

# SEPSİTE DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

Dr Aygöl Dođan Çelik  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

# Sunum Planı

- Giriş ve tanımlar
- Epidemiyoloji
- Klinik belirtiler
- Tanısal değerlendirme-ayırıcı tanı
- Tanıda kullanılan testler:
  - Mikrobiyolojik,
  - Kimyasal,
  - Görüntüleme



Hipokrat MÖ 460-370

Niccolò Machiavelli (1469 to 1527)

Girolamo Fracastoro (1546)

Anthony van Leeuwenhoek (1683)

Semmelweis 1847

Louis Pasteur 1879

Richard Pfeiffer (1858 to 1945)

1909, L. Jacob

1914, Hugo Schottmüller: İlk bilimsel tanım, Sepsis tanısında

bakteriemi için " *conditio sine qua non* "



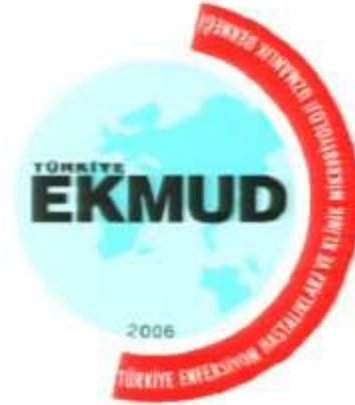
William Osler, 1904,  
Sepsiste konak yanıtı

- 1992: İlk kez tanımlandı ,  
ACCP (American College of Chest Physicians) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine)
- 2001: Gözden geçirildi (International Sepsis Definitions Conference)
- Surviving Sepsis Campaign rehberleri
  - 2004
  - 2008
  - 2012

# Surviving Sepsis Campaign

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

R. Phillip Dellinger, MD<sup>1</sup>; Mitchell M. Levy, MD<sup>2</sup>; Andrew Rhodes, MB BS<sup>3</sup>; Djillali Annane, MD<sup>4</sup>; Herwig Gerlach, MD, PhD<sup>5</sup>; Steven M. Opal, MD<sup>6</sup>; Jonathan E. Sevransky, MD<sup>7</sup>; Charles L. Sprung, MD<sup>8</sup>; Ivor S. Douglas, MD<sup>9</sup>; Roman Jaeschke, MD<sup>10</sup>; Tiffany M. Osborn, MD, MPH<sup>11</sup>; Mark E. Nunnally, MD<sup>12</sup>; Sean R. Townsend, MD<sup>13</sup>; Konrad Reinhart, MD<sup>14</sup>; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS<sup>15</sup>; Derek C. Angus, MD, MPH<sup>16</sup>; Clifford S. Deutschman, MD, MS<sup>17</sup>; Flavia R. Machado, MD, PhD<sup>18</sup>; Gordon D. Rubenfeld, MD<sup>19</sup>; Steven A. Webb, MB BS, PhD<sup>20</sup>; Richard J. Beale, MB BS<sup>21</sup>; Jean-Louis Vincent, MD, PhD<sup>22</sup>; Rui Moreno, MD, PhD<sup>23</sup>; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup\*



# SEPSİS

## İKİNCİ TASLAK

(ÇALIŞMA GRUBU GÖNÜLLÜLÜK ESASINDA BELİRLENMİŞTİR)

- Prof. Dr. Öğüz KARABAY
- Prof. Dr. Nezih Yılmaz
- Doç.Dr. Esrağül Akıno
- Doç.Dr. İsmail Yeşar AVCI
- Doç.Dr. Salih Cesur
- Doç.Dr. Senol Güneş

# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



Mikroorganizmanın  
normalde steril olan  
dokulara girmesi

Bakteriemi: Kanda canlı  
bakteri bulunması

# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



Kontrolsüz bir inflamasyon  
İnfeksiyöz veya infeksiyöz olmayan bir tehdide karşı  
oluşan yanıt  
En sık infeksiyon dışı durumlar

- Otoimmün olaylar
- Pankreatit
- Vaskülit
- Tromboemboli
- Yanık
- Cerrahi işlemler

SIRS varsa mutlaka önce sepsisi değerlendir!!!!



# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



## Kriterler

- Vücut Isısı  $\geq 38$  °C veya  $\leq 36$  °C
- KAH  $\geq 90$  atım/dk
- Solunum sayısı  $\geq 20$ /dk
- Lökosit  $\geq 12,000/\text{mm}^3$ , veya  $\leq 4,000/\text{mm}^3$ , veya  $>10\%$  çomak şekilli nötrofiller

SIRS varsa mutlaka önce sepsisi değerlendir!!!!

# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



İnfeksiyona bağlı SIRS

# Sepsis

## Genel Özellikler

- Vücut ısısı  $>38.3$  veya  $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp tepe atımı  $>90$ /dakika
- Taşipne, dakika solunum sayısı  $>20$
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ( $>20$  ml/kg, 24 saatlik sürede)
- Hiperglisemi (diabet tanısı olmadan plasma glukozu  $>140$  mg/dl)

## İnflamatuvar Özellikler

- Lökositoz ( $>12\ 000/\text{mm}^3$ ) veya lökopeni ( $<4000/\text{mm}^3$ )
- Normal lökosit sayısı ile birlikte  $>10\%$  çomak formu
- Plasma CRP düzeyinin normal değerinin iki katından fazla olması
- Plasma prokalsitonin değerinin normal değerinin iki katından fazla olması

# Sepsis

## Organ fonksiyonu bozukluğu ile ilgili özellikler

- Arteriyel hipoksemi ( $PaO_2 / FiO_2 < 300$ )
- Akut oligüri (en az iki saat sıvı resusitasyonuna rağmen idrar çıkışı  $< 0.5 \text{ ml/kg/sa}$ )
- Kreatininde  $> 0.5 \text{ mg/dl}$  artış
- Pıhtılaşma bozuklukları ( $INR > 1.5$  veya  $aPTT > 60 \text{ sn}$ )
- İleus (Barsak seslerinin alınmaması)
- Trombositopeni ( $< 100,000 / \text{mm}^3$ )
- Hiperbilirubinemi (total bilirubin  $> 4 \text{ mg/dl}$ )

## Doku perfüzyon bozukluğu ile ilgili özellikler

- Laktik asit yükseklięi ( $1 \text{ mmol/L}$ )
- Kapiller dolum azlığı

## Hemodinamik özellikler

- Arteriyel hipotansiyon ( $SKB < 90 \text{ mmHg}$ ,  $OAB < 70 \text{ mmHg}$  veya  $SKB > 40 \text{ mmHg}$  düşüş)

# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



- Sepsise bağlı doku perfüzyon bozukluğu veya
- İnfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen bulgulardan herhangi birisi ile birlikte organ fonksiyon bozukluğunun görülmesi

# Ağır sepsis

- Sepsisin neden olduđu hipotansiyon
- Laktat düzeyinin normalin üzerinde olması
- Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen idrar çıkışının <0.5ml/kg/sa olması
- Akut akciğer hasarı (pnömoni olmadan  $PaO_2 / FiO_2$  <250; pnömoni varsa <200)
- Kreatinin >2 mg/dl
- Bilirubin >2 mg/dl
- Trombosit <100 000/mm<sup>3</sup>
- Koagulopati (INR>1.5)

# Tanımlar

İnfeksiyon

SIRS

Sepsis

Ağır  
Sepsis

Septik  
Şok

MODS



- Yeterli sıvı replasmanına rağmen sepsise bağlı hipotansiyon
- Yeterli sıvı replasmanı: 30 ml/kg kristalloid infüzyonu

# Tanımlar

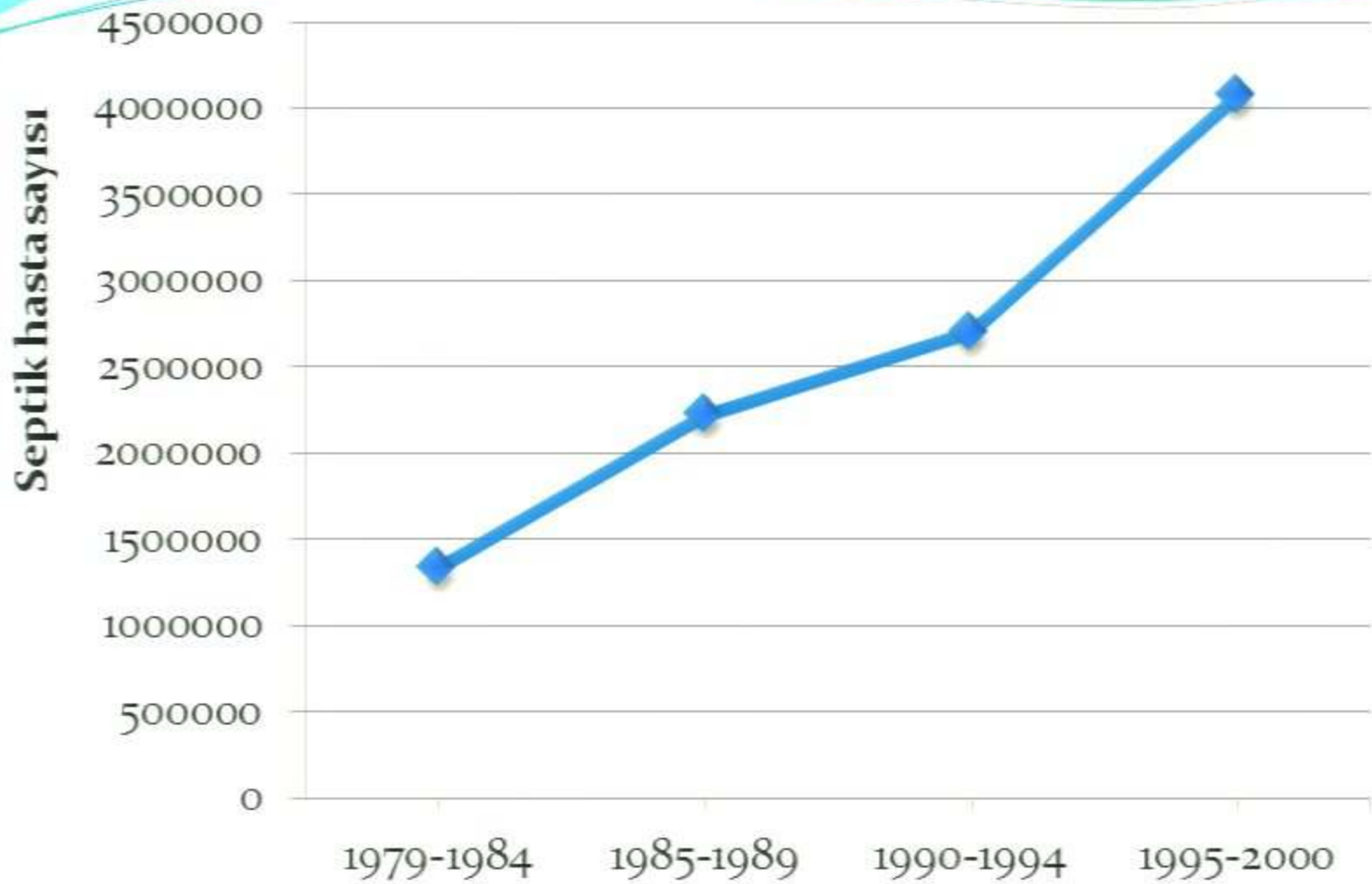
## Multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)

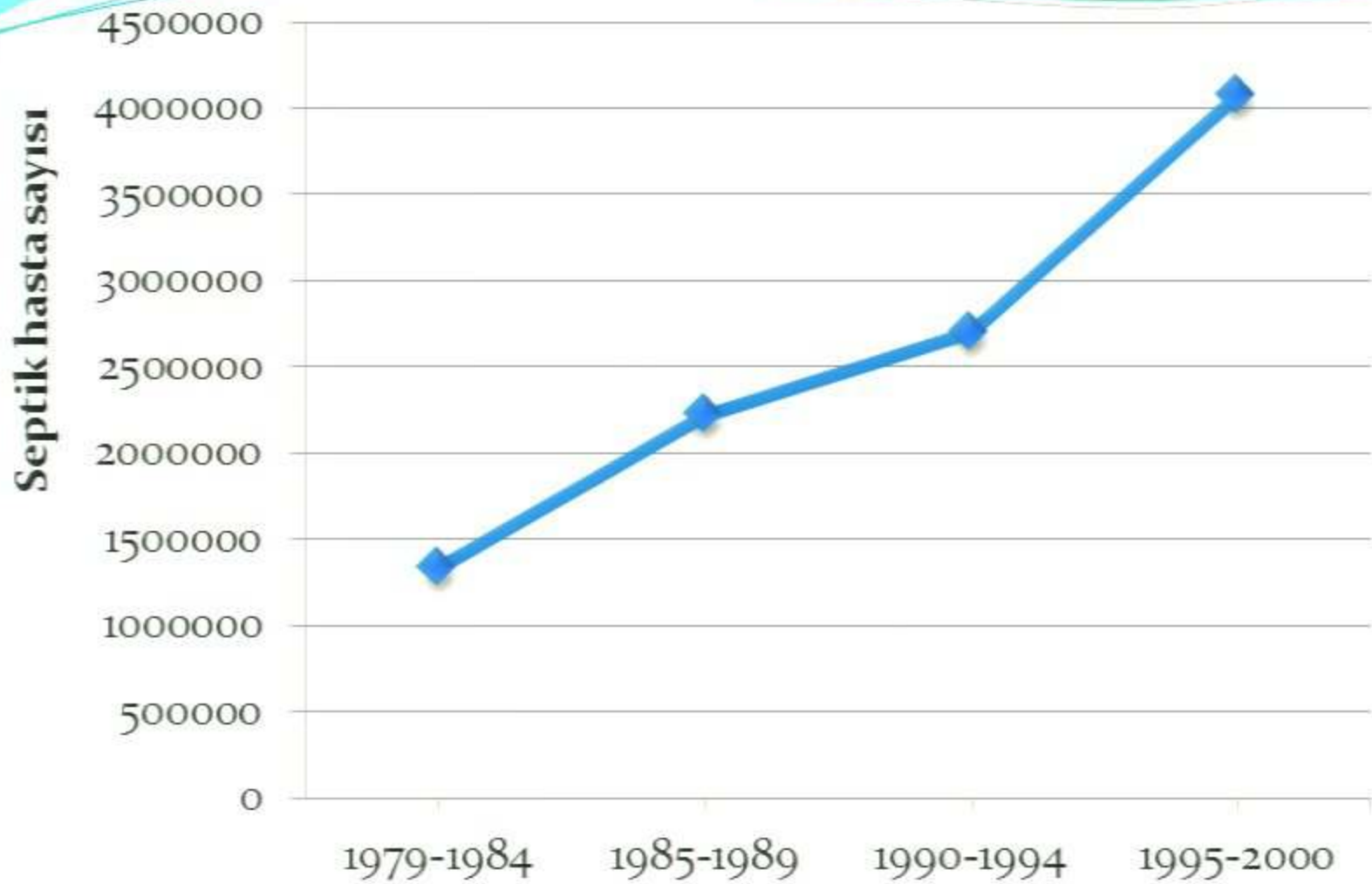
- İlerleyici organ hasarı
- Primer: Direk organa yönelik tehdit
- Sekonder: Konağın yanıtı ile ilişkili



# Epidemiyoloji

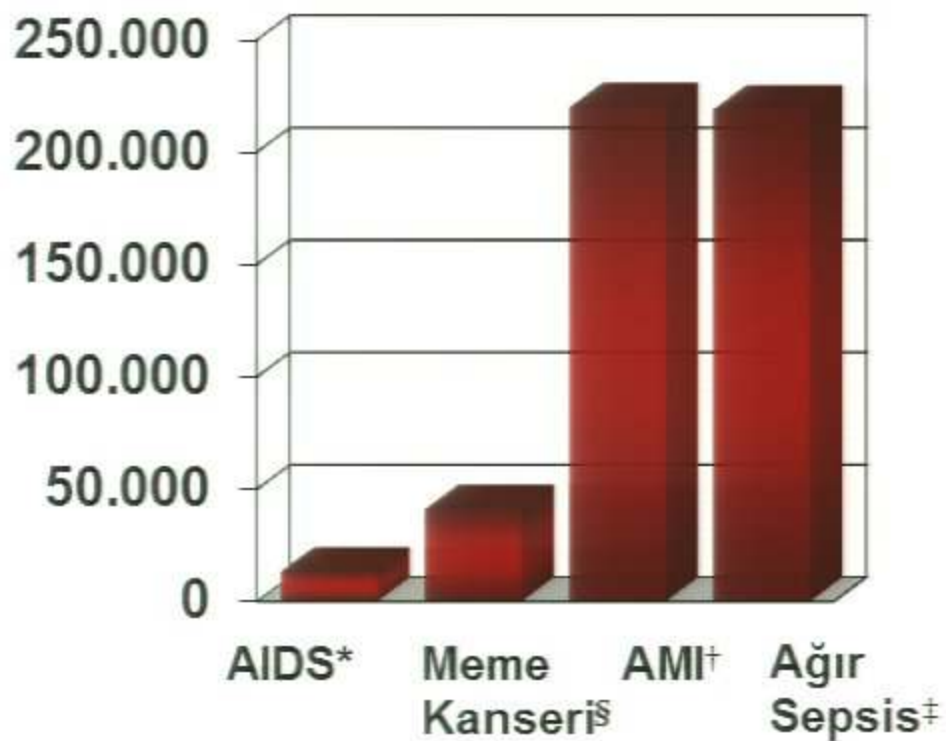
- ABD'de hastaneye kabullerin %2'si
- Bunların yarısı yoğun bakım ünitesinde takip gerektirmekte
- Yoğun bakıma yatış nedenleri içinde %10





# Mortalite

## Ağır Sepsiste Moratlite



*Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.

# Dünya

- 95 olgu/100,000
  - 2 haftalık sürveyans
  - 206 YBÜ ,Fransa
- 95 olgu/100,000
  - 3 aylık surveyans
  - 23 YBÜ,
  - Avustralya/Yeni Zellenda
- 51 olgu/100,000
  - İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda.

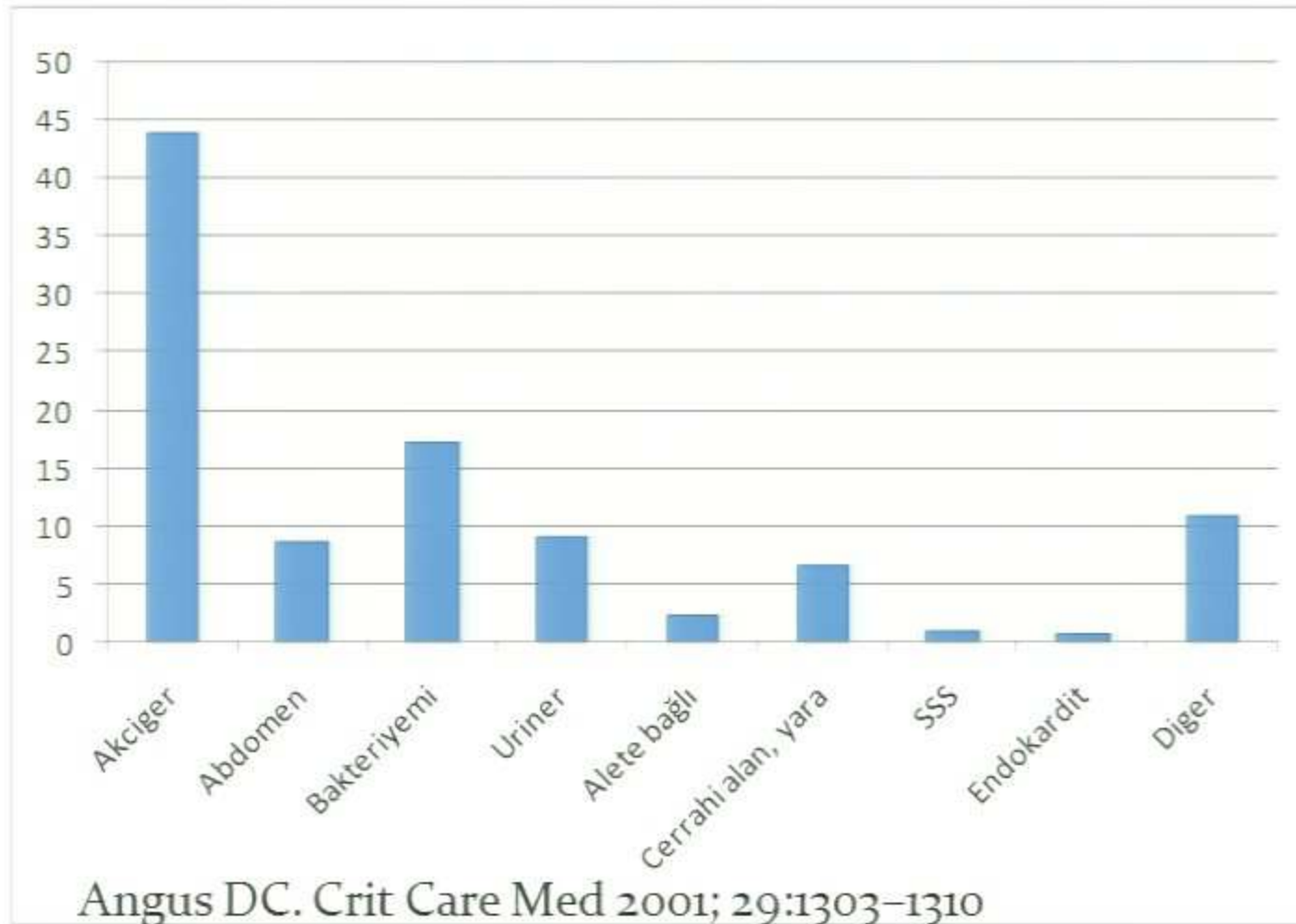


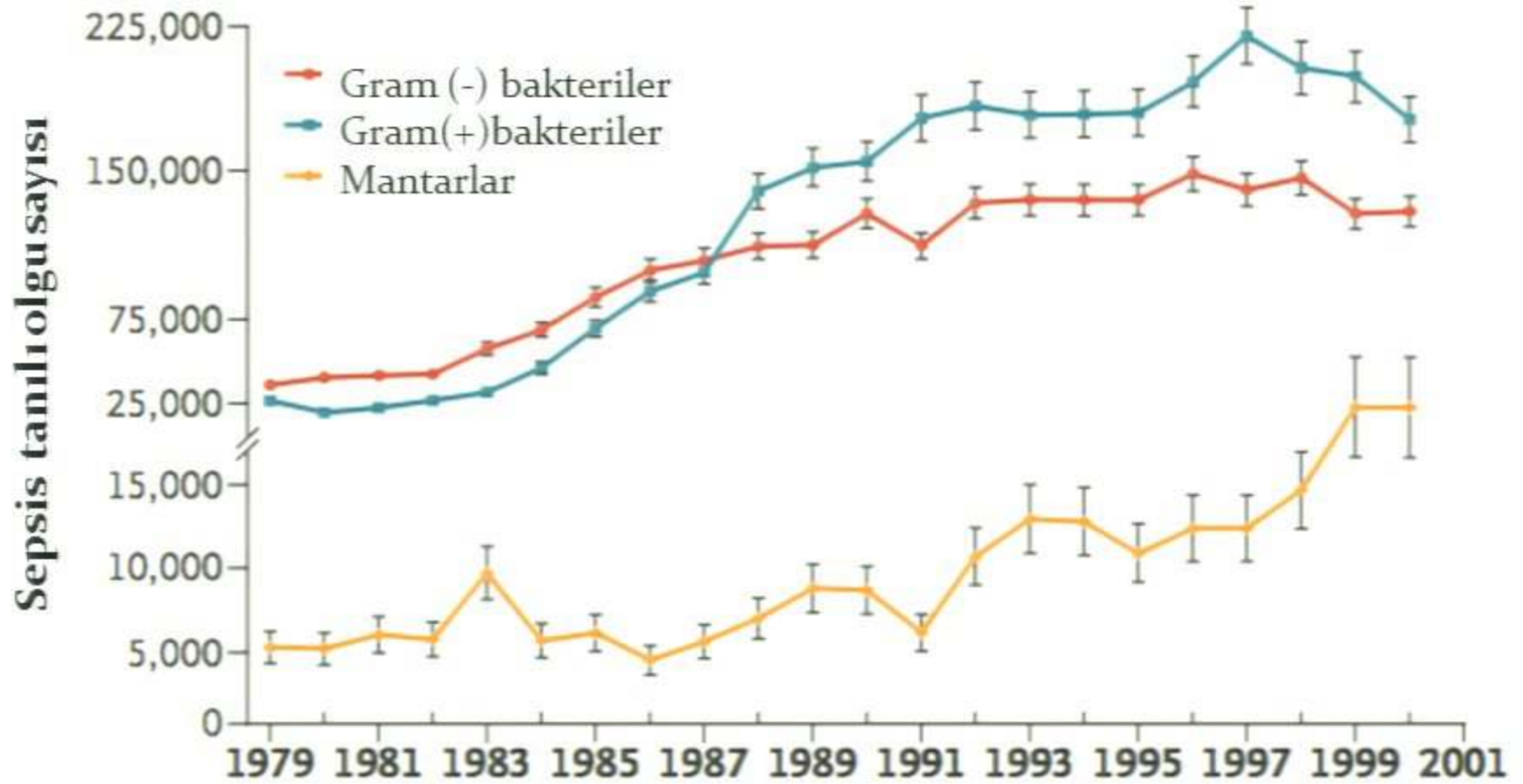
# Dünya

- 95 olgu/100,000
  - 2 haftalık sürveyans
  - 206 YBÜ ,Fransa
- 95 olgu/100,000
  - 3 aylık surveyans
  - 23 YBÜ,
  - Avustralya/Yeni Zellenda
- 51 olgu/100,000
  - İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda.



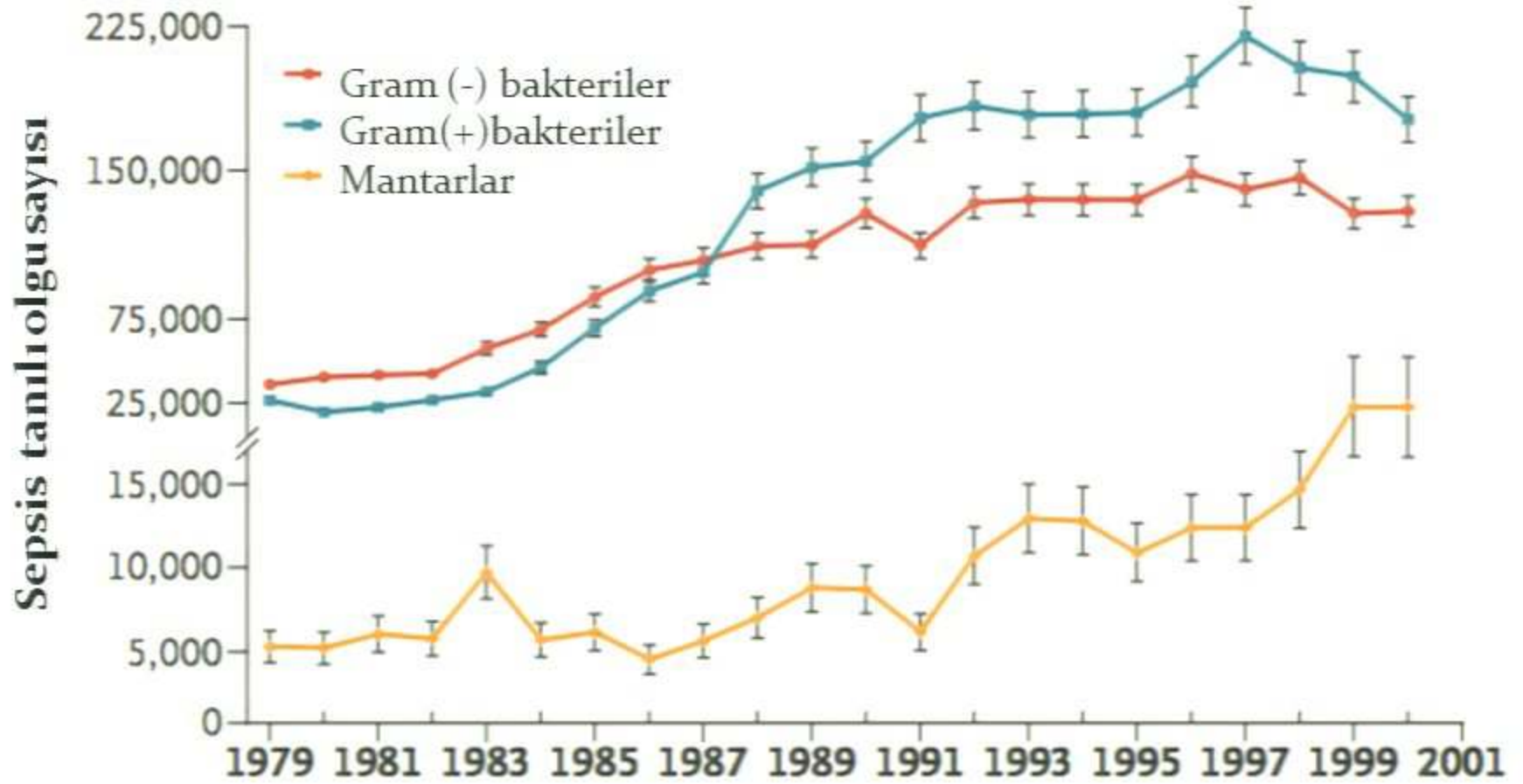
# YOĞUN BAKIMDA SEPSİS – ENFEKSİYON ALANI





**ABD'de sepsis tanılı olgular ve etken mikroorganizmalar,  
1979-2000**





**ABD'de sepsis tanılı olgular ve etken mikroorganizmalar,  
1979-2000**

# International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Jean-Louis Vincent, MD, PhD

Jordi Rello, MD

John Marshall, MD

Eliezer Silva, MD, PhD

Antonio Anzueto, MD

Claude D. Martin, MD

Rui Moreno, MD, PhD

Jeffrey Lipman, MD

Charles Gomersall, MD

Yasser Sakr, MD, PhD

Konrad Reinhart, MD

for the EPIC II Group of Investigators

**I**NFECTION IS A COMMON PROBLEM FOR patients in intensive care units (ICUs) and is associated with considerable morbidity, mortality, and costs.<sup>1-4</sup> Infection and related sepsis are the leading cause of death in noncardiac ICUs, with mortality rates that reach 60% and account for approximately 40% of total ICU expenditures.<sup>1-3</sup> Importantly, the incidence of sepsis is increas-

**Context** Infection is a major cause of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs) worldwide. However, relatively little information is available about the global epidemiology of such infections.

**Objective** To provide an up-to-date, international picture of the extent and patterns of infection in ICUs.

**Design, Setting, and Patients** The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) study, a 1-day, prospective, point prevalence study with follow-up conducted on May 8, 2007. Demographic, physiological, bacteriological, therapeutic, and outcome data were collected for 14 414 patients in 1265 participating ICUs from 75 countries on the study day. Analyses focused on the data from the 13 796 adult (>18 years) patients.

**Results** On the day of the study, 7087 of 13 796 patients (51%) were considered infected; 9084 (71%) were receiving antibiotics. The infection was of respiratory origin in 4503 (64%), and microbiological culture results were positive in 4947 (70%) of the infected patients; 62% of the positive isolates were gram-negative organisms, 47% were gram-positive, and 19% were fungi. Patients who had longer ICU stays prior to the study day had higher rates of infection, especially infections due to resistant staphylococci, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* species, and *Candida* species. The ICU mortality rate of infected patients was more than twice that of noninfected patients (25% [1688/6659] vs 11% [682/6352], respectively;  $P < .001$ ), as was the hospital mortality rate (33% [2201/6659] vs 15% [942/6352], respectively;  $P < .001$ ) (adjusted odds ratio for risk of hospital mortality, 1.51; 95% confidence interval, 1.36-1.68;  $P < .001$ ).

**Conclusions** Infections are common in patients in contemporary ICUs, and risk of infection increases with duration of ICU stay. In this large cohort, infection was independently associated with an increased risk of hospital death.

JAMA. 2009;302(21):2323-2329

www.jama.com

- 14000 YBÜ hastası, 75 ülke
- Gram (-) bakteriler: %62
- Gram (+) bakteriler %47
- Mantarlar %19

# International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Jean-Louis Vincent, MD, PhD

Jordi Rello, MD

John Marshall, MD

Eliezer Silva, MD, PhD

Antonio Anzueto, MD

Claude D. Martin, MD

Rui Moreno, MD, PhD

Jeffrey Lipman, MD

Charles Gomersall, MD

Yasser Sakr, MD, PhD

Konrad Reinhart, MD

for the EPIC II Group of Investigators

**I**NFECTION IS A COMMON PROBLEM FOR patients in intensive care units (ICUs) and is associated with considerable morbidity, mortality, and costs.<sup>1-4</sup> Infection and related sepsis are the leading cause of death in noncardiac ICUs, with mortality rates that reach 60% and account for approximately 40% of total ICU expenditures.<sup>1-3</sup> Importantly, the incidence of sepsis is increas-

**Context** Infection is a major cause of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs) worldwide. However, relatively little information is available about the global epidemiology of such infections.

**Objective** To provide an up-to-date, international picture of the extent and patterns of infection in ICUs.

**Design, Setting, and Patients** The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) study, a 1-day, prospective, point prevalence study with follow-up conducted on May 8, 2007. Demographic, physiological, bacteriological, therapeutic, and outcome data were collected for 14 414 patients in 1265 participating ICUs from 75 countries on the study day. Analyses focused on the data from the 13 796 adult (>18 years) patients.

**Results** On the day of the study, 7087 of 13 796 patients (51%) were considered infected; 9084 (71%) were receiving antibiotics. The infection was of respiratory origin in 4503 (64%), and microbiological culture results were positive in 4947 (70%) of the infected patients; 62% of the positive isolates were gram-negative organisms, 47% were gram-positive, and 19% were fungi. Patients who had longer ICU stays prior to the study day had higher rates of infection, especially infections due to resistant staphylococci, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* species, and *Candida* species. The ICU mortality rate of infected patients was more than twice that of noninfected patients (25% [1688/6659] vs 11% [682/6352], respectively;  $P < .001$ ), as was the hospital mortality rate (33% [2201/6659] vs 15% [942/6352], respectively;  $P < .001$ ) (adjusted odds ratio for risk of hospital mortality, 1.51; 95% confidence interval, 1.36-1.68;  $P < .001$ ).

**Conclusions** Infections are common in patients in contemporary ICUs, and risk of infection increases with duration of ICU stay. In this large cohort, infection was independently associated with an increased risk of hospital death.

JAMA. 2009;302(21):2323-2329

www.jama.com

- 14000 YBÜ hastası, 75 ülke
- Gram (-) bakteriler: %62
- Gram (+) bakteriler %47
- Mantarlar %19

**Table 2.** Infection Rates and Types of Organisms in Culture-Positive Infected Patients According to Geographical Region

	No. (%) <sup>a</sup>							
	All	Western Europe	Eastern Europe	Central/C. South America	North America	Oceania	Africa	Asia
No. (%)	7067 (51.4)	3663 (49)	426 (56.4)	1390 (60.3)	637 (46.4)	266 (46.2)	69 (46.1)	707 (52.6)
<b>Site of infection</b>								
Respiratory tract	4603 (65.3)	2332 (63.3)	306 (71.9) <sup>b</sup>	61 (5.6)	346 (56.4) <sup>b</sup>	166 (57.6)	41 (46.1) <sup>b</sup>	464 (66.0)
Abdominal	1362 (19.3)	776 (21.1)	93 (21.8)	226 (17.7) <sup>b</sup>	101 (16.0)	50 (17.5)	16 (18)	126 (17.8)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)	53 (12.4)	136 (10.8) <sup>b</sup>	157 (25.0) <sup>b</sup>	40 (17.2)	16 (18)	111 (15.7)
Genital/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)	64 (19.7) <sup>b</sup>	222 (17.2) <sup>b</sup>	136 (22.2) <sup>b</sup>	33 (11.6)	15 (16.9)	111 (15.7) <sup>b</sup>
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)	37 (8.7)	73 (5.7)	26 (4.1)	30 (10.5)	6 (9.0)	31 (7.3)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)	21 (4.9)	73 (5.7)	16 (2.5)	15 (5.3)	4 (4.5)	32 (4.5)
CNS	206 (2.9)	100 (2.7)	20 (4.7)	40 (3.1)	14 (2.2)	11 (3.9)	4 (4.5)	19 (2.7)
Others	540 (7.6)	269 (7.4)	31 (7.3)	67 (5.2)	62 (10.2)	22 (7.7)	14 (15.7) <sup>b</sup>	36 (5.0) <sup>b</sup>
<b>Microorganisms</b>								
<b>Positive isolates</b>								
Gram-positive	4047 (57.3)	2076 (56.7)	367 (83.8) <sup>b</sup>	719 (55.7) <sup>b</sup>	467 (75.3)	204 (71.6)	54 (60.7)	476 (67.0) <sup>b</sup>
Gram-negative	2915 (41.4)	1311 (35.8)	185 (43.8)	273 (21.0) <sup>b</sup>	252 (40.1)	104 (36.0)	27 (30.3)	163 (23.1) <sup>b</sup>
<b>Gram-positive</b>								
<i>Staphylococcus aureus</i>	1072 (25.3)	525 (14.3)	77 (21.4)	136 (10.2)	123 (20.9) <sup>b</sup>	56 (27.5) <sup>b</sup>	16 (23.4)	77 (16.1)
MRSA	537 (10.2)	233 (6.7)	37 (10.4)	79 (11.0)	60 (17.5) <sup>b</sup>	19 (6.3)	11 (12.4) <sup>b</sup>	46 (10.0)
<i>S. epidermidis</i>	536 (10.8)	301 (11.2)	43 (12)	67 (5.3)	56 (12.3)	17 (6.3)	6 (14.8)	43 (6.0)
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	203 (4.7)	127 (4.7)	16 (4.5)	24 (3.3)	20 (4.4)	5 (2.9)	3 (3.6)	6 (1.7) <sup>b</sup>
VSE	362 (7.1)	250 (6.8)	36 (8.6)	17 (2.6) <sup>b</sup>	24 (5.3) <sup>b</sup>	9 (4.4)	0 <sup>b</sup>	17 (3.0) <sup>b</sup>
VGE	166 (3.8)	113 (4.2)	16 (4.5)	15 (2.1) <sup>b</sup>	22 (4.4)	10 (4.9)	0	10 (2.1)
Other	319 (6.4)	164 (5.9)	15 (4.2)	26 (4.0) <sup>b</sup>	46 (10.9)	19 (6.3)	4 (7.4)	20 (4.2)
<b>Gram-negative</b>								
<i>Escherichia coli</i>	337 (11.6)	1573 (36.7)	256 (72.3) <sup>b</sup>	510 (70.9) <sup>b</sup>	226 (46.9) <sup>b</sup>	122 (59.8)	21 (57.4)	266 (74.3) <sup>b</sup>
<i>Enterobacter</i>	792 (16.3)	496 (17.1)	53 (14.6)	103 (14.3)	66 (14.2)	27 (13.2)	6 (11.1)	60 (16.7)
<i>Enterobacter</i>	346 (7.3)	164 (5.9)	29 (8.1)	62 (8.9)	37 (8.1)	7 (3.4)	4 (7.4)	22 (4.9)
<i>Klebsiella</i> species	627 (12.7)	261 (9.7)	75 (21.3) <sup>b</sup>	116 (16.1) <sup>b</sup>	41 (9)	24 (11.6)	10 (16.9)	90 (20.7) <sup>b</sup>
<i>Pseudomonas</i> species	964 (19.9)	496 (17.1)	103 (28.9) <sup>b</sup>	169 (25.3) <sup>b</sup>	59 (12.9)	30 (14.7)	6 (14.8)	137 (28.7) <sup>b</sup>
<i>Acinetobacter</i> species	436 (8.8)	149 (5.0)	61 (17.1) <sup>b</sup>	96 (13.8) <sup>b</sup>	17 (3.7)	9 (4.4)	6 (14.8) <sup>b</sup>	92 (19.2) <sup>b</sup>
Other	640 (17.3)	467 (16.2)	54 (15.1)	121 (16.8)	52 (11.4) <sup>b</sup>	42 (20.6)	11 (20.4)	73 (15.3)
ESBL-producing	26 (1.3)	47 (1.6)	7 (2.0)	21 (2.3)	1 (0.2) <sup>b</sup>	0	1 (1.9)	16 (3.3)
<b>Aerobes</b>								
Aerobes	222 (4.9)	142 (5.3)	12 (3.4)	10 (1.4) <sup>b</sup>	36 (7.9)	7 (3.4)	1 (1.9)	14 (2.9)
<b>Other bacteria</b>								
Other bacteria	76 (1.9)	33 (1.2)	7 (2.0)	14 (1.9)	4 (0.9)	4 (2.0)	3 (3.6)	11 (2.3)
<b>Fung</b>								
Candida	643 (17)	406 (16.9)	66 (16.9)	92 (12.8) <sup>b</sup>	63 (16.2)	26 (12.7)	6 (11.1)	75 (15.7)
<i>Aspergillus</i>	75 (1.6)	44 (1.6)	1 (0.3)	5 (0.7)	12 (2.9)	3 (1.9)	0	5 (1)
Other	52 (1.5)	22 (0.8)	5 (1.4)	7 (1)	10 (2.2)	7 (1)	0	4 (0.8)
<b>Parasite</b>								
Parasite	34 (0.7)	16 (0.7)	2 (0.6)	6 (0.8)	3 (0.7)	2 (1)	0	3 (0.6)
<b>Other organisms</b>								
Other organisms	122 (3.9)	122 (4.0)	9 (2.5)	15 (2.1) <sup>b</sup>	22 (4.8)	6 (3.9)	2 (3.7)	14 (2.9)

Abbreviations: CNS, central nervous system; ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VSE, vancomycin-sensitive *Enterococcus*; VGE, vancomycin-resistant *Enterococcus*.

<sup>a</sup>Percentages do not necessarily equal 100 because patients may have had more than 1 type of infection or microorganism.

<sup>b</sup>Significant at 5% with Bonferroni correction in Western Europe.

# Risk Faktörleri

## Genetik

- Sitokin yanıtı
- Koagulasyon
- Mannoz bağlayıcı proteinler

## Kişisel Faktörler

- Yaş
- Eşlik eden hastalıklar
- Bağışıklık durumu
- Aşılama
- Beslenme
- Mukozal bütünlük
- Yaralanma
- Protez materyal



## Toplumsal Faktörler

- Seyahat
- Salgınlar
- Temas

## Hastane faktörleri

- Süre
- Bölüm
- Lokal epidemiyolojik veriler

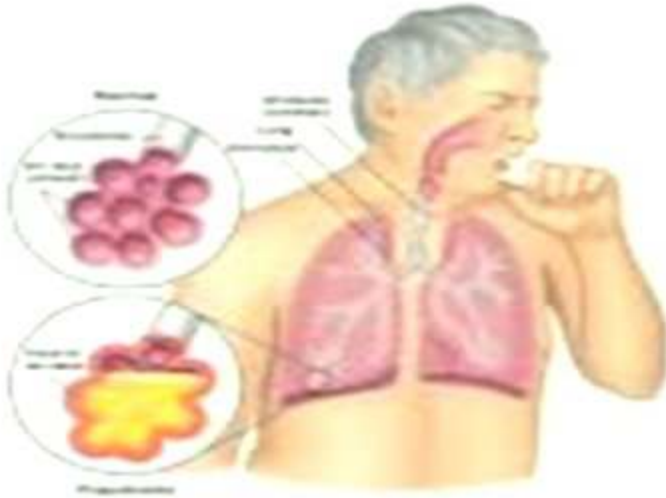
## İşlemler

- Kateterler

# Klinik Belirtiler

- Ateş
- Bulantı-kusma
- Diare
- Baş ağrısı
- Konfüzyon, deliryum
- Taşipne
- Hipotansiyon
- Deri belirtileri

# Klinik Belirtiler



Öksürük, soluk darlığı, göğüs ağrısı

# Klinik Belirtiler

- Bel ağrısı ve
- Sık idrar





# Klinik Belirtiler



# Klinik Belirtiler



# Klinik Belirtiler

- Hipotansiyon
- Kanama
- Organ fonksiyon bozuklukları
  - Akciğer
  - Böbrek
  - Karaciğer
  - Kalp

# Organ Fonksiyon Bozukluklarının Ayırımı

Şuur durumunda  
değişiklik  
Konfüzyon  
Psikoz

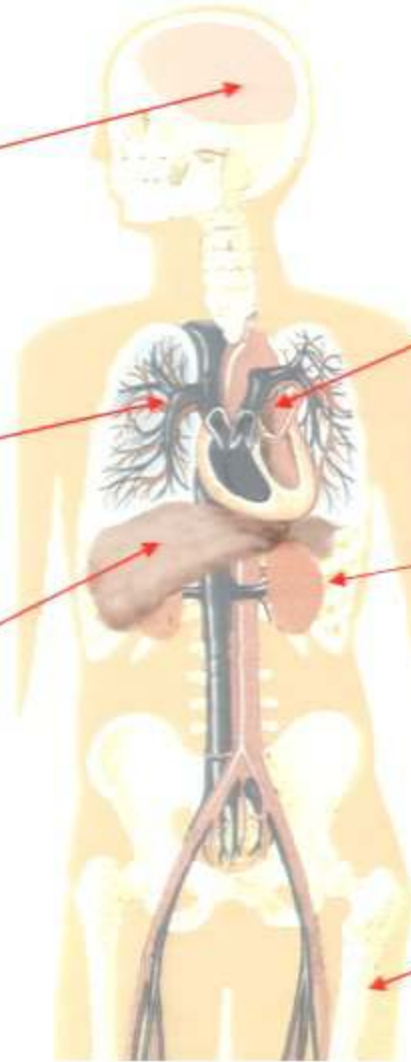
Takipne  
 $PaO_2 < 70$  mm Hg  
 $SaO_2 < 90\%$   
 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$

Sarılık  
 $\uparrow$  Enzimler  
 $\downarrow$  Albumin  
 $\uparrow$  PT

Taşikardi  
Hipotansiyon  
 $\uparrow \downarrow$  CVP  
 $\uparrow \downarrow$  PAOP

Oligüri  
Anüri  
 $\uparrow$  Kreatinin

$\downarrow$  Trombosit  
 $\uparrow$  PT/APTT  
 $\downarrow$  Protein C  
 $\uparrow$  D-dimer



# Tanı

- Laboratuvar İncelemeleri
- Mikrobiyolojik İnceleme
- Görüntüleme

# Tanı-Laboratuvar İncelemeleri

- Hematolojik

- Tam kan sayımı: Lökositoz, lökopeni, trombositopeni

- Periferik yayma

- Pıhtılaşma paneli

- Biyokimyasal değerlendirme

- Elektrolitler, üre, kreatinin, proteinüri

- Karaciğer fonksiyon testleri

- Arter kan gazları

- Laktik asit düzeyi

# Tanı-Laboratuvar İncelemeleri

- **Biolojik belirteçler**

- C-reaktif protein
- Prokalsitonin
- Interlökin-6
- sTREM-1 (soluble triggering recetor on myeloid cells)
- Lipopolisakkarid bağlayıcı protein (LBP)
- suPAR (soluble urokinaz plasmimogen akktivator receptor)

# Prokalsitonin

- Prohormon
- Normal değeri : < 0.1 ng/ml
- 3-4 saatte yükselmeye başlar, zirve değer yaklaşık 6 saatte ulaşır
- Cerrahi ve travma hastalarında CRP' den üstün
- Sepsis tanısında ortalama eşik değer : 1.1 ng/ml (0.5-2.0 ng/ml)
- Septik şok: 4-45 ng/ml
- Uygun tedavi ile PCT düzeyi 24 saat içinde azalmaya başlar

*Crit Care Med 34, 1996-2003 (2006)*

*Lancet Infect Dis 13, 426-435 (2013)*

*Crit Care Clin 27,253-263 (2011)*



# Prokalsitonin

- İnfeksiyo dışı hastalıklarda da yükselir
  - Doğuma bağlı stres
  - Otoimmün hastalıklar
  - Tiroid karsinomu
  - Immunoterapiler

# C-Reaktif Protein (CRP)

- Normal değeri : < 0.1 ng/ml
- 4-6 saatte yükselmeye başlar, zirve değer yaklaşık 36 - 50 saatte ulaşır
- Yoğun bakım hastalarında ayırıcı tanıda değeri orta

# Interleukin-6

- Sepsisin primer sitokinleri olan TNF ve IL-1 tarafından uyarılır
- İnfeksiyonun 2.saatinde yükselmeye başlar
- Tanısal değeri orta düzeydedir
- Klinik kullanımını için yeterli veri yok

# Rapid diagnosis of sepsis

---

Frank Bloos and Konrad Reinhart\*

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine; Jena University Hospital; Jena, Germany

**Keywords:** sepsis, diagnosis, biomarker, cytokines, procalcitonin, PCR

**Abbreviations:** CRP, C-reactive protein; ICU, intensive care unit; IL, interleukin; LBP, lipopolysaccharide binding protein; MD2, myeloid differentiation factor 2; PCR, polymerase chain reaction; PCT, procalcitonin; sTREM-1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1; suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor; TNF, tumor necrosis factor

*Virulence* 5, 154–160, (2014)

Biomarker	Source	Sens.	Spec.
C-reactive protein <sup>21</sup>	Metaanalysis (n = 1386)	0.75	0.67
Procalcitonin <sup>35</sup>	Metaanalysis (n = 3244)	0.77	0.79
Interleukin-6 <sup>57</sup>	Cohort study (n = 327)	0.82	0.75
sTREM-1 <sup>78</sup>	Metaanalysis (n = 1795)	0.79	0.80
LBP <sup>57</sup>	Cohort study (n = 327)	0.57	0.85
suPAR <sup>98</sup>	Cohort study (n = 273)	–	–

# Tanı-Mikrobiyolojik İnceleme

- Kan kültürü
- Odak olarak belirlenen bölgelerden kültür için materyal
- Kültür
- Gram boyama
- 1,3  $\beta$  glukoz testi; mannan antijen ve anti-mannan antikor testleri
- Kültür dışı, hızlı sonuç veren moleküler yöntemler

# Mikrobiyolojik İncelemeler

## Moleküler yöntemler

### MOLECULAR DIAGNOSIS OF SEPSIS: NEW ASPECTS AND RECENT DEVELOPMENTS

O. Liesenfeld<sup>1\*</sup>, L. Lehman<sup>2</sup>, K.-P. Hunfeld<sup>3</sup> and G. Kost<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medical and Scientific Affairs, Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA 94566, USA

<sup>2</sup>Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, Inselspital, University of Bern, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, Switzerland

<sup>3</sup>Institute for Laboratory Medicine, Microbiology and Infection Control, Northwest Medical Centre, Steinbacher Hohl 2-26, D-60488 Frankfurt am Main, Germany

<sup>4</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, CA 95616, USA

Received: December 4, 2013; Accepted: December 13, 2013

By shortening the time to pathogen identification and allowing for detection of organisms missed by blood culture, new molecular methods may provide clinical benefits for the management of patients with sepsis. While a number of reviews on the diagnosis of sepsis have recently been published we here present up-to-date new developments including multiplex PCR, mass spectrometry and array techniques. We focus on those techniques that are commercially available and for which clinical studies have been performed and published.

**Keywords:** sepsis, molecular diagnostics, PCR, mass spectrometry, SeptiFast, microarray, blood culture, biomarker

*Eur J of Microbiol and Immunol* 1, 1–25 (2014)

# Mikrobiyolojik İncelemeler

## Moleküler yöntemler

- Hibridizasyon teknikleri
- Amplifikasyon teknikleri
  - PZR
  - Amplifikasyon sonrası inceleme
    - PZR+sekanslama
    - PZR+hibridizasyon
    - Klinik tecrübe zayıf standart kültür yöntemlerinin yerini alabilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç var



# Tanı-Görüntüleme

- Potansiyel infeksiyon kaynağını belirlemede yardımcı
  - PA akciğer grafisi
  - Yumuşak doku USG
  - Renal USG
  - BT
  - MR

# SEPSİS DESTEK TEDAVİSİ

DR.DAVUT ÖZDEMİR  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI AD

# Destek tedavisi

- Sıvı tedavisi (başlangıç resüsitasyonu)
- Vazopressör ilaçlar
- İnotrop ilaçlar
- Steroid tedavisi
- Kan ve kan ürünleri tedavisi
- Glukoz kontrolü
- Aktive protein C
- Mekanik ventilasyon
- Hemofiltrasyon ve hemodiyaliz
- Sedasyon ve analjezikler  
NMB
- Derin ven trombozu profilaksisi
- Stres ülser profilaksisi
- Nütrisyon
- Bikarbonat
- İmmünglobulin
- Selenyum
- Bakım hedefleri

# Destek tedavisi-2

- Başlangıç resüsitasyonu (0-6 saat)
- Erken genel destek tedavisi (6-12 saat)
- Ara dönem destek tedavisi (12-24 saat)

# Başlangıç resüsitasyonu (0-6 saat)

- Sıvı resüsitasyonu
- Monitörizasyon ve tedavi hedeflerine yönelik tedavi
- Gerekliyse vazopressör ve inotrop
- Gerekliyse entübasyon veya solunum desteği

# Erken dönem genel destek (6-12 saat)

- Ventilasyon stratejisinin belirlenmesi
- Steroid verilmesi
- Active Protein C infüzyonu
- Pressör gereksinimi olanlarda invaziv monitörizasyon

# Ara dönem destek(12-24 saat)

- Nütrisyonel destek
- Glukoz kontrolü
- Böbrek yetmezliğinde diyaliz desteği

# Genel ilkeler-1

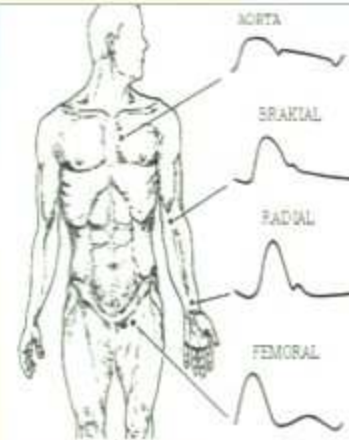
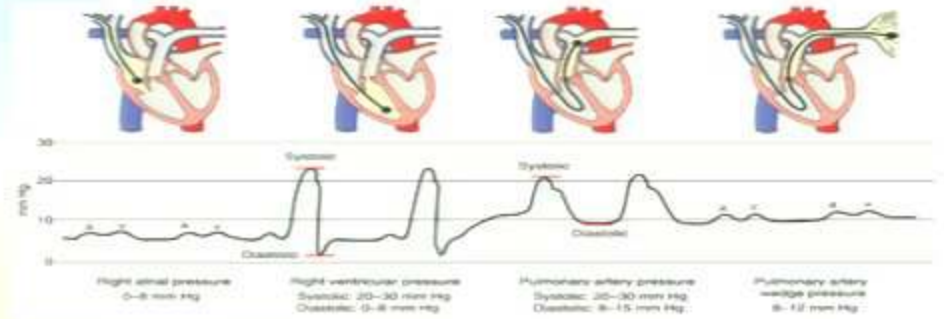
- Antimikrobiyal kadar önemli
- Yoğun bakımda takip (acil serviste tedavi başla)
- Hava yolu açık ( genelde ventilatör ile takip)
- Üriner kateter



# Genel ilkeler-2

- Damarıçi katater (periferik, gerekirse; arteriyel, santral venöz, pulmoner arter kateteri)
- Elektrokardiyografik monitörizasyon
- Arteriyel oksijen monitörizasyonu

## PAC ilerletilmesi



SAB artar  
DAB azalır (~ 20mmHg)  
OAB değişmez

# Destek tedavisi takibi

- arter basıncı
- nabız hızı
- idrar çıkışı
- doku perfüzyonu
- oksijen saturasyonu
- bilinç durumu
- dinamik (nabız basıncı değişimi, stroke volüm varyasyonu) değişkenlerle takip.
- Dinamik testler erken sepsiste yetersiz?

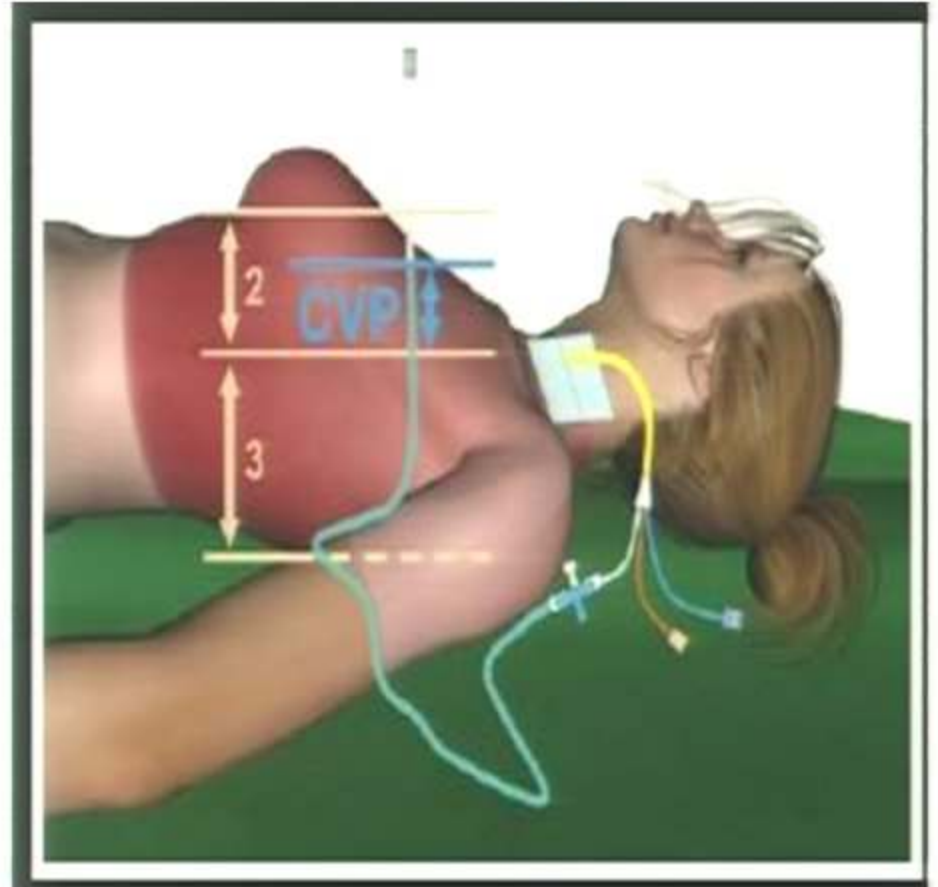
# Hedef

- Damar içi sıvı hacmini düzeltmek
  - Doku perfüzyonu
  - Doku oksijenizasyonu
- Uygun sıvı replasmanına rağmen
  - Hipotansiyon (olmayabilir) veya
  - Kan laktat konsantrasyonu  $\geq 4$  mmol/L olan hastalarda kantitatif resüsitasyon

# Kantitatif resüsitasyon-1

## (Erken hedefe yönelik tedavi)

- Santral venöz basınç (Central venous pressure-CVP) 8–12 mm Hg
  - Ventilatör ile takip, intraabdominal basınç artışı
  - Pulmoner hipertansiyon



# Kantitatif resüsitasyon-2


Superior vena cava oksijen satürasyonu ( $ScvO_2$ ) %70  
veya mix venöz oksijen satürasyonu ( $SvO_2$ ) %65

## SANTRAL VENÖZ OKSİJEN SATÜRASYONU ( $ScvO_2$ )



## Mix venöz $O_2$ satürasyonu ( $SvO_2$ )

$SvO_2$  pratik uygulamada CO'un tahmini için kullanılır.

$SvO_2$   Hb konsantrasyonu  
Kardiyak output  
 $SaO_2$   
Tüm vücut  $O_2$  tüketimindeki değişikliklerden etkilenir.

$SvO_2$  fiberoptik sensörü olan kateterler ile sürekli olarak ölçülebilir.

N = % 70 - 75

# Kantitatif resüsitasyon-3

- Ortalama arteriyel basınç  $\geq 65$  mm Hg
- İdrar çıkışı  $\geq 0.5$  ml/kg/saat
- Laktat konsantrasyonu  $<4$  mmol/L .

# Erken hedefe yönelik tedavi

- Hipotansiyon ve 4 mmol/L üzeri laktat düzeyi ile başvuru: Mortalite %46.1

*Crit Care Med* 2010; 38:367-374

- Çok merkezli
- 314 ciddi sepsis
- 28 günlük mortalite %17.7 azalmış ( $p = 0.001$ )

*Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331-334

# Sıvı tedavisi-1

## Kolloid

- Yüksek molekül ağırlıklı.
- Kapiller duvarı geçemez.
- Albumin
- Dextran sentetik glukoz polimeri.
  - Dekstran 40'in %10'luk (Rheomacrodex), Dekstran 70'in %6'lık (Macrodex)
- Hydroxyethyl starch (Hetastarch, Isohes) glukojen benzeri sentetik bir moleküldür, %6'lık solüsyonları vardır.

## Kristaloid

- (%0.9 NaCl veya ringer laktat)

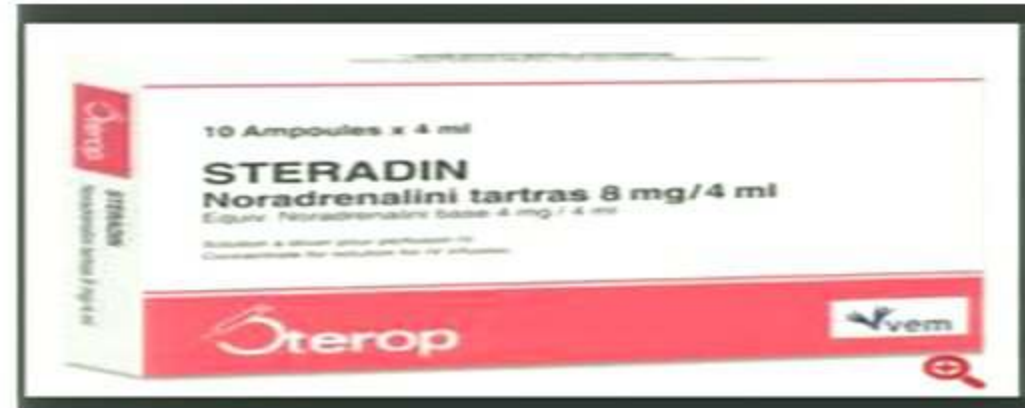


## Sıvı tedavisi-2

- Mortalite kolloidler ve kristaloidlerle aynı
- Kristaloidler tercih
- Fazla miktarda sıvı verilecekse bir kısmı albumin
- Eskiden 10-30 dakikada bir 500 cc sıvı
- Günümüzde başlangıçta 30ml/kg kristaloid.

# Vazopressör tedavi

- Düzelmeyen arteriyel basınç (<65 mmHg).
  - Daha önce hipertansiyon olanlara dikkat
- Bazen hipovolemi düzelmeden
- Norepinefrin (noradrenalin) ilk tercih .  
Vasokonstriksiyon yapar. Kalp hızı ve stroke volüme etkisi az.
- Cardenor 25 mg/25 ml 1 Flakon
- Cardenor 4 mg/4 ml 10 Ampül
- Stenor 4 mg/4 ml 10 Ampül
- Steradin 4 mg/4 ml IV 10 Ampül



# Norepinefrin doz

- STERADİN, 8mg/4 ml norepinefrin bitartarat. 2 mg'ı 1 mg epinefrin baza eşdeğer. Doz epinefrin baz üzerinden
- 1 litre %5 glukoz veya %0.9 sodyum klorür ve %5 glukoz karışımında iv infüzyon
- Genellikle başlangıçta 2-3 ml/dakika (dakikada 8-12 µg) Daha sonra kan basıncına göre.
- İnfüzyon yavaş yavaş azaltılarak durdurulmalıdır.
- Norepinefrin < 15 µg/dak ile daha iyi klinik.

# Norepinefrin öneriler

- Doku nekrozundan kaçınmalı
- Ekstravazasyon durumunda kabuklanmayı önlemek amacıyla infüzyonun her bir litresine 5-10 mg fentolamin

# Epinefrin-Fenilefrin

- Epinefrin norepinefrine ilave veya norepinefrin idamesi.
  - Laktat klirensini azaltabilir.
  - Mortalite açısından norepinefrinle fark yok.
- Fenilefrin : Norepinefrinin indüklediği aritmi,normal kardiyak outputa ve diğer tedavilere rağmen düşük tansiyon
  - Taşikardi ve strok volümde düşme.

# Dopamin-1

- Seçilmiş vakalarda norepinefrine alternatif
- Düşük doz dopamin ( $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ ) tek başına verilmez
- Kalp hızını ve stroke volümü artırarak kardiyak outputu ve ortalama arteriyel basıncı artırır.
- Taşikardi ve aritmi riski taşır.
- %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz infüzyon solüsyonu içinde
- 200 mg/5 ml -500 ml'lik solüsyonun her bir mililitresinde 396 mikrogram

# Dopamin-2

- Dopadren 200 mg/5 ml 5 Ampül
- Dopamin Fresenius 10 Ampül
- Dopamine DBL 200 mg/5 ml IV Ampül
- Predopam 50 mg/5 ml 5 Ampül
- Predopam 50 mg/5 ml IV 30 Ampül



# Vasopressin

- GLYPRESSIN® FLAKON 1 mg
- Yüksek dozda (0.03-0.04 U/dak'dan fazla) kurtarma amaçlı .
- Düşük doz vasopressin tek başına kullanılmaz.
- Norepinefrin ile norepinefrin artı vasopressin arasında klinik açısından fark bulunmamış
- Terlipressin vasopressin gibi etkili ancak etkisi uzun
- Hedefe ulaştıktan sonra sıvı ile devam





# Inotrop tedavi

- Dobutamin 20 µg/kg/dak
  - Kardiyak dolma basıncı yüksek ancak kardiyak output düşük
  - uygun intravasküler volüm ve tansiyon arteriyele rağmen hipoperfüzyon bulguları
- Kardiyak output ölçülemiyorsa vasopressörle beraber .
- Sıvı ekspansiyonu kaygısının bulunmadığı durumlarda, daha az konsantre: 0.5 mg/mL. Diğer durumlarda: 1 mg/mL, 2 mg/mL ya da 4 mg/mL'lik daha konsantre çözeltiler .
- Normal seviyenin üzerinde oksijen sunumuna katkısı yok.

# Dobutamin HCL

- Dobcard Konsantre 250 mg/20 ml 10 Ampül
- Dobutabag 1000 mcg/ml IV 250 ml Pvc Torba
- Dobutabag 2000 mcg/ml IV 250 ml Pvc Torba
- Dobutabag 4000 mcg/ml IV 250 ml Pvc Torba
- Dobutamin Konsantre IV 250 mg/20 ml 1 Flakon
- Dobutamin Sterile 250 mg/20 ml
- Dobutamine DBL Konsantre 250 mg/ 20 ml 1 Flakon



# Steroid

- Hemodinamisi düzelmeyen (şok) hastalarda 200 mg/gün IV hidrokortizon 3-7 gün (düşük doz)
- Kontinü infüzyon tercih edilebilir.
- ( $< 18 \mu\text{g/dL}$ ) random kortizol septik şok hastalarında steroid tedavisi için sınır

# Bikarbonat

- Düzelmeyen laktik asidoz
  - Önerenler
  - Önermeyenler

# Kan ve kan ürünleri-1

- Hemoglobin değerini 7-9 g/dl arasında tutacak eritrosit süspansiyonu (Hipoperfüzyon, kanama, koroner arter hastalığı)
- Eritropoetin?

## Kan ve kan ürünleri-2

- Protrombin zamanı, INR ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama: Taze donmuş plazma (invaziv girişim, varfarin etkisinin kaldırılması, aktif kanama)
- Trombosit süspansiyonu (Kanama yoksa 10 000/mm<sup>3</sup>'ün altında, kanama riski 20 000/mm<sup>3</sup>'ün altında, kanama varsa veya invaziv girişim 50 000/mm<sup>3</sup>'ün altında)
- DİK varsa heparin. Kanama varsa heparin kesilip taze kan, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriopresipitat
- Antitrombin?

# Solunum desteği-1

- Tüm hastalara MV gerekebileceği akılda tutulmalı
- ARDS olanlar ventilatör ile takip
- Düşük tidal volümlü (6mL/kg) ventilasyonla mortalite daha az.
- Plato basıncı  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O olmalı
- PEEP > 5 cm H<sub>2</sub>O
- Prone pozisyon
- ARDS'ye bağlı refraktör hipoksemisi olanlarda recruitment manevraları

# Solunum Desteği-2

- Riski düşük hastalarda non invaziv mekanik ventilasyon
- Nitrik oksit inhalasyonu?
- Rutin  $\beta_2$  agonistler önerilmez
- Yatak başı 30-45 derece
- Ventilatörden ayırmak için günlük takip
- Uzun süreli sedasyon ve NMB'dan kaçınma



# Aktive Protein C (aPC)

- Hemen başlanmalı
  - APACHE II skoru  $\geq 25$  veya
  - Septik şok
  - Sepsise bağlı MODS
  - Sepsise bağlı ARDS
- Doz 25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$  96 saat
- Etkili
  - Antitrombotik
  - Antiinflamatuvar
  - Profibrinolitik
- Piyasada bulma sıkıntısı



# aPC Kontrendikasyon

- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Kanama riskini artıran durumlar
  - Aktif kanama
  - Son üç ayda beyin kanaması
  - Son iki ayda intrakranial ve spinal cerrahi veya şiddetli kafa travması
  - Hayatı tehdit eden kanama riski taşıyan travma
  - Epidural kateter
  - Kafa içi neoplazi, kitle veya herniasyon
  - INR > 3
  - Trombosit sayısı < 30000/mm<sup>3</sup> (infüzyon sırasında 30000 üstü olmalı)

# Dikkat

- Gebe
- 18 yaş altı
- 130 kg üstü
- Pankreatit
- Diyaliz gerektiren KBY
- CD4 sayısı 50'nin altı olan HIV pozitif hasta
- Menenjitli hasta

P R O W E S S

Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

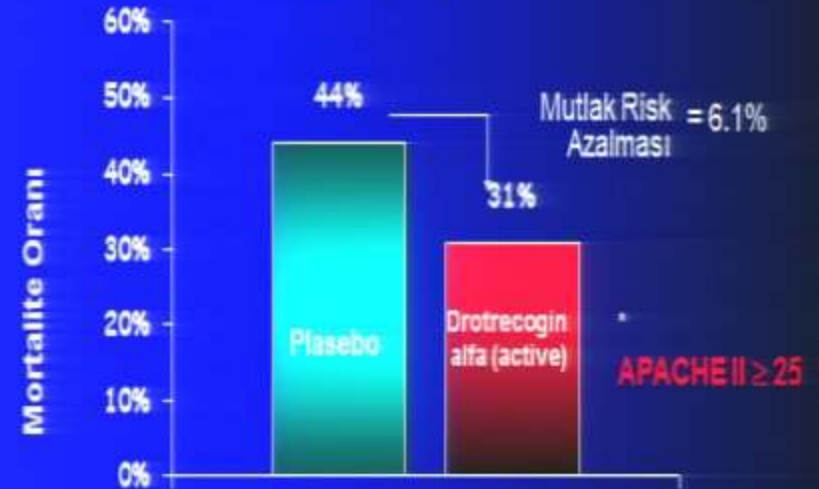
# Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

Mortaliteyi azaltıyor

Rekombinant insan Active protein C\*

PROWESS 28-günlük Mortalite – Yüksek Ölüm Riski Olan

Hastalar†



\*rhAPC, drotrecogin alfa (activate) dir

Bernard GR. N Eng J Med:2001;344:699

# Renal replasman

- Sepsise bağlı akut böbrek yetmezliğinde devamlı renal replasman tedavisi (uzun süreli diyaliz) aralıklı diyaliz kadar etkili.
- Metod konusunda kesin fikir yok.
- 20 -25 ml/kg/saat

# Beslenme

- Mümkünse enteral beslenme.
- Beslenmeye kabulden sonraki 24 saat içinde başlanmalı
- Tek başına TPN yerine İV glukoz+enteral beslenme veya parenteral beslenme ile beraber enteral beslenme
- Normal gereksinimin %33-66 veya 500 kkal(3-5 gün)
- Daha sonra normal gereksinimin tamamı
- 25 kkal/kg/gün
  - Protein %20-25
  - Lipid %30-40
  - Karbonhidrat %35-50
- Özel beslenmeye gerek yok (arginin, glutamin, omega 3 yağ asitleri)

# Düşük kalori

- Proinflamatuvar sitokinler için daha az substrat
- Daha az hiperglisemi
- Daha az Fe, Zn, Ca
- Daha az sitokin ve serbest radikal
- Daha az oksidasyon
- Daha az CO<sub>2</sub>
  - Daha az inflamtuvar cevap ve doku hasarı
  - Daha iyi survi

# Glukoz kontrolü

- Sıkı glukoz kontrolü ile hipoglisemi ve artmış mortalite.
- Kan şekeri 110-180 mg/dl arasında
- Kan şekeri ve insülin dozu stabil olana kadar 1-2 saate bir izlem, daha sonra 4 saatte bir izlem.
- Parmak ucundan ölçüm dikkatle yorumlanmalı



# DVT profilaksisi

- Kanama riski düşük olanlarda düşük doz heparin
  - Subkutan düşük molekül ağırlıklı. Günde bir defa 5000 IU
  - Kreatinin klirensi  $< 30$  mL/dak ise delteparin veya klasik heparin (günde 2 defa 5000 IU).
- Heparin kontrendike (trombositopeni, ciddi koagülopati, yakın zamanda kafa içi kanama, aktif kanama) ise varis çorabı veya alt extremité intermittan kompresyon cihazları
  - Risk azalınca farmakoprofilaksi
- Yüksek riskli ve özgeçmişte DVT hikayesi olanlarda çorap ve medikal tedavi

# Diğer tedaviler-1

- Gastrointestinal kanama riski olan hastalara kanama profilaksisi (H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri)
  - Kanama azalır (mortaliteye faydası yok)
  - VİP, C. difficile ishali

# Diğer tedaviler-2

- Dekübitis ülserlerinin önlenmesi
- Antiinflamatauvar ilaçlar ve endotoksinlere karşı antiserumlar ?
- IV immünglobulin önerilmez.
- Selenyum önerilmez
- Ateşin düşürülmesinin potansiyel fayda ve zararı.
  - Soğutma battaniyeleri ile ateşin düşürülmesi antipiretiklerin potansiyel yan etkilerini ortadan kaldırabilir

# Bakım Hedefleri

- 72 saat içinde
- Aile dahil edilmeli

TEŞEKKÜRLER