- **SOFA** sepsis tanımlamaz, organ disfonksiyon skorudur
- Siyahi hastalarda hastane içi mortalite riskini olduğundan fazla gösterebilir.
- **Enfeksiyon:** Kesin bir tanımlama yolu yok
- Mikrobiyolojik, radyolojik veriler ve klinik şüphe

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

System	Score	0	1	2	3	4
Respiration						
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (SpO ₂)		≥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	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or Dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine 0.1 or norepinephrine <0.1 ^c	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^c
Central nervous system						
Glasgow Coma Scale score ^d		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.

Special Communication | Caring for the Critically Ill Patient

February 23, 2016

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

Mervyn Singer, MD, FRCP¹; Clifford S. Deutschman, MD, MS²; Christopher Warren Seymour, MD, MSc³; et al

Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801-10.

Sepsis Tanımı

- 2016 SCCM/ESICM; enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır (Sepsis-3):
 - **Septik şok:** Sepsisin dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklere sahip hali
 - Sepsise göre mortalitesi yüksek
 - Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vasopresör ihtiyacı (MAP \geq 65 tutmak için) ve laktat >2 mmol/L (>18 mg/dL)

Special Communication | Caring for the Critically Ill Patient

February 23, 2016

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

Mervyn Singer, MD, FRCP¹; Clifford S. Deutschman, MD, MS²; Christopher Warren Seymour, MD, MSc³; [et al](#)

Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801-10.

SIRS ve MODS

- **SIRS:** Enfeksiyon dışı birçok durumda olduğunda gözden düştü
- Mortalite predikte etmiyor
- otoimmün bozukluklar, pankreatit, vaskülit, tromboembolizm, yanıklar veya cerrahi

- **MODS:** akut bir hastada homeostazın müdahale olmaksızın sürdürülemeyeceği şekilde ilerleyen organ disfonksiyonunu ifade eder.
- enfeksiyöz (sepsis, septik şok)- nonenfeksiyöz durumların (örneğin, pankreatitten kaynaklanan SIRS) spektrumunun uç noktası

Multi-organ disfonksiyonu sendromu (MODS)

★ En sık

Beyin - Nörolojik

- Glaskow koma skoru
- Mental bozukluk

Kardiyovasküler

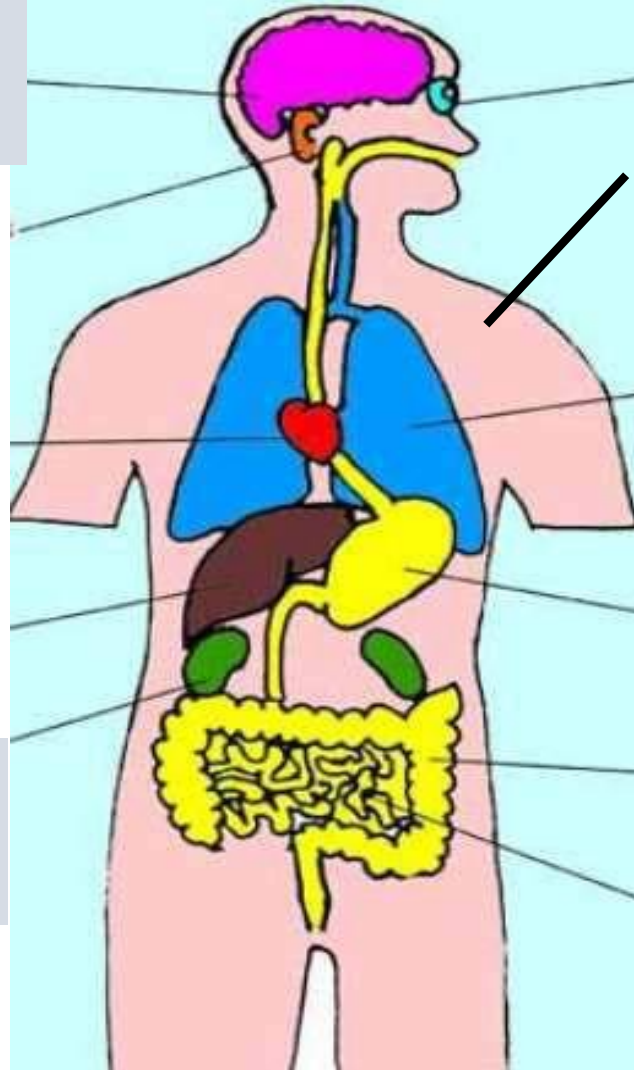
hipotansiyon ve vazopressör gereksinimi, laktat

Karaciğer

Hiperbilirubinemi (>4 mg/dl)

Böbrek

akut oligüri
kreatinin artışı



Endokrin

Hiperglisemi

Akciğer

arteriyel hipoksemi
($PaO_2/FiO_2 < 300$)

Koagülasyon

INR > 1,5 veya aPTT > 60 sn
Trombositopeni

Kolon

Paralitik ileus

En sık ★

February 23, 2016

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

Mervyn Singer, MD, FRCP¹; Clifford S. Deutschman, MD, MS²; Christopher Warren Seymour, MD, MSc³; et al

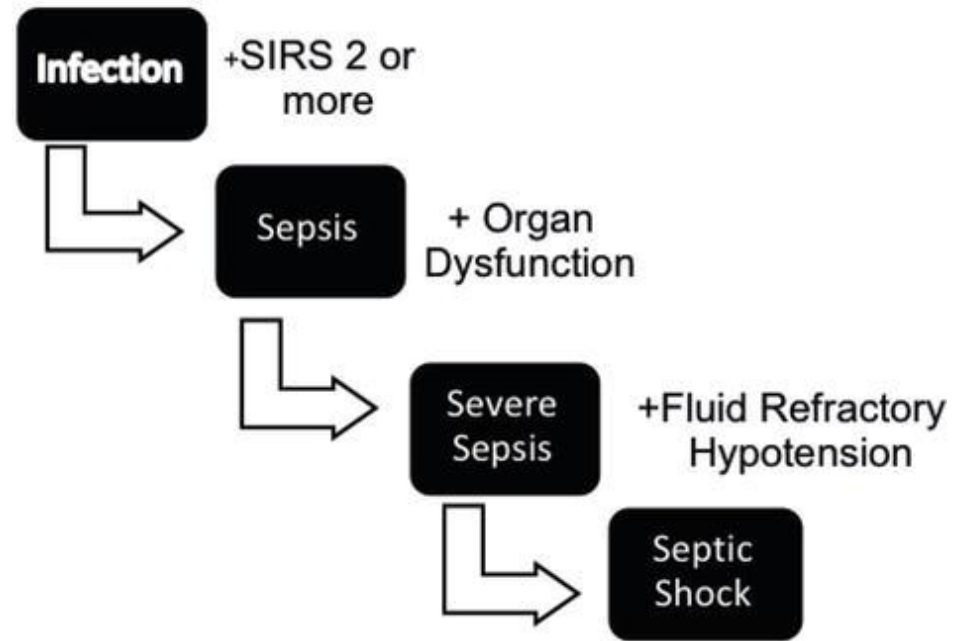
Quick SOFA (qSOFA)

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

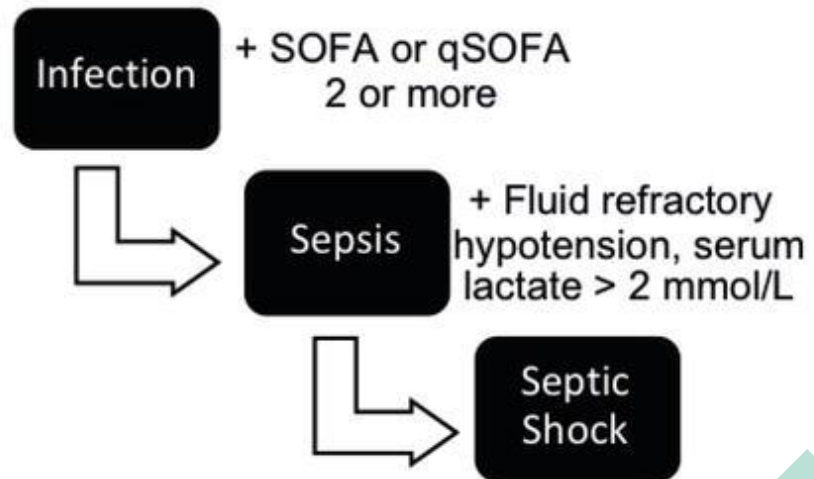
- **Solunum sayısı ≥ 22 /dk**
- **Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg**
- **Mental durum değişikliği (GKS <13)**

- **≥ 2 +  sepsise bağlı kötü sonlanım**

1992- 2016



2016 (Sepsis-3)

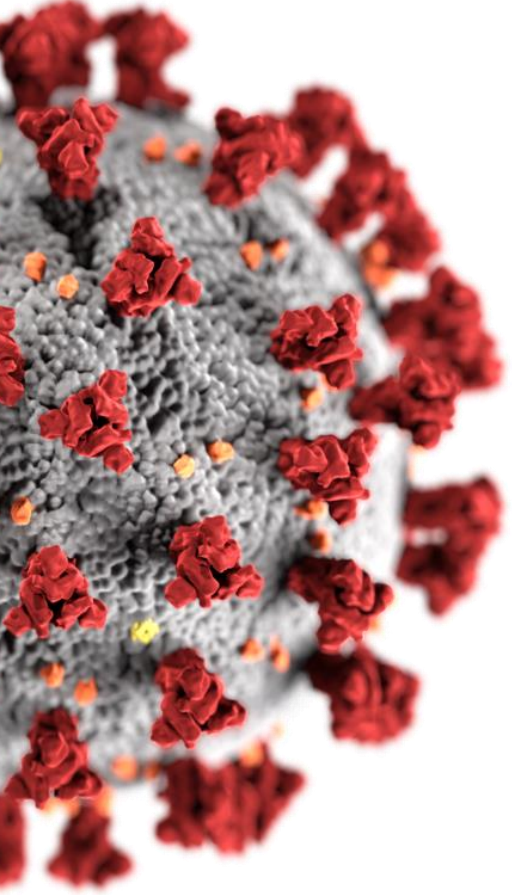


Gebelik sorunu



- Gebelik fizyolojisi bazen sepsis taklit edebilir
- SOFA, SIRS gibi kriterler gebelikte çalıřmaz
- Obstetride sepsis skoru (≥ 6 YBÜ ye kabul edilsin)
- Validasyon gerekli

COVID-19



- COVID-19 da sepsis, septik Şok, MODS tanımları alıŐıyor
- Diğer etkenler gibi

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,

- Sepsis-3, disregüle immün systemin neden olduğu organ fonksiyon bozukluğundan bahsediyor
- Organ disfonksiyonu **olmadan** da ağır enfeksiyonlar olabiliyor
- Sepsis-3 kriterleri **bazı sepsisleri atlıyor mu??**
- **SOFA \geq 2**'ye göre organ yetmezliği tanımı **YBÜ'de doğru ve güvenli**
- Uygulanabilirliği **YBÜ dışında karmaşıktır.**

■ **qSOFA: risk sınıflandırması** aracı

■ **SIRS: acil serviste tarama** aracı

SIRS'nin duyarlılığından ve qSOFA'nın özgüllüğünden yararlanarak ikisinin birlikte kullanımı

SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

> *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

Epub 2021 Oct 2.

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

Laura Evans¹, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴,
Craig M Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R Machado⁷, Lauralyn McIntyre⁸,
Marlies Ostermann⁹, Hallie C Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹²,
W Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶,
Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰,
Maurizio Cecconi^{21 22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵,
R Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹,
Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³,
Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36 37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹,
Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴,
Yatin Mehta⁴⁵, 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, Mitchell Levy⁶²

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

Sepsis için performans geliştirme programı kurun

Sepsis taraması, Eğitim, Sepsis demet uyumunun ölçümü

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

Makina öğrenmesi taramayı
daha da iyileştirebilir

Recommendation

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

- **qSOFA** özgül, ancak **SIRS** dan daha az duyarlı
- **Ne SIRS ne de qSOFA sepsis için ideal tarama araçları değildir.**

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

NEWS Scores	Clinical Risk
0 Aggregate 1 - 4	Low
RED Score* (Individual parameter scoring 3) Aggregate 5 - 6	Medium
Aggregate 7 or more	High

MEWS

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 Rapid Intervention Team

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
5. If not complied with 2,3,4 → clinician on duty or nurse contacts RIT
6. Document aberrant parameters in the patient' charts

Recommendation

3. For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate

Weak recommendation, low-quality evidence

Recommendations

4. Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we **recommend** that treatment and resuscitation begin immediately

Best Practice Statement

5. For patients with sepsis induced hypoperfusion or septic shock we **suggest** that at least 30 mL/kg of intravenous (IV) crystalloid fluid should be given within the first 3 h of resuscitation

Weak recommendation, low-quality evidence

6. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic

■ **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):

Remarks

During acute resuscitation, serum lactate level should be interpreted considering the clinical context and other causes of elevated lactate

8. For adults with septic shock, we **suggest** using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion

Weak recommendation, low-quality evidence

Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone

Weak recommendation, very low quality of evidence


- Klinik deęerlendirmenin yanında prokalsitonin
- Kısa dönem mortalite
- YBÜ Yatış süresi
- Hastane yatış süresi
- Hastaneye yeniden kabul oranı
- Uzun dönem mortalite



azaltmadı

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} [Thomas Hänscheid](#), Prof., PhD,^h [Ayola A Adegnika](#), Prof., PhD,^{a,c,i} and [Martin P Grobusch](#), Prof., FRCPa,b,c,j,k,*

- Bu meta analizde;
- 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 ???**

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

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

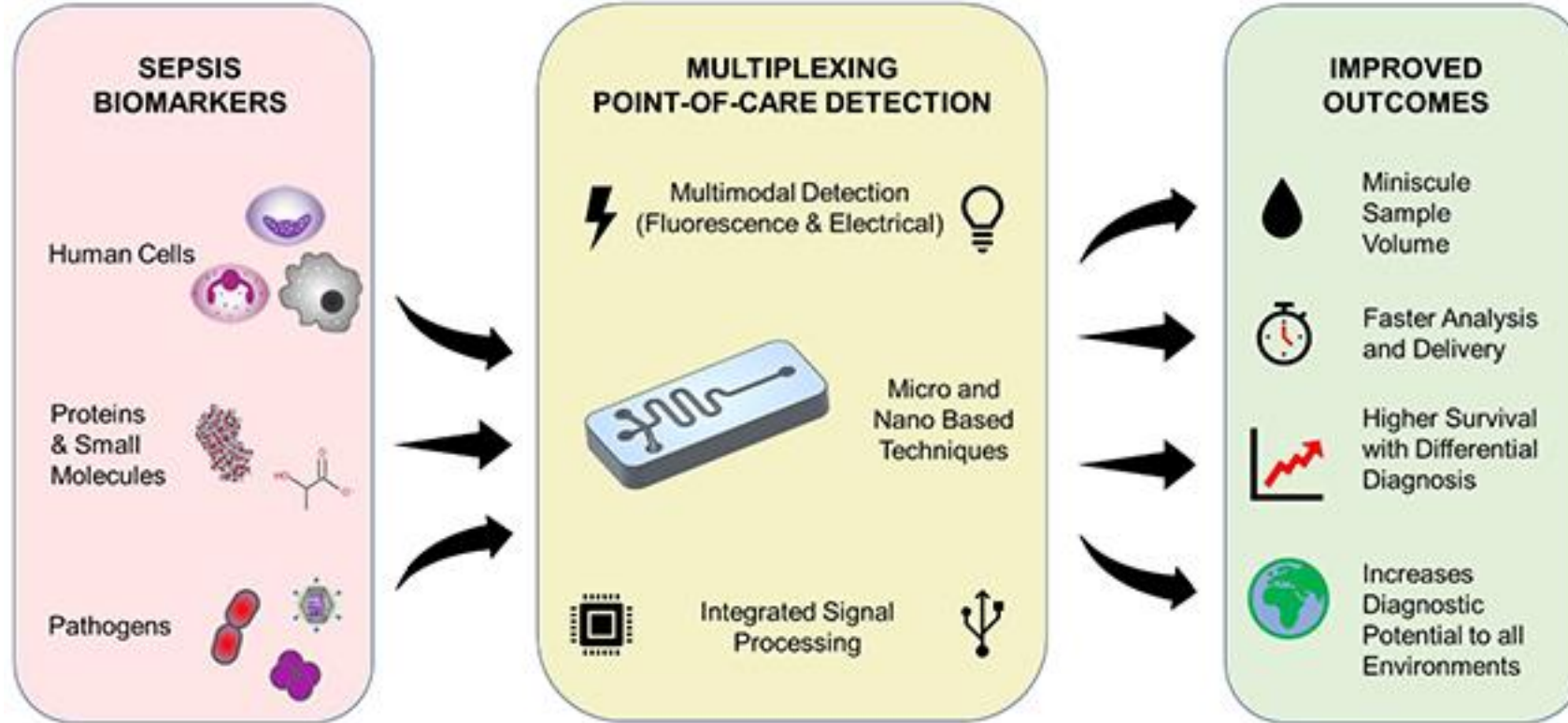


- **PCR** uygun maliyeti, basitliği ve yüksek duyarlılığı nedeniyle **virüsleri tespit etmek** için sık kullanılan yöntem
- **Reverse transcriptase-PCR (RT-PCR):** RNA virüsleri için
 - Kontaminasyon riski
 - Önceki bir hastalıktan canlı olmayan virüslerin parçaları tespit etme yeteneği
- **RT-qPCR (Gerçek 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 !

Point-of-Critical-Care Diagnostics (POCC-Dx) for Sepsis Enabled by Multiplexed Micro-Nano Sensing Technologies

Brandon K. Ashley¹ and Umer Hassan^{1,2,3,*}



Çoklu sepsis biyobelirteçlerini hedef alan mikro ve nano teknolojiler, erken tedaviyi desteklemek için daha hızlı, daha doğru ve kişiselleştirilmiş tanı sağlayabilir

Point-of-Critical-Care Diagnostics (POCC-Dx) for Sepsis Enabled by Multiplexed Micro-Nano Sensing Technologies

[Brandon K. Ashley](#)¹ and [Umer Hassan](#)^{1,2,3,*}

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 mins
LABGEO ^{IB10}	Immunoassay	Proteins	500 μ L	20 mins
LiDia [®]	PCR	Pathogens	10 mL	3–4 hours
Moxi GO TM II	Coulter/flow cytometry	Cell receptors/cell counts	60 μ L	< 1 min
T2Dx [®]	PCR	Pathogens	4 mL	3–5 hours
Wolf [®] Cell Sorter	Fluorescence activated cell sorting (FACS)	Cell receptors/cell counts	0.15–5 mL	1 hour

Kısalan saptama süresi

Systems for diagnosis of bloodstream infection relying on molecular diagnostics without previous blood

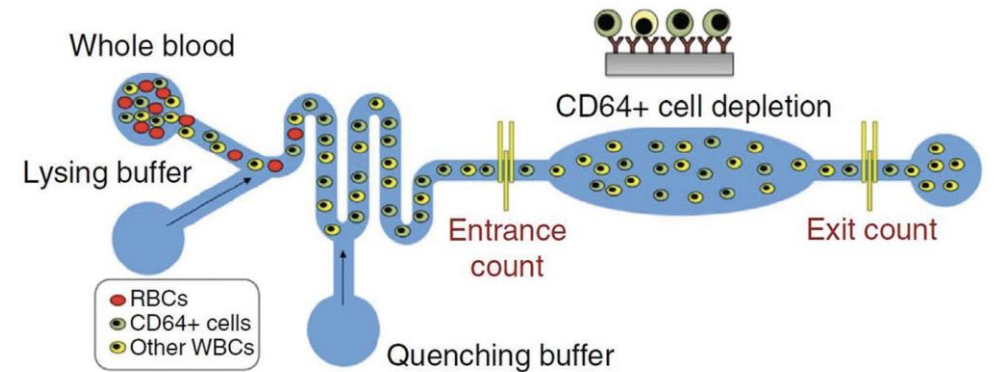
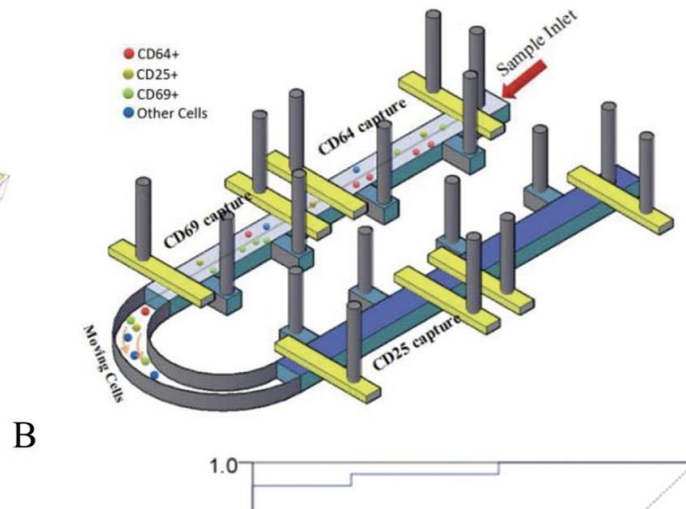
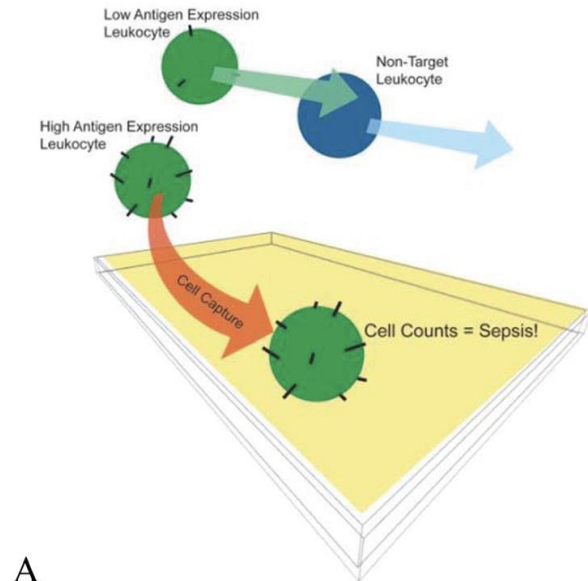
System	Sample volume [mL whole blood]	Time-to-result [h]	Pre-analytical sample processing
Molecular diagnostics using DNA extraction directly from whole blood			
SeptiFast <i>Roche</i>	1.5	6	Mechanical cell lysis by glass beads followed by automated DNA extraction
IRIDICA BAC BSI <i>Abbott</i> <i>discontinued</i>	5	7	Mechanical cell lysis by ceramic beads followed by automated DNA extraction
Molecular diagnostics using pathogen enrichment prior to DNA extraction			
FAST-ID BSI <i>QVella</i>	9	1	Automated pathogen enrichment by selective lysis by hypotonic detergent buffer, centrifugation and washing, followed by electrical lysis
Hybcell Pathogen CubeDx	0.5–5	3	Manual pathogen enrichment by selective lysis by hypotonic detergent buffer and centrifugation followed by alkaline thermal lysis and DNA purification on MiniSpin columns
T2Bacteria <i>T2</i> <i>Biosystems</i>	2	3–5	Automated selective lysis in hypotonic detergent buffer, followed by debris concentration and pathogen lysis by bead beating
Micro-Dx <i>Molzym</i>	1–5	4	Automated selective lysis, followed by filtration, chemical lysis of pathogens and extraction of DNA
Magicplex Sepsis Test <i>Seegene</i>	1	6	Manual selective lysis by chaotropic buffer and detergents and enrichment by centrifugation followed by automated DNA extraction using chemicals and magnetic beads
SepsiTest <i>Molzym</i>	1–5	4–8	Manual selective lysis by chaotropic buffer and detergents and enrichment by centrifugation followed by an automated DNA extraction using chemicals and magnetic beads

- **Tam kandan patojen saptayan sistemler**
- **Henüz araştırma düzeyinde**
- **Kan kültürünün yerini alır mı??**

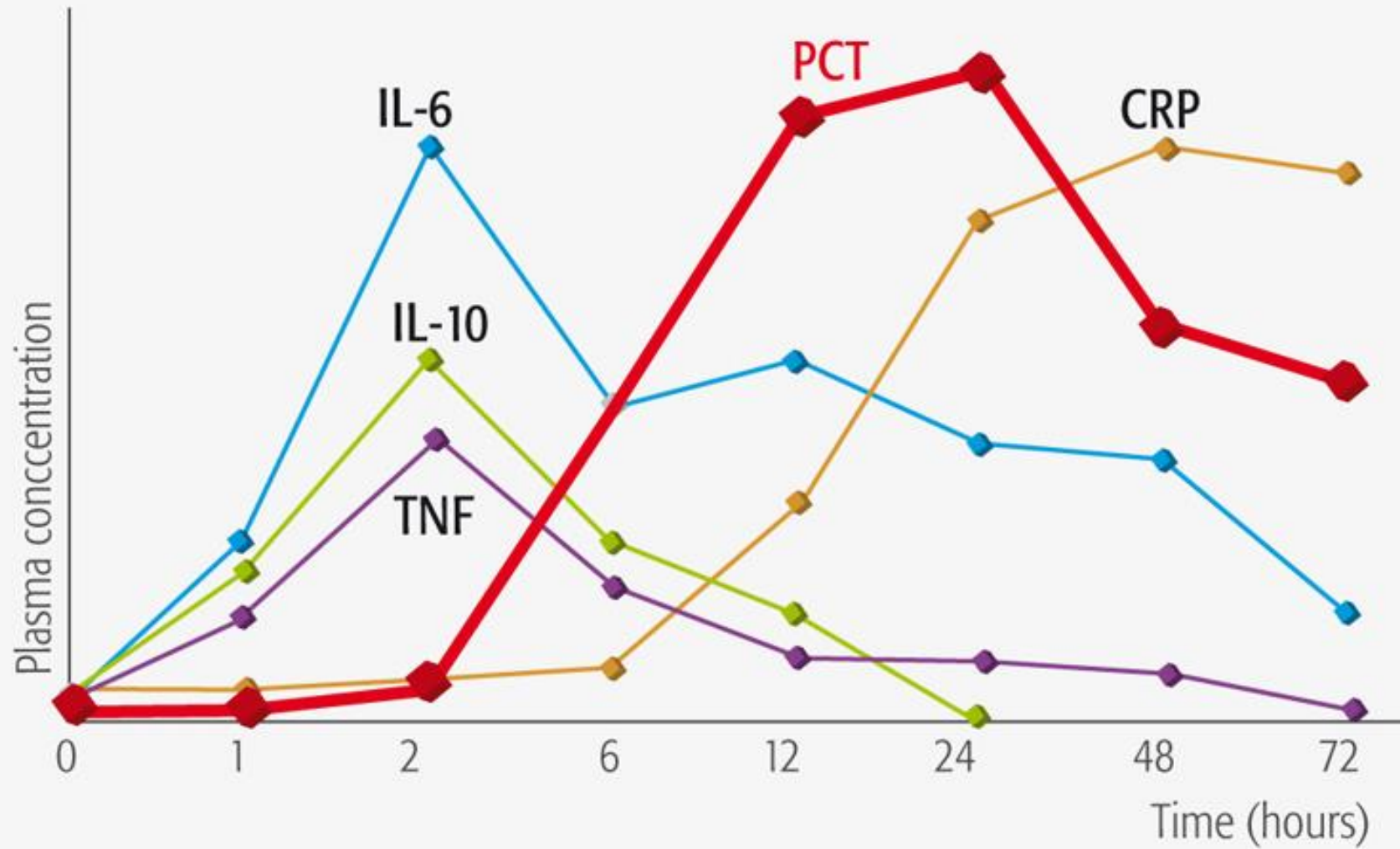
Mikroakışkan Sistemler

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

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



Az miktarda örnekte CD64, CD69 ve CD25 saptayabilen sistemler



Kinetic profiles of different biomarkers of bacterial infection.

Adapted from Meisner M.¹

lan

Sepsis tanısında makina öğrenme

> [BioData Min.](#) 2021 Aug 16;14(1):40. doi: 10.1186/s13040-021-00276-5.

Development and validation of a novel blending machine learning model for hospital mortality prediction in ICU patients with Sepsis

Zhixuan Zeng^{1 2}, Shuo Yao^{1 2}, Jianfei Zheng^{1 2}, Xun Gong^{3 4}

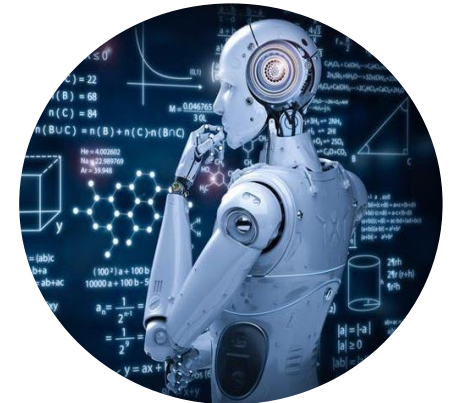
[Randomized Controlled Trial](#) > [Front Public Health.](#) 2021 Oct 15;9:754348.

doi: 10.3389/fpubh.2021.754348. eCollection 2021.

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

Dong Wang^{1 2 3}, Jinbo Li^{1 4}, Yali Sun^{1 2 3}, Xianfei Ding^{1 2 3}, Xiaojuan Zhang^{1 2 3}, Shaohua Liu^{1 2 3}, Bing Han^{1 2 3}, Haixu Wang^{1 2 3}, Xiaoguang Duan^{1 2 3}, Tongwen Sun^{1 2 3}

- Makine öğrenme sistemleri
 - sepsisi daha erken tahmin edebilmekte
 - Mortaliteyi skorlamalardan daha iyi tahmin ediyor



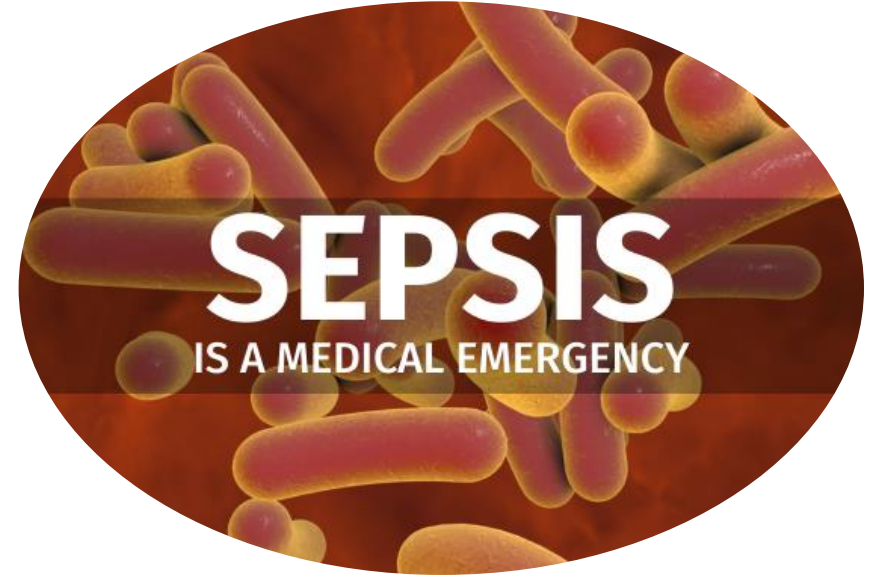
Sepsis Ayırcı Tanı

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

Sepsis Tedavisi

- **Destek tedavisi**
 - Solunum desteđi
 - Hemodinamik destek
- **Antimikrobiyal tedavi**
 - Enfeksiyon odağının kaldırılması
 - Altta yatan hastalığın tedavisi



SSC REHBERİ 2021 Güncellenmiştir

> Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-02500-0. Epub 2021 Oct 2.

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

Laura Evans ¹, Andrew Rhodes ², Andrew Harrison ³, Craig M Coopersmith ⁵, David G Clark ⁶, David Mcintyre ⁸, Marlies Osterman ⁹, Peter Van Der Linden ¹⁰, Steven Simpson ¹², W Joost Wille ¹³, Yusef M Al-Jarrah ¹⁴, Yaseen Arabi ¹⁶, Lucie Chik ¹⁷, Michaela Moller ¹⁸, Emilie Belley-Cote ¹⁹, Lisa Burry ²⁰, Angel Coz Yataco ²⁴, Jan De Waele ²⁵, Du ²⁷, Elisa Estenssoro ²⁸, Ricard Ferrer ²⁹, Gregson ³¹, Morten Hylander Møller ³², Theodore Iwashyna ³³, Weinpell ³⁵, Michael Klompas ³⁶ ³⁷, Younsuck Koh ³⁸, Anand Kumar ³⁹, Suzana Lobo ⁴¹, Henry Masur ⁴², Steven McGloughlin ⁴³, Sangeeta Mehta ⁴⁴, Mervyn Mer ⁴⁶, Mark Nunnally ⁴⁷, Simon Oczkowski ³, Tiffany Osborn ⁴⁸, Beth Papathanassoglou ⁴⁹, Anders Perner ⁵⁰, Michael Puskarich ⁵¹, Jason Roberts ⁵² ⁵³ ⁵⁴ ⁵⁵, William Schweickert ⁵⁶, Maureen Seckel ⁵⁷, Jonathan Sevransky ⁵, Charles L Sprung ⁵⁸ ⁵⁹, Tobias Welte ⁶⁰, Janice Zimmerman ⁶¹, Mitchell Levy ⁶²

Rehberler yol gösterme amaçlıdır, hekimin klinik kararı hepsinin üstündedir

Sepsis ve septik şok yönetimi

Acil tedavi

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

YBÜ'de ileri ve destek tedavi

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

Acil deęerlendirme ve yönetim

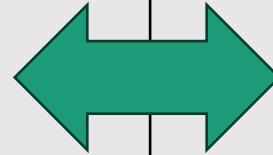
- **Havayolu:** solunum stabilizasyonu, O₂ ted, “pulse” oksimetre ile takip, entübasyon? MV?
- **Damaryolu:** (nce periferik, sonra SVK), IV sıvı ve antibiyotik tedavisi
- **Kısa yk, FM** (muhtemel kaynak? odak?)
- **Kan tetkikleri** (ilk 45 dk içinde)
 - Hemogram, biyokimya, koaglometre, D-dimer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

Sepsis kaynaklı hipoksemi

- Hipoksemik solunum yetmezliğinde **non-invaziv yöntem** olarak **H_{igh}F_{low}N_{asal}C_{annule}** (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

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 (ScvO ₂ *) 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→ Normal

SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

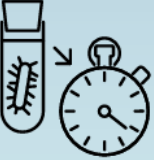


- Sepsis veya septik şok da **dengeli elektrolit solüsyonu** (laktatlı ringer veya izolen)
- Septik şokda **periferden** vazopresörler başlansın
- **Vit C IV** önerilmiyor
- Septik şok vazopresör ihtiyacı devam ediyorda **kortikosteroid IV**
- **MRSA** riski yüksekse empirik tedavide **kapsa**, değilse **kapsama**
- **MDRO** riski yüksekde G-negatif etkili 2 antibiyotik başla
- **Mantar** riski varsa empirik antifungal ekle
- Sepsis veya septik şok da **B-laktamları uzamış infüzyon** yap

SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

- Büyük volümlerde kristaloid verilmişse **albumin** öneriliyor
- Resusitasyonda **nişastalar** **jelatinler** **önerilmiyor**
- Antibiyotik başlama- kesme kararı
 - Antibiyotik **BAŞLAMA** kararı için **PCT** faydası yok
 - Yeterli kaynak kontrolü olan hastada, Ab **KESME** için **PCT** faydalı

Antibiyotik Zamanlaması

Surviving Sepsis
Campaign®

	 Shock is present	 Shock is absent
Sepsis is definite or probable	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.
Sepsis is possible	<input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	<input checked="" type="checkbox"/> Rapid assessment* of infectious vs. noninfectious causes of acute illness. <input checked="" type="checkbox"/> Administer antimicrobials within 3 hours if concern for infection persists.

**Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness, and immediate treatment of acute conditions that can mimic sepsis. Whenever*

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**

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 profilaksiye ek olarak mekanik VTE proflaksisi önerilmiyor (Zayıf öneri)

SSC REHBERİ 2021 Güncellemesi

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

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)

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)

İZLEM

- Kalp hızı,
- Solunum hızı,
- Ten rengi,
- Vücut ısısı,
- 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**

- **Palyatif bakım desteđi** (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

SCCM app

