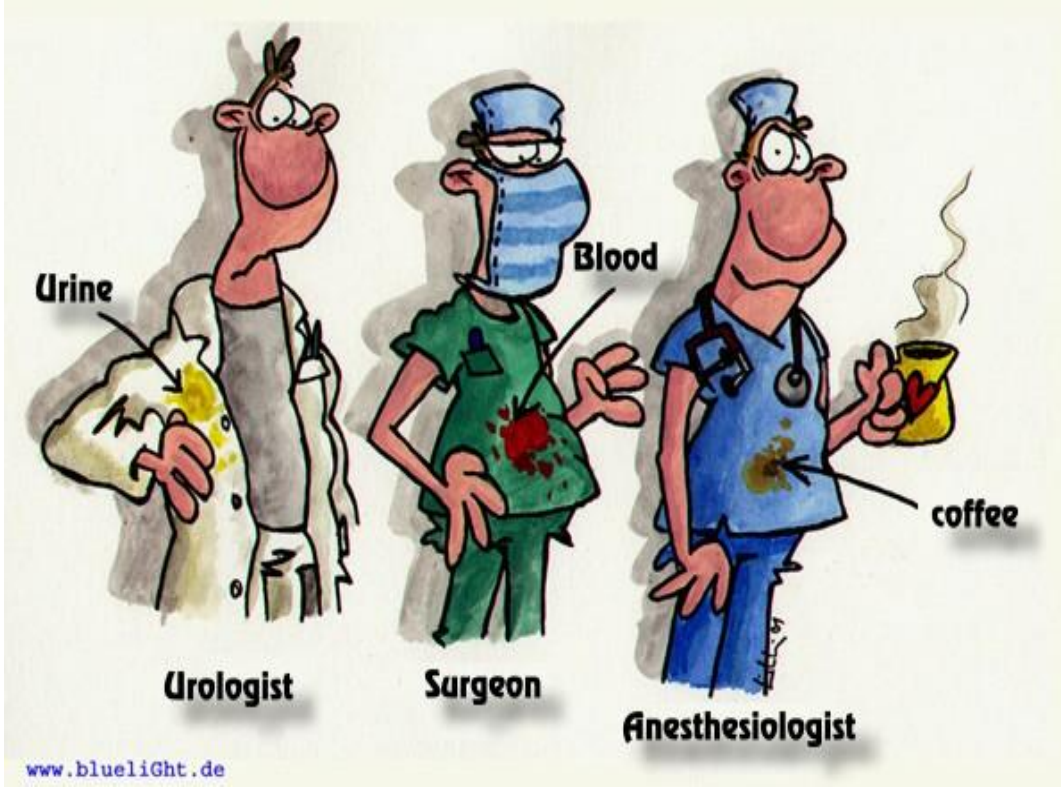


ANESTEZİST

Prof. Dr İbrahim Kurt

ENFEKSİYONCU

Prof. Dr Serhan Sakarya



GÖZÜYLE SEPSİS

SIRS

Sepsis

Ağır Sepsis

Septik Şok



Aşağıdaki

SIRS ile bir enfeksiyon

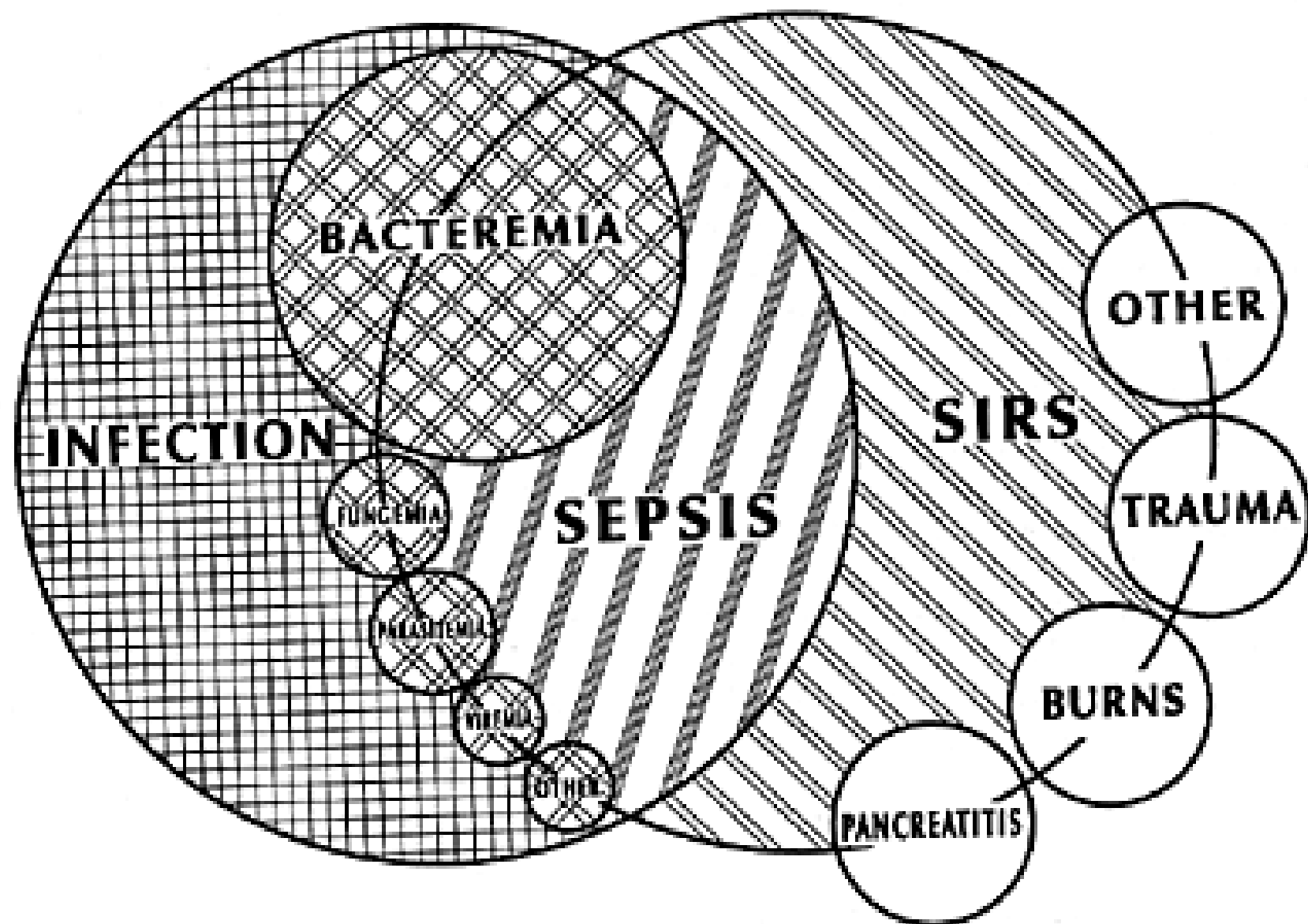
- ✓ Ateş: $>38,3^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
- ✓ Kalp hızı >90 /dak
- ✓ Solunum hızı >20 /dak
- ✓ BK $\geq 12.000/\text{mL}$ veya $\leq 4.000/\text{mL}$ genç hücre

Sepsise Organ Disfonksiyonu

- Kreatininde artış (>2)
- INR artışı (DIC)
- Bilinç durumu değişiklikleri (GKS <12)
- Laktat artışı (>4)
- Sıvıya yanıtı hipotansiyon

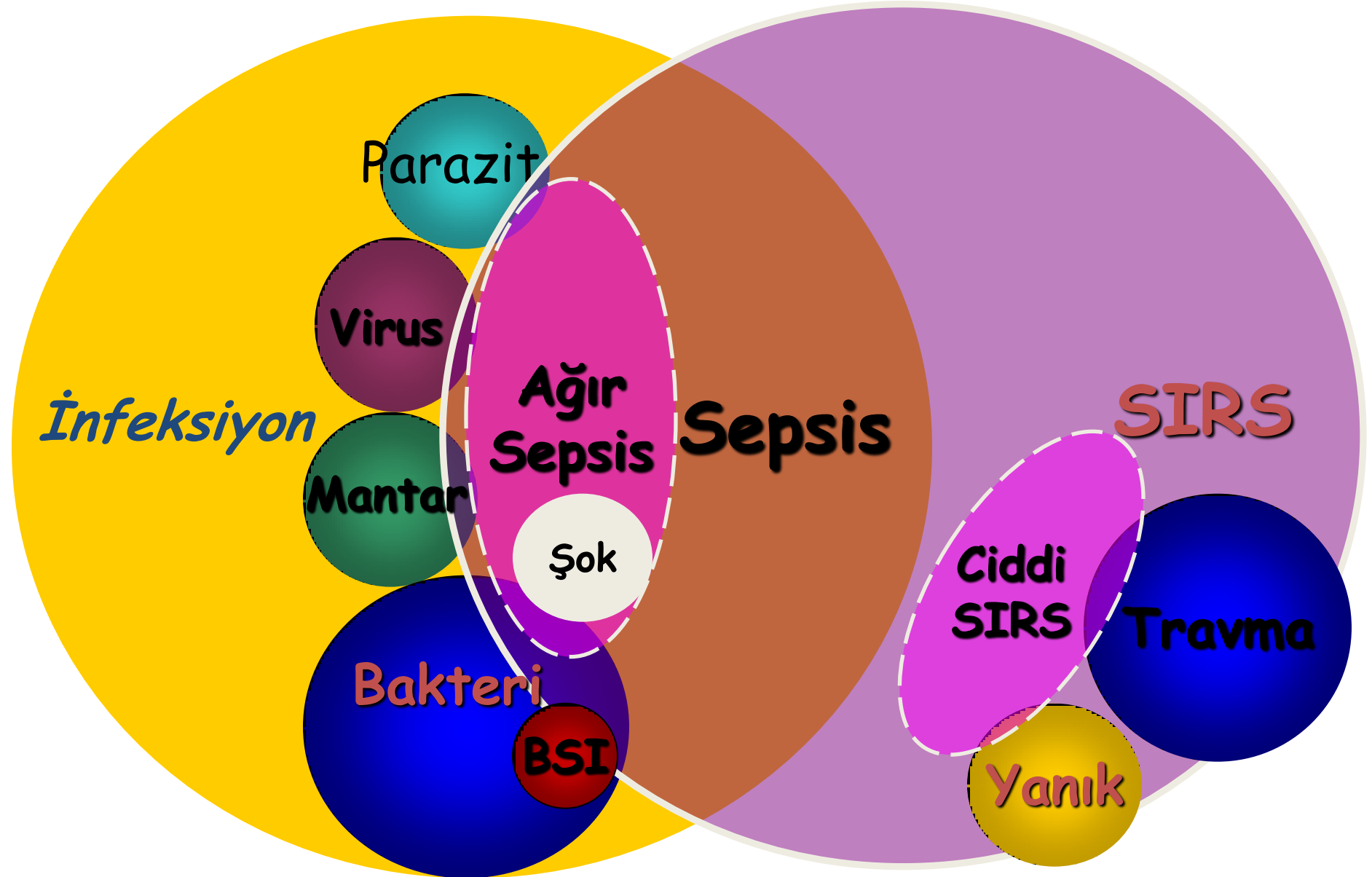
Ağır Sepsis ve Hipotansiyon

- Sıvı (500 mL bolus) yüklenmesine YANITSIZ hipotansiyon



BLOOD BORNE INFECTION

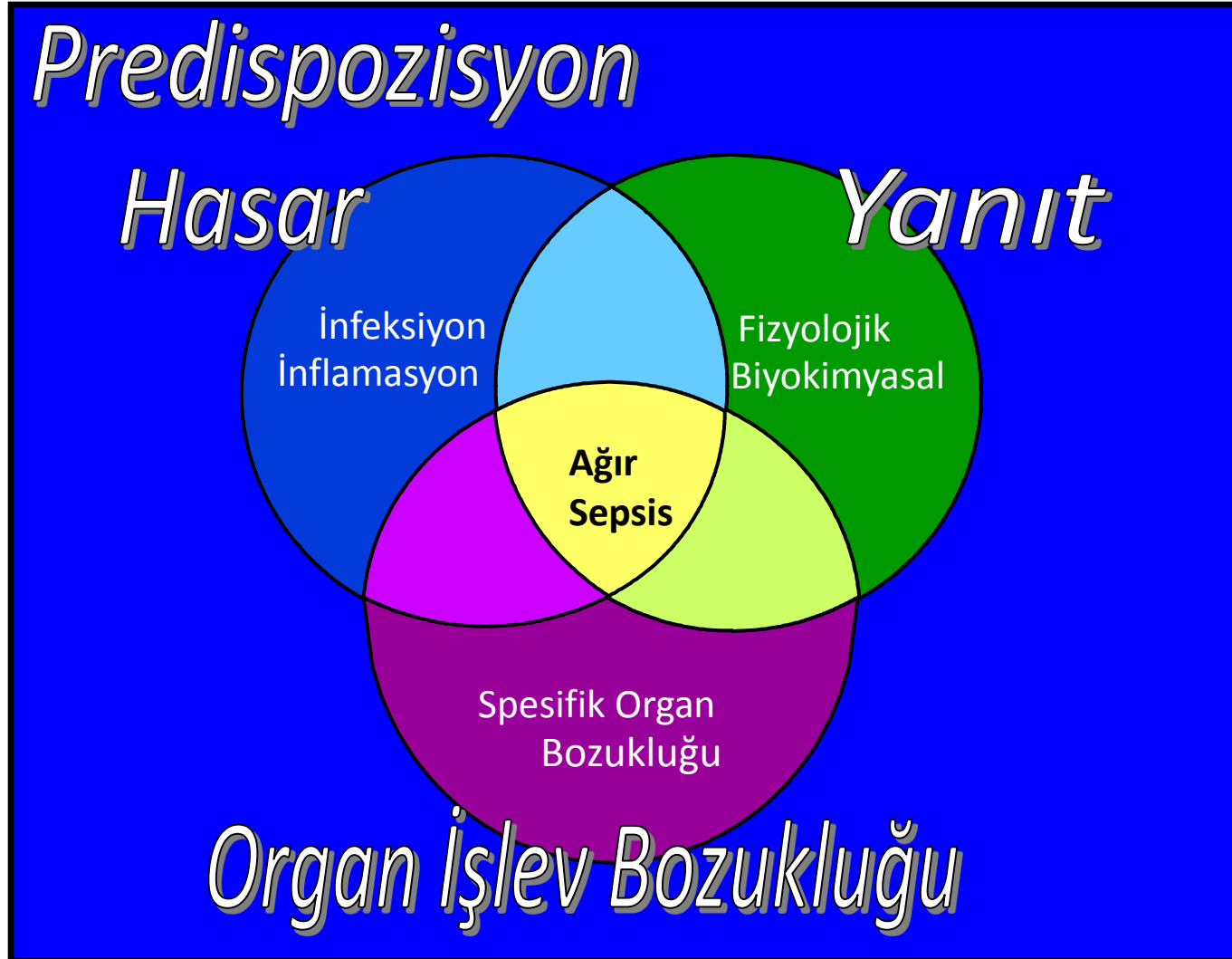
Sepsis Sendromu

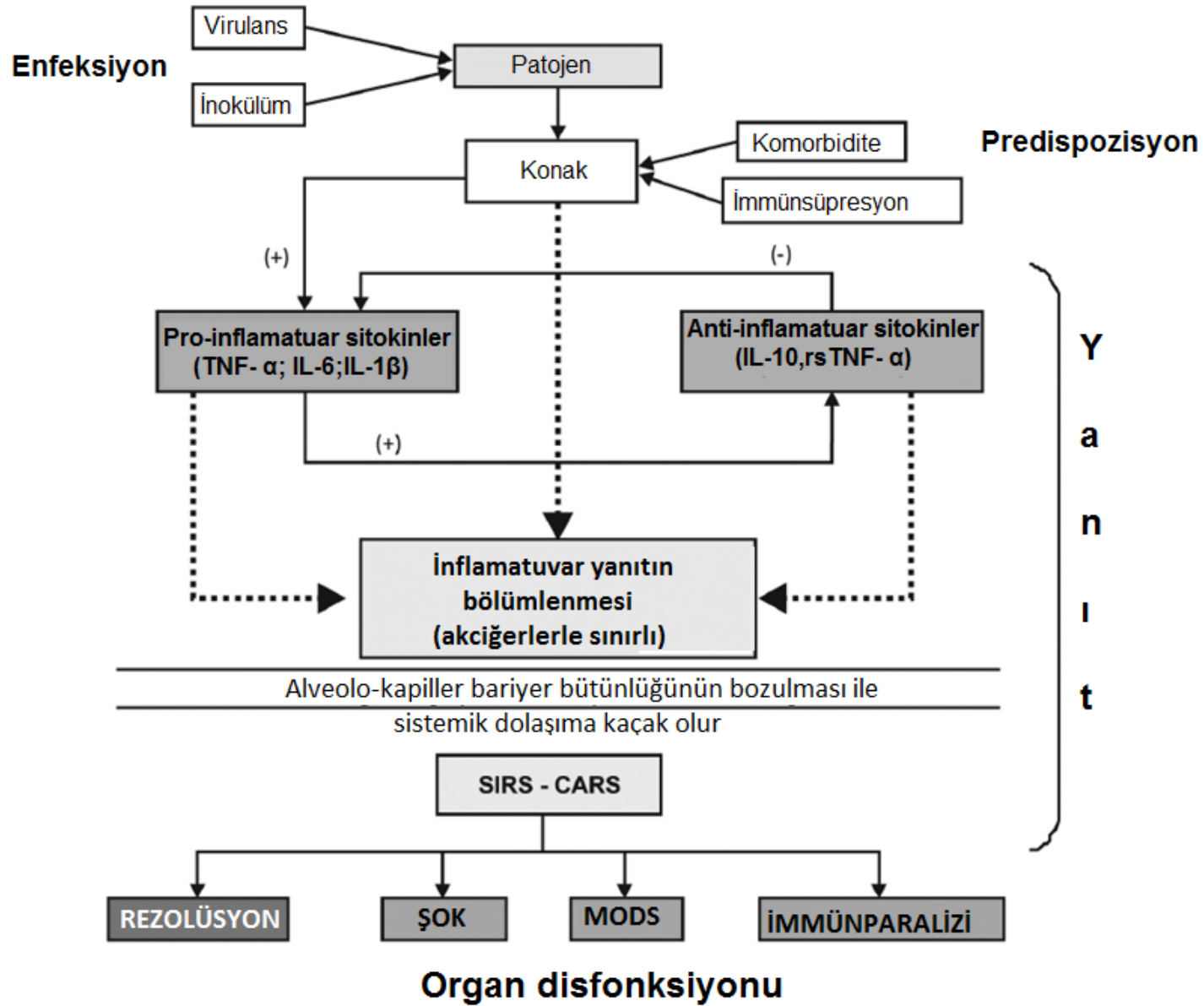


PIRO Sistemi

- Predisposing factors (Predispozisyon)
- Infection (İnfeksiyon hasarı)
- Response (Yanıt)
- Organ disfunction (Organ işlev bozukluğu)

PIRO



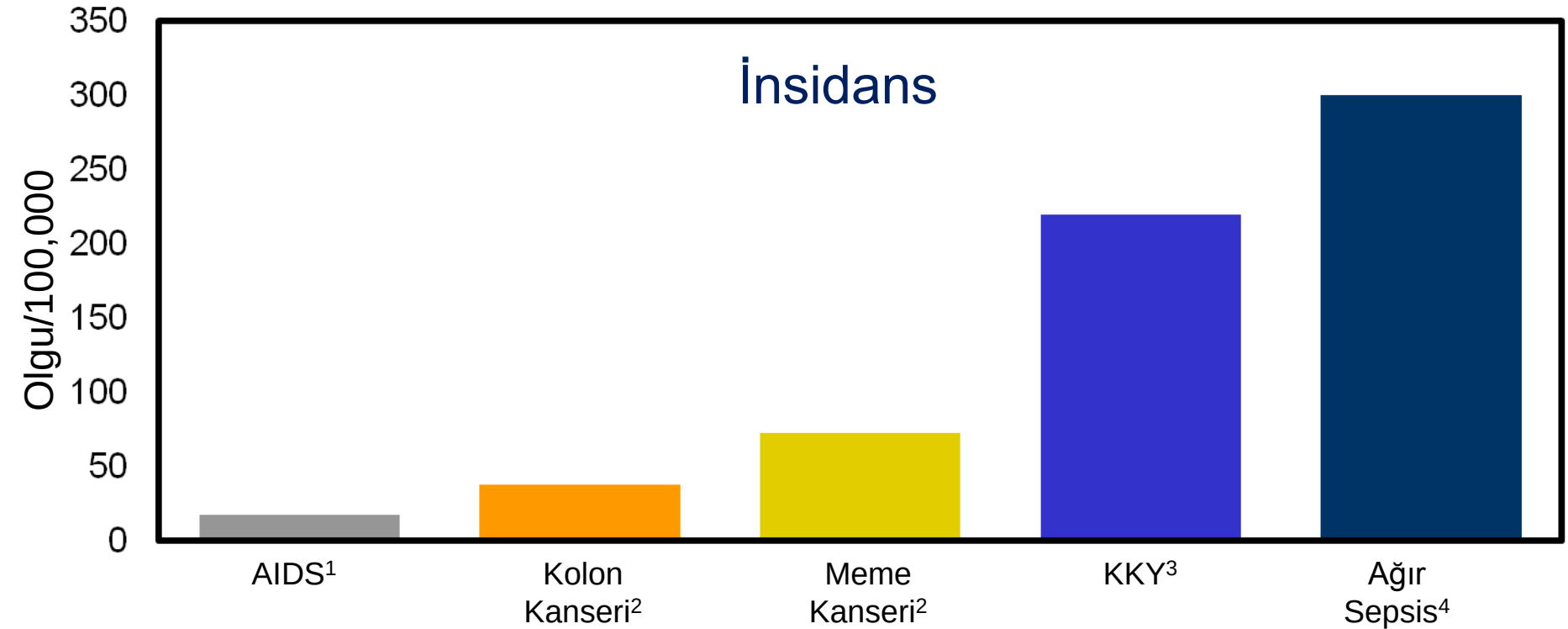


SIRS - Systemic Inflammation Response Syndrome; CARS - compensatory anti-inflammatory response syndrome;
MODS - Multiple Organ Dysfunction Syndrome.

Epidemiyoloji

Ağır Sepsis Yaygındır

- Ağır sepsis AIDS, Kolon kanseri ve meme kanserinin toplamından daha fazla görülür.



1. National Center for Health Statistics, 2001. 2. American Cancer Society, 2001.

3. American Heart Association. 2000. 4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-1310.

■ **G(+)**

■ **G(-)**

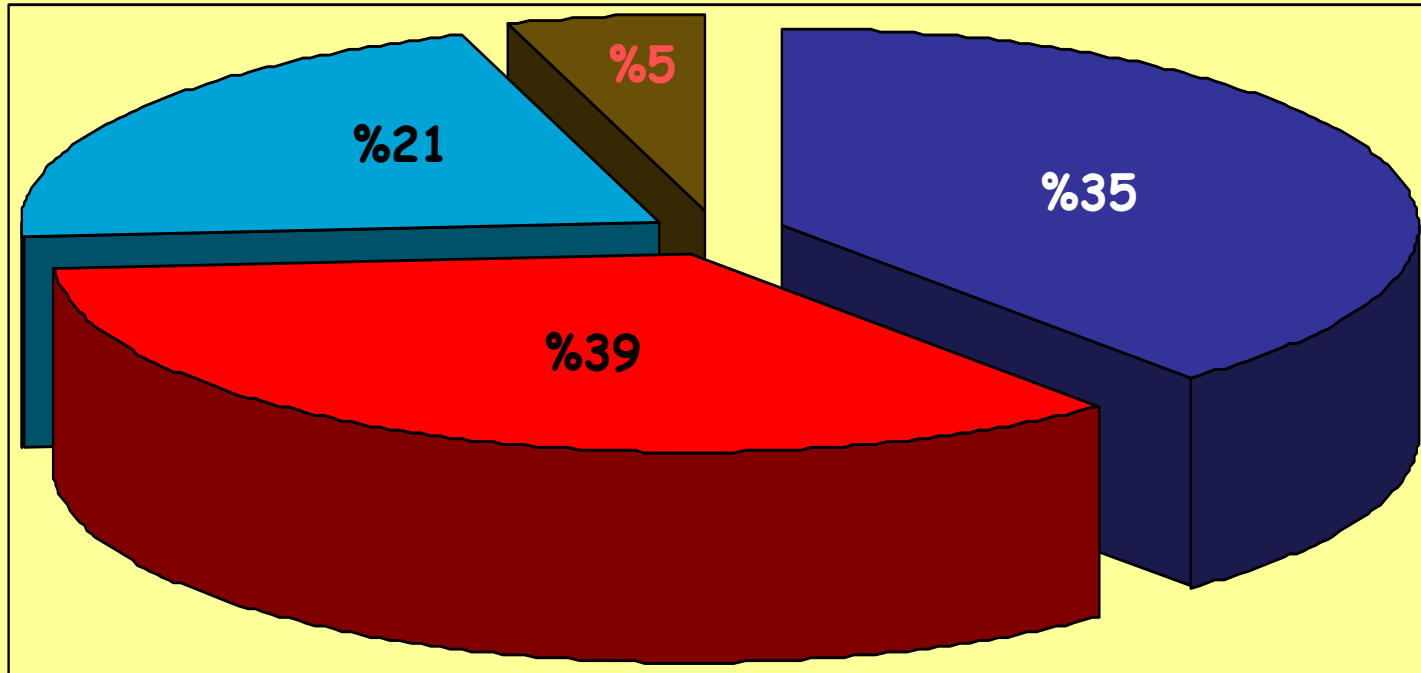
■ **Mikst**

■ **Diğer**

S.aureus, S.epidermidis, Enterokoklar, Pnömonokok

E.coli, Pseudomonas spp., Klebsiella spp

Mantar, Anaerob, Mikobakteri



SIRS/Sepsis

11

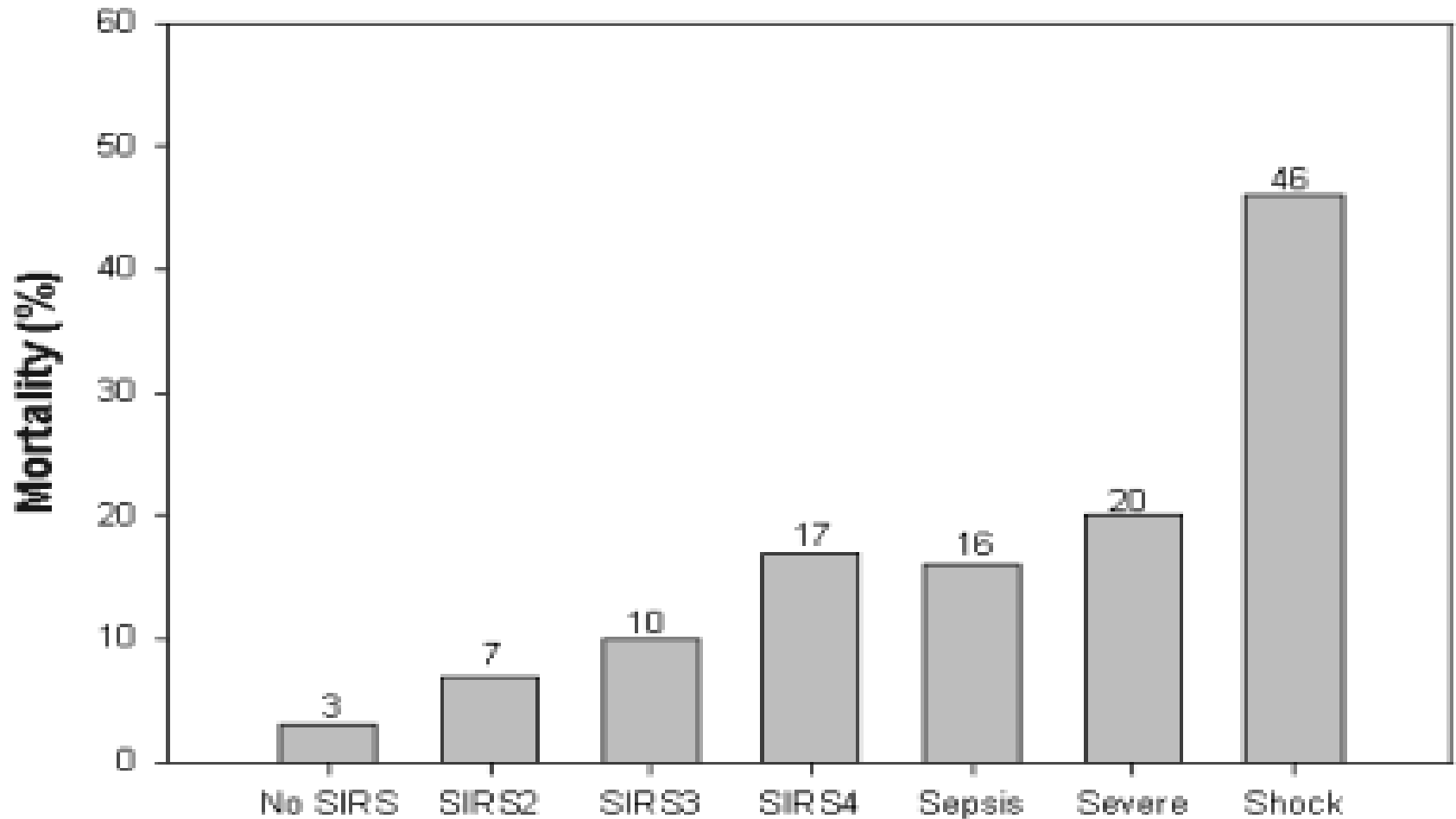
Risk Faktörleri

- İleri yaş
- Katater uygulamaları
- İmmün yetmezlik
- Malnutrisyon
- Alkolizm
- Malignite
- Diabet
- Siroz
- Erkek cinsiyet
- Genetik yatkınlık

Altta yatan hastalıklar

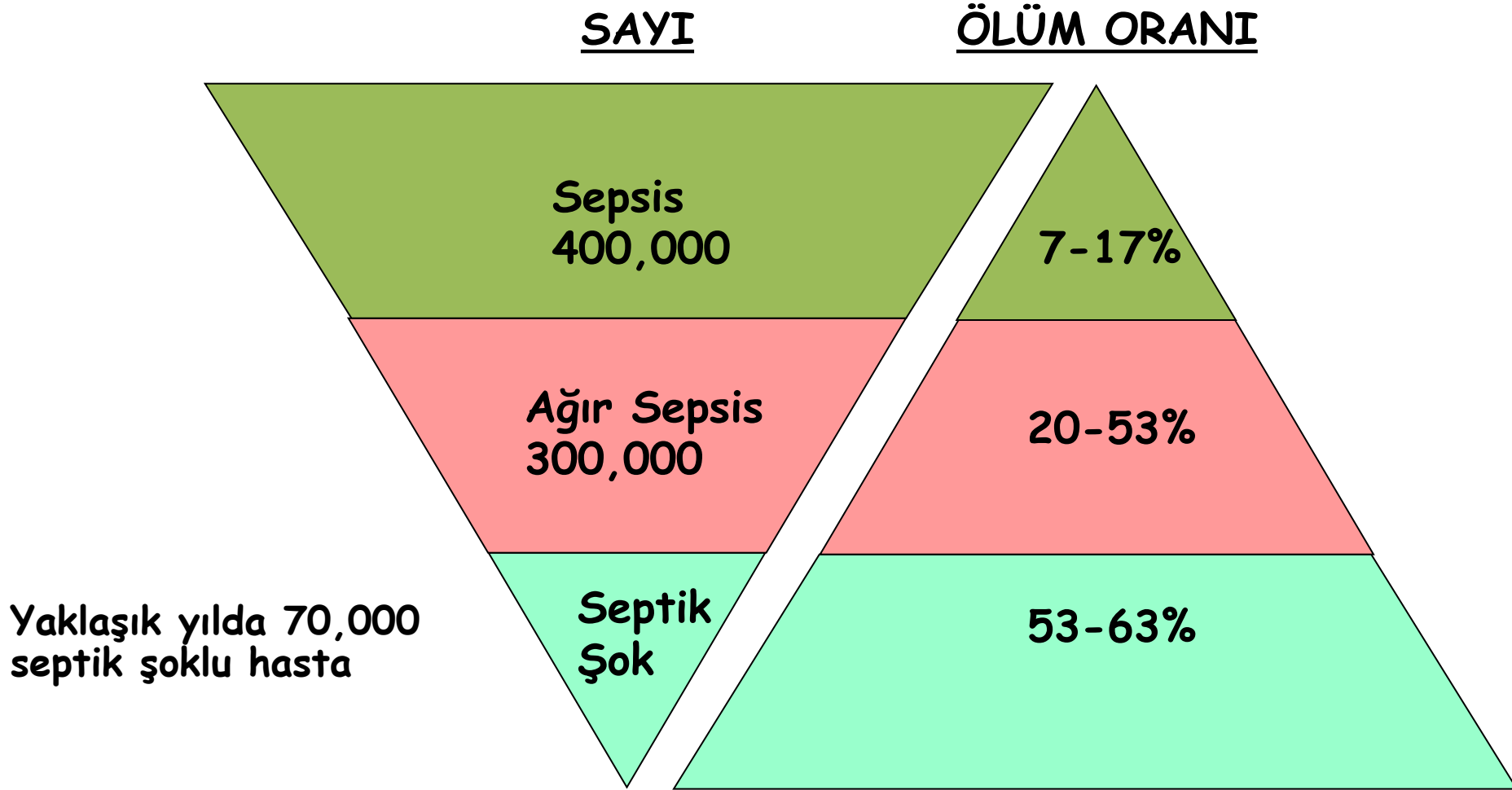
- Romatizmal veya konjenital kalp hastalığı
- Splenektomi
- İntraabdominal enfeksiyonlar
- Septik abortus veya pelvik enfeksiyon
- Intravenöz ilaç bağımlılığı

SIRS'de ölüm oranları



Rangel-Frausto, et al. JAMA 273:117-123, 1995.

Sepsis'den Ölüm Oranları



Patofizyoloji

"Birkaç durum haricinde, hastalar enfeksiyondan ziyade, vücudun enfeksiyona cevabından dolayı ölürlər."

Sir William Osler-1904

AĞIR SEPSİS PATOFİZYOLOJİSİ

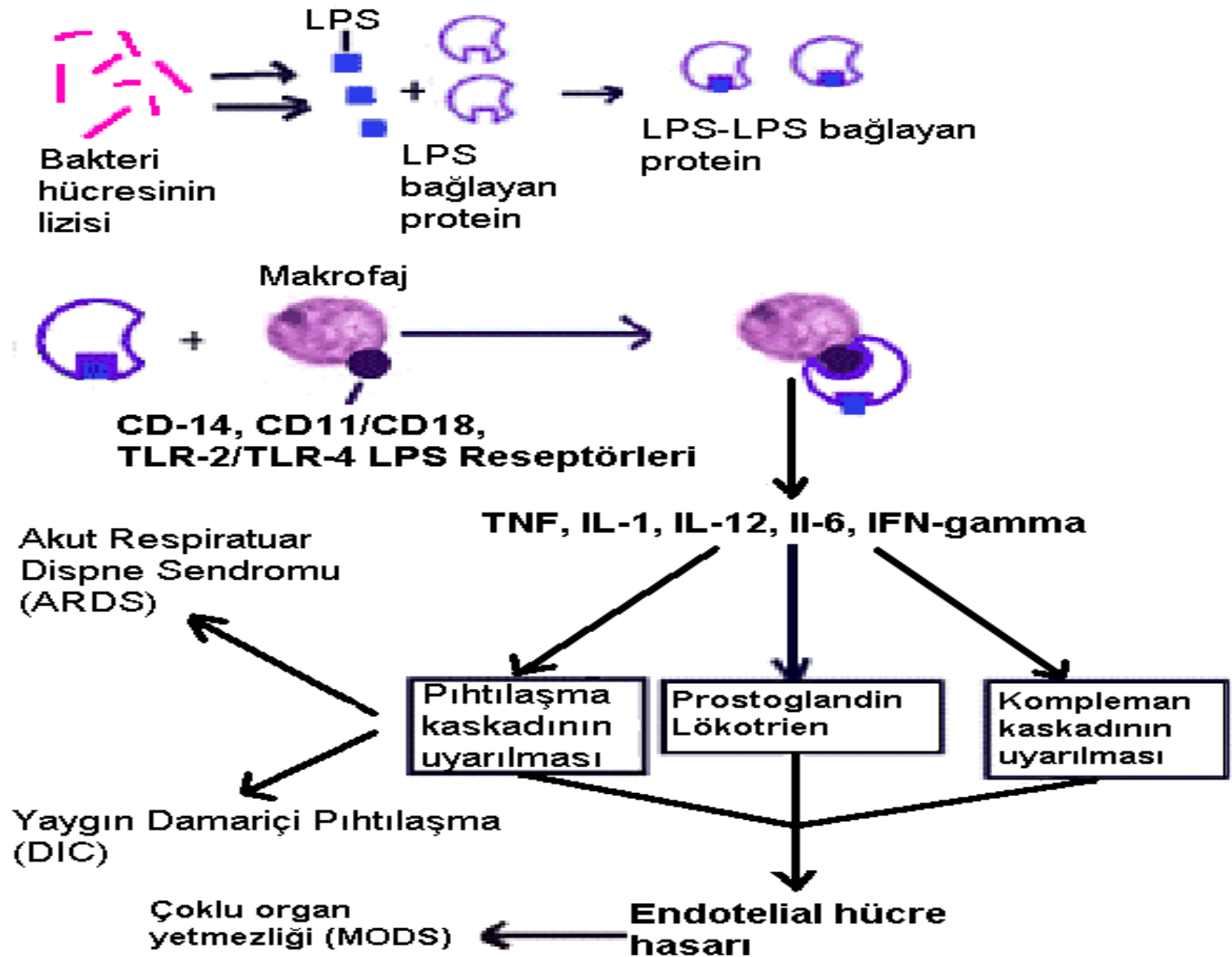


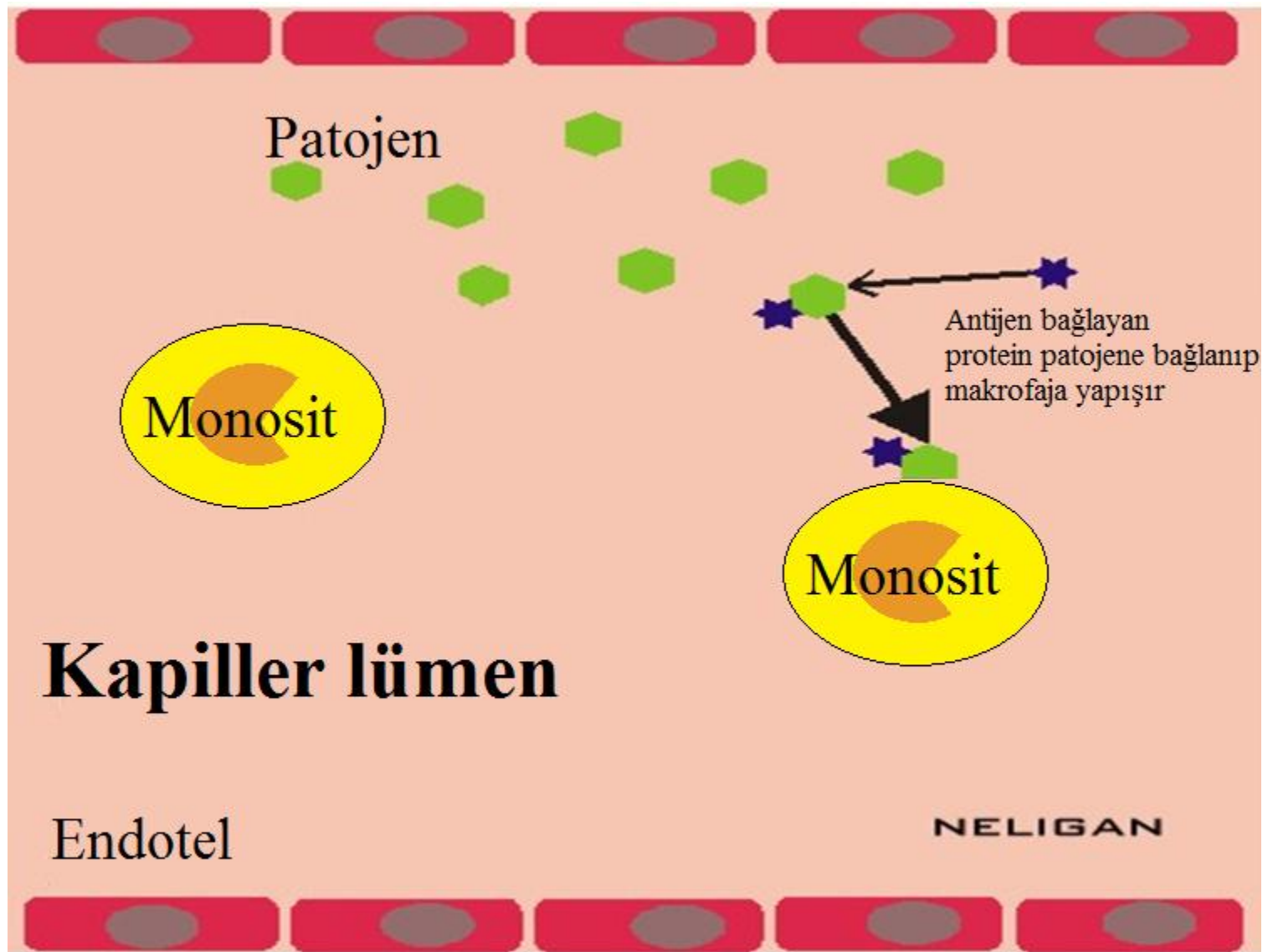
Mikrovasküler disfonksiyon

- ↑ İnflamasyon
- ↑ Koagülasyon
- ↓ Fibrinolizis

→ **Hipoperfüzyon/hipoksi**
Mikrovasküler tromboz
Endotelyal disfonksiyon

→ **Organ disfonksiyonu**
Genel doku hipoksisi
Direkt doku hipoksisi

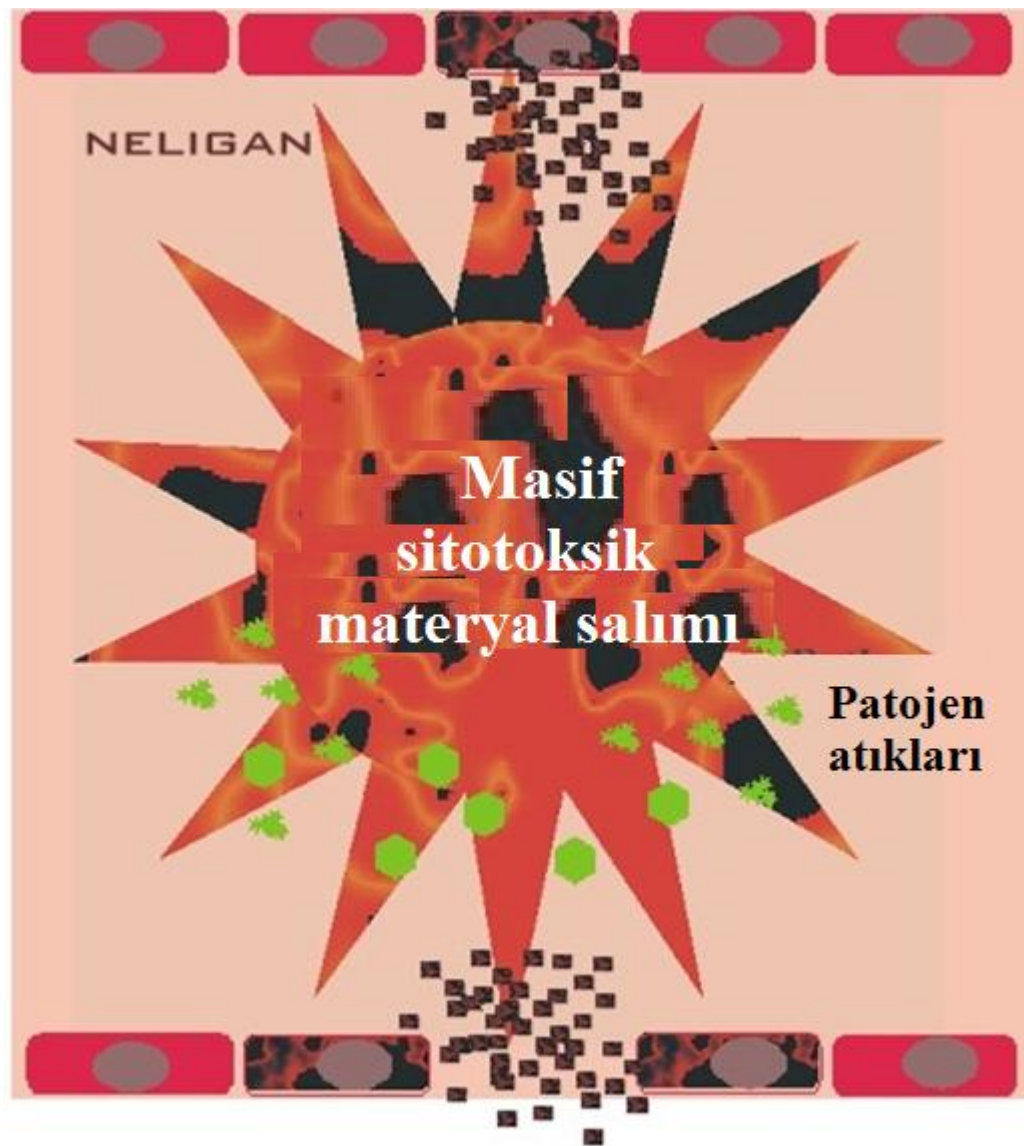




1. Antijen dolaşıma karıştığında, antijen bağlayan protein tarafından bağlanıp dolaşımdaki monositlere verilir.



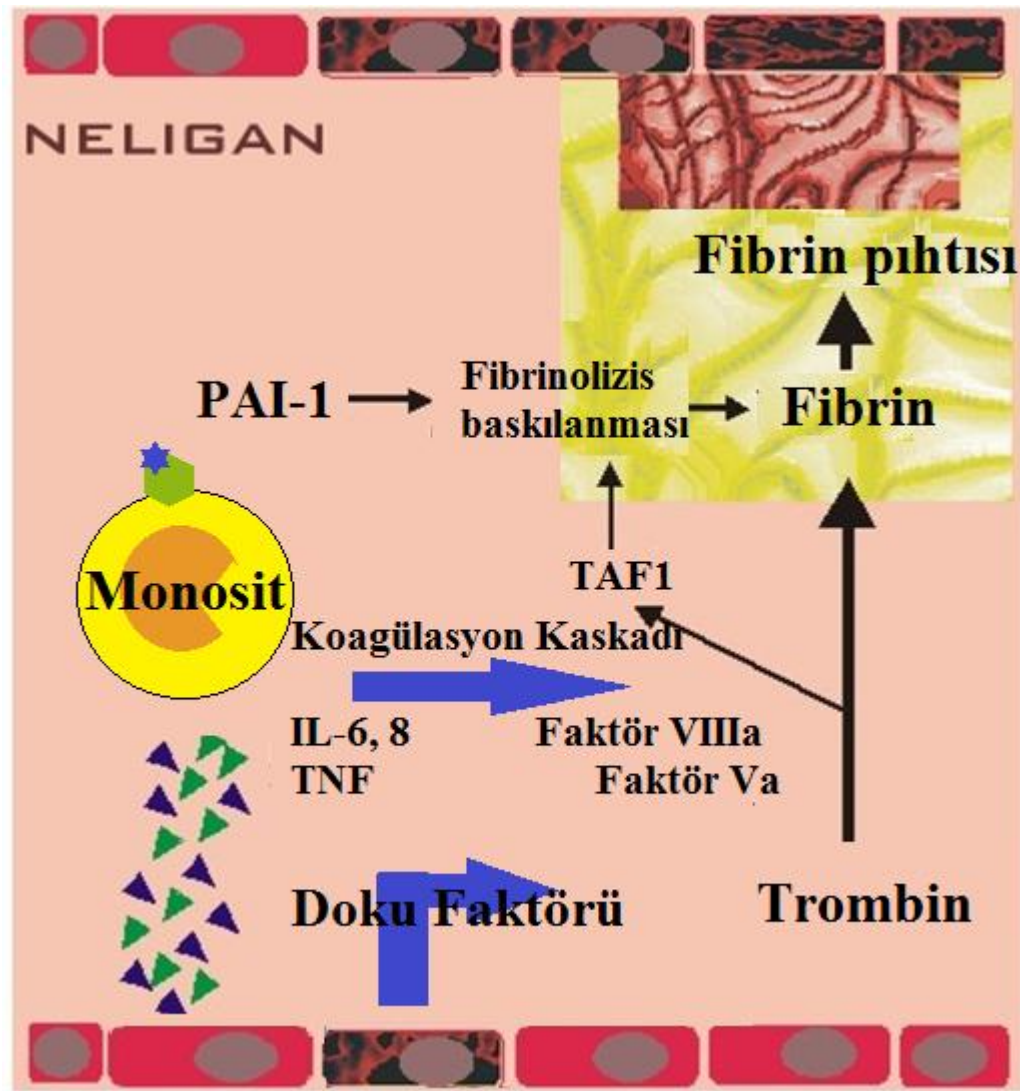
2. Monositler, inflammatuar yanıtı katalize etmek için interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF) salar.



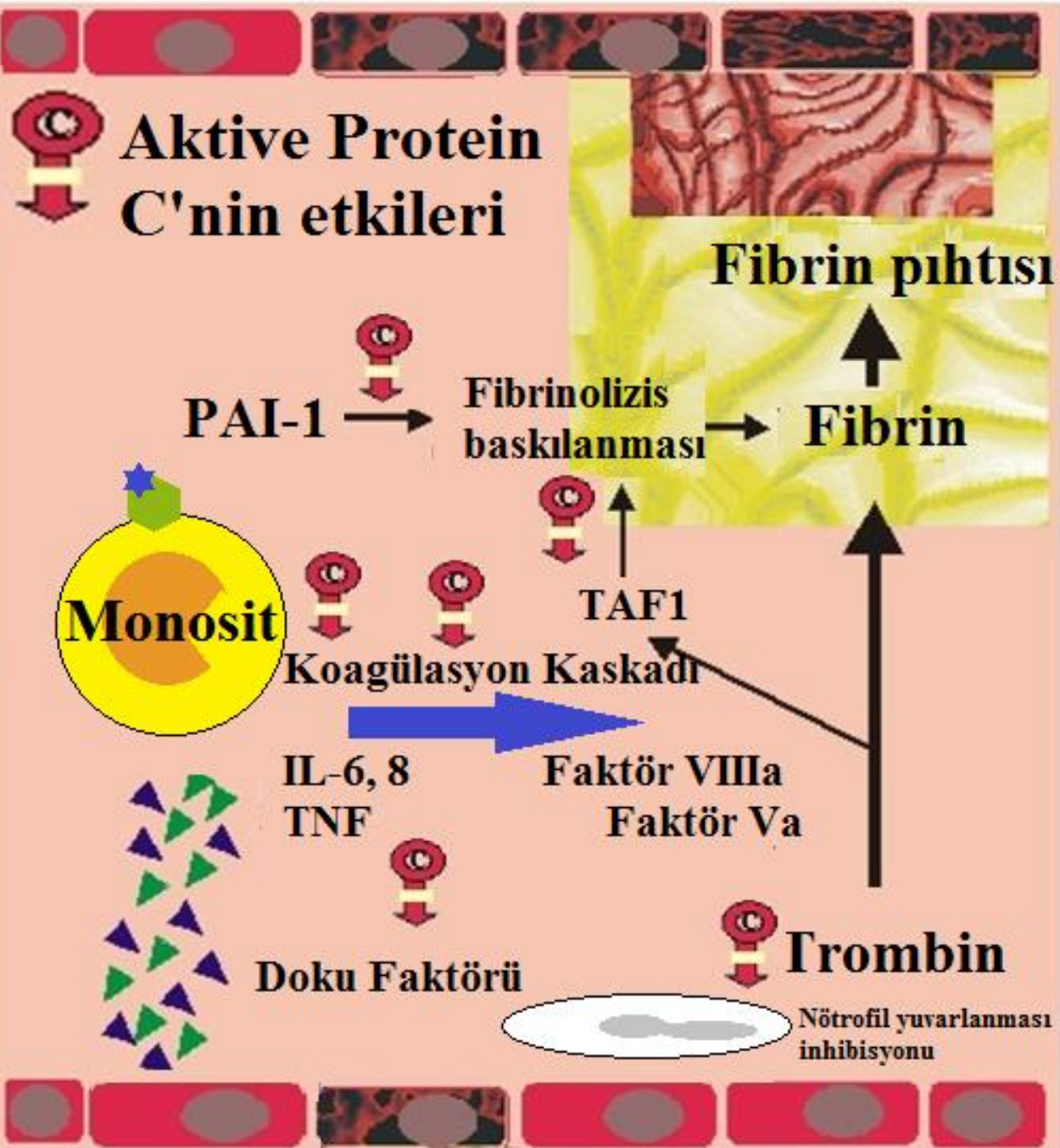
3. Bazılarında bu inflamatuvar yanıt aşırı olur. Masif sitokin salımı lokal hücre yıkımına yol açar (Dost ateşi). Vazoaktif metabolitlerin aşırı salımı ve hücre içeriklerinin neden olduğu bu durum Sepsis olarak adlandırılır.



4. Üç Majör sekel I) Damariçi tromboza neden olan **koagülopati**, II)Lokal metabolit ve nitrik oksit salımının neden olduğu **hipotansiyon**, III) Kapiller endotelin yıkılması sonucu proteinden zengin plazmanın damardışına çıkmasının neden olduğu **ödem**.

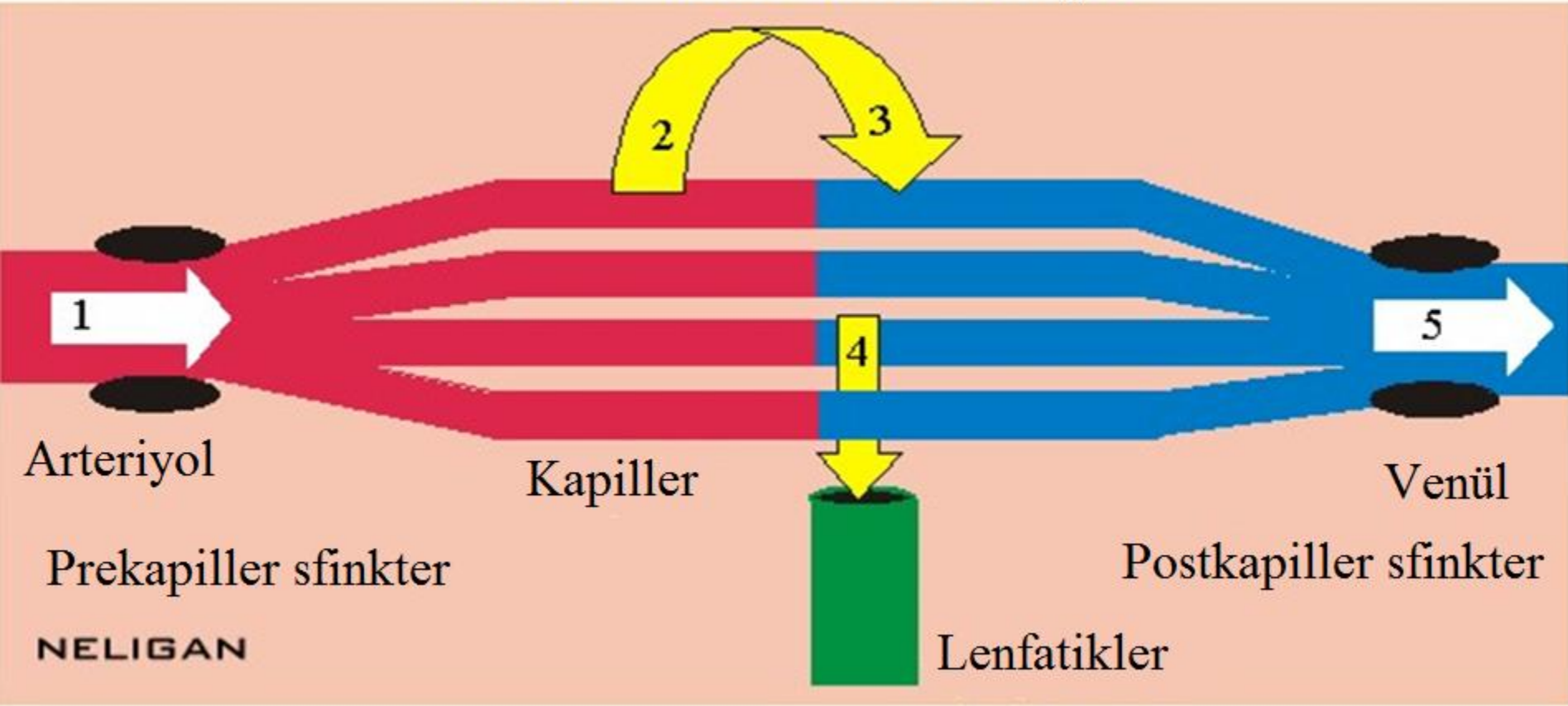


6. Sepsiste koagülasyon kaskadının aktivasyonu inflamatuvar yanıtı izler. Sitokinler ve antijenler endotelden doku faktörü salınımını uyarır. Bu da trombinin pıhtıya dönüşmesine neden olur. Bu ajanlar ayrıca fibrinolizisi baskılar.



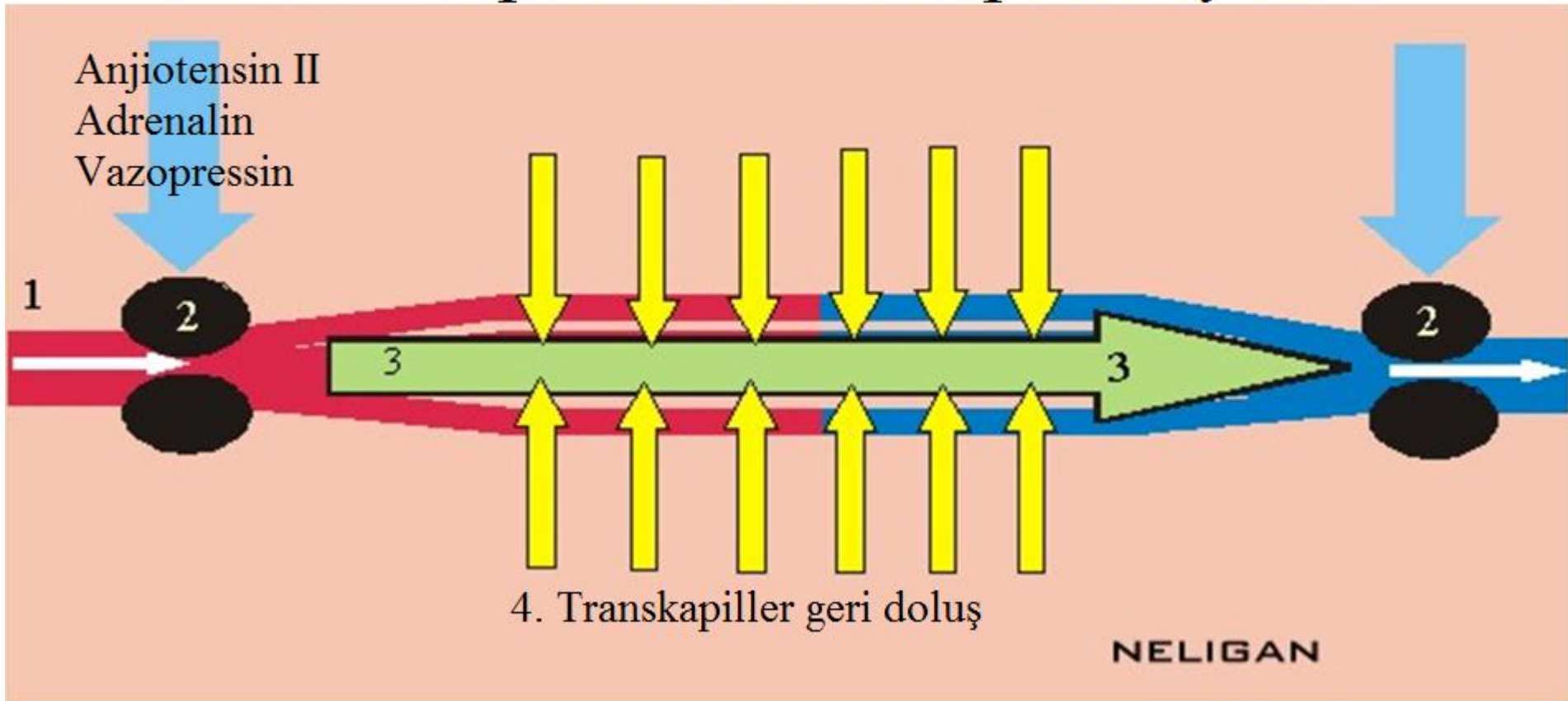
Kapiller Yetmezlik

Normal mikrosirkülasyon



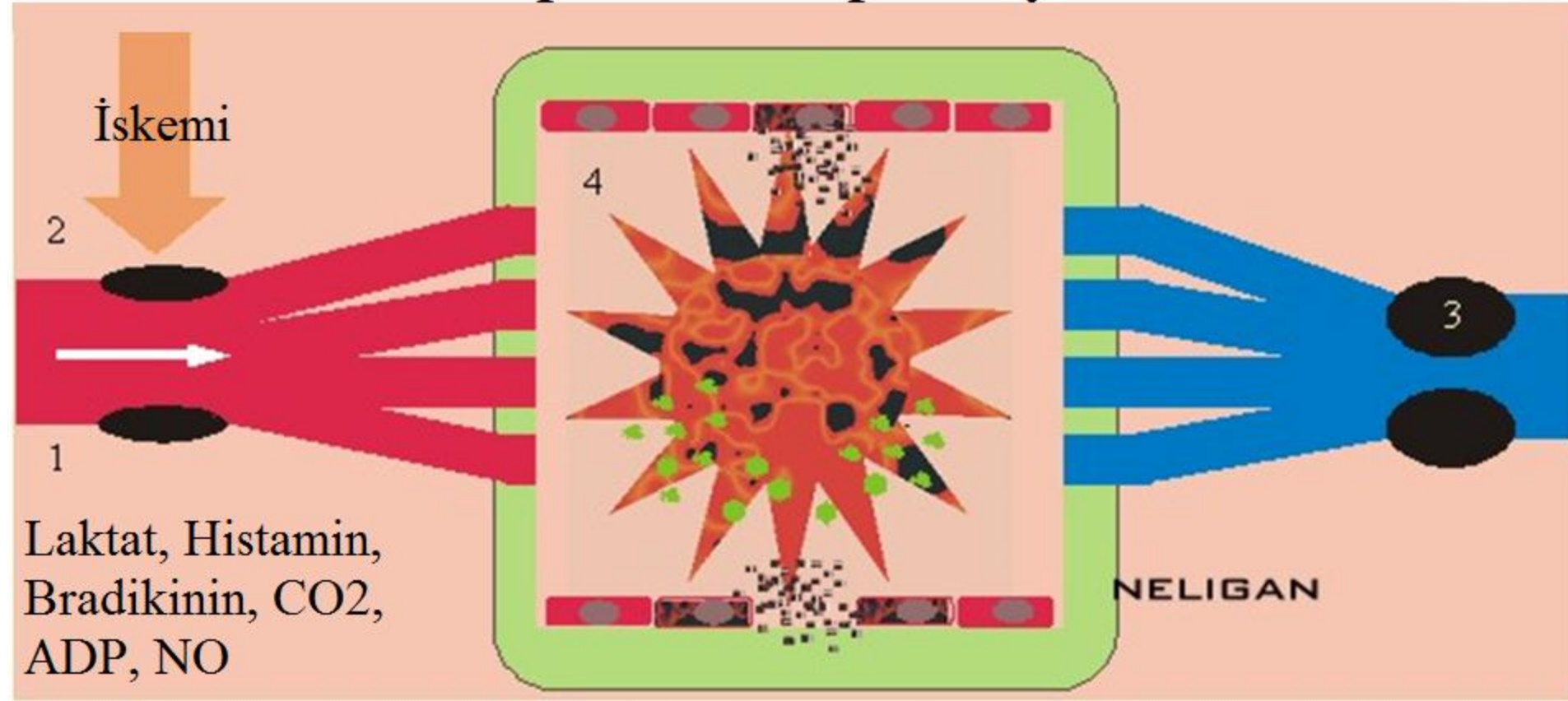
1. Prekapiller sfinkter gevşer ve kan kapiller yatağı akar
2. Sıvılar arteriyel uçtan filtre olur
3. Venöz veya
4. Lenfatiklere geri alınır
5. Kan postkapiller sfinkterden geçerek venöz sisteme döner

Hipovolemi: Kompanzasyon



1. Kan basıncı düştüğünde refleks vazokonstriksiyon gelişir.
2. Pre ve post kapiller sfinkterler kasılır.
3. Bu hacmi azaltır ve damariçi viskozite artar.
4. İnterstisyel aralıktaki sıvı dolaşıma geri emilir 'Transkapiller geri doluş'.

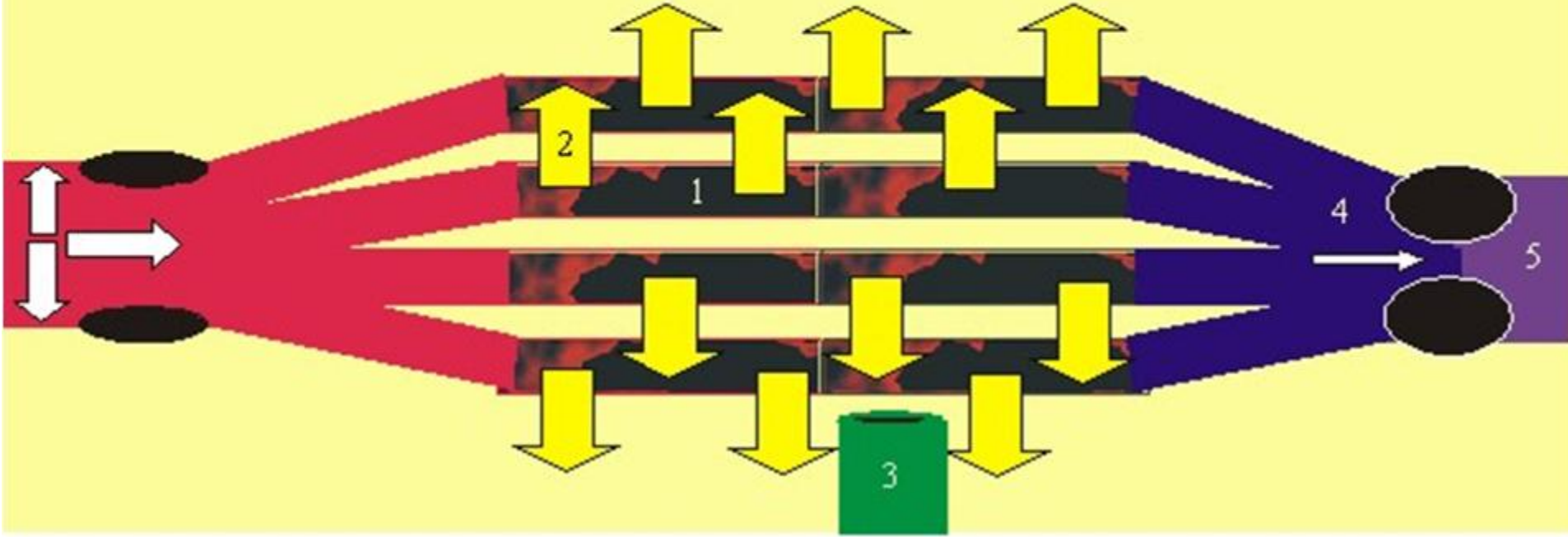
Sepsis: Dekompanzasyon



1. Lokal ve dolaşımdaki vazodilatatör metabolitler vazoplejiye neden olur.
2. İskemi ve vazodilatatörler nedeniyle prekapiller sfinkter gevşer.
3. İskemiye daha dirençli olan postkapiller sfinkter kasılı kalır.
4. Kan kapillerlerde göllenir: eş zamanlı masif sitokin salımı endotel hasarına yol açar.

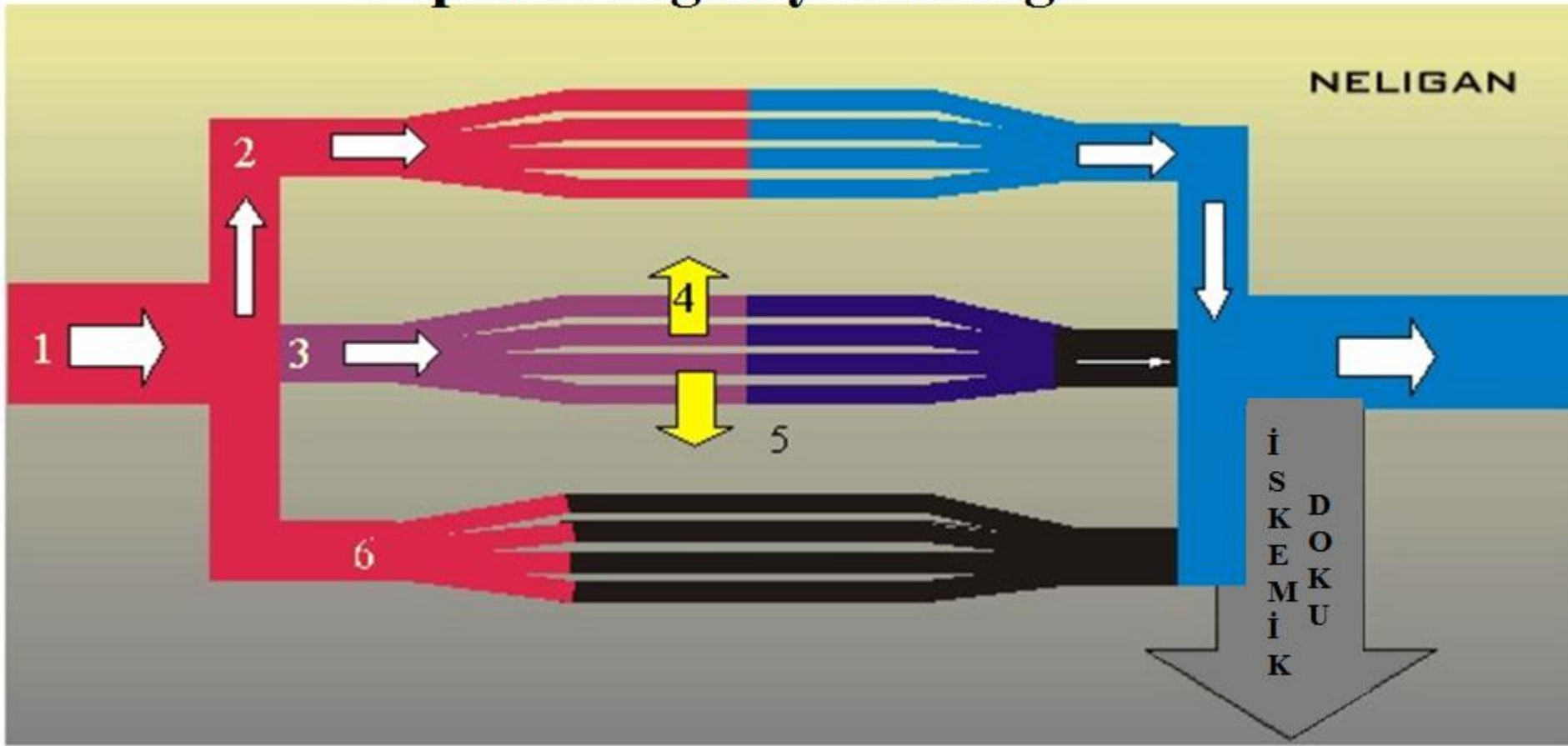
Kapiller Kaçak

NELIGAN



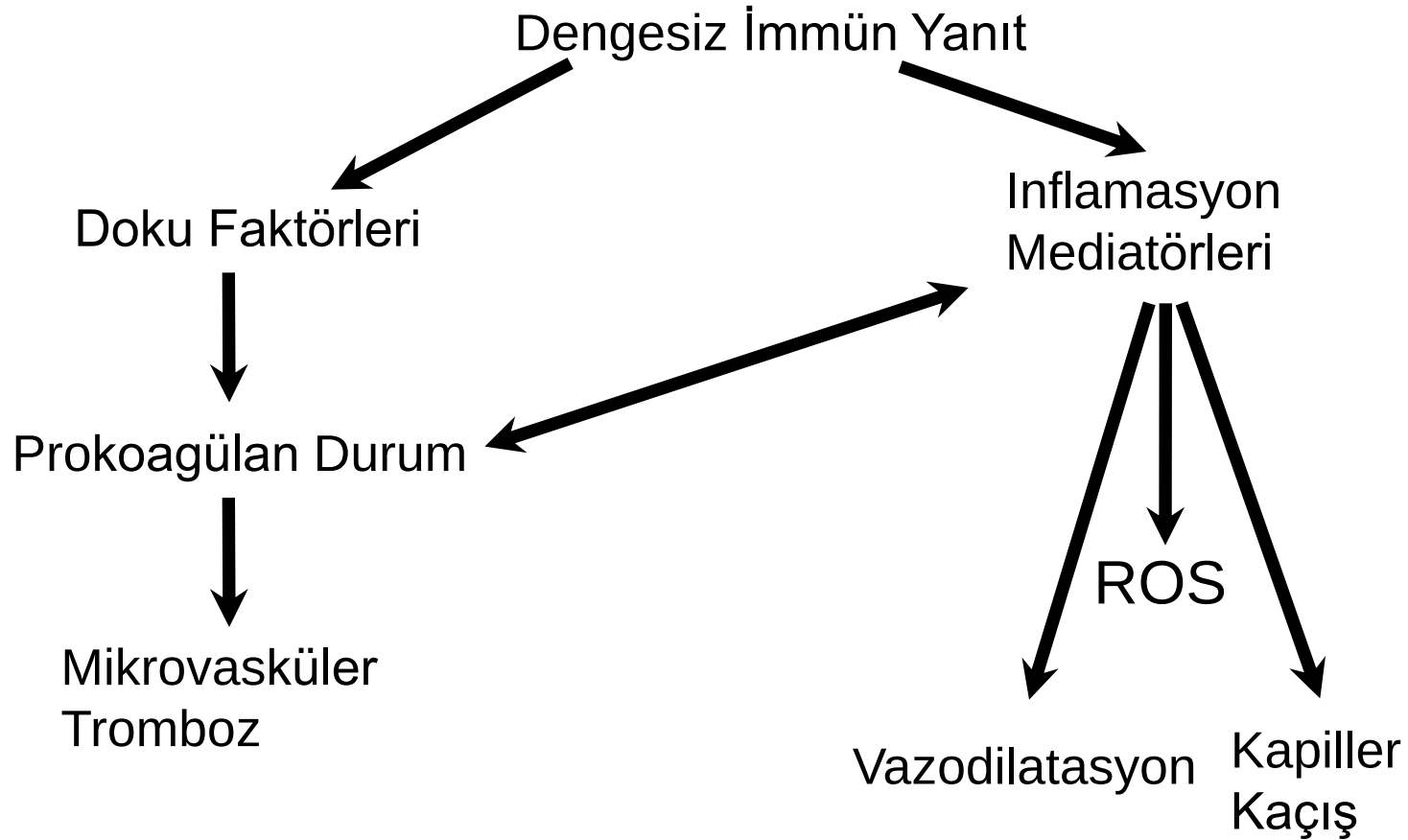
1. Endotel hasarı geçirgenliği artırır.
2. Proteinden zengin sıvı ekstrasellüler kompartmana geçerek ödem oluşturur.
3. Lenfatikler aşırı yük yada fonksiyon bozukluğu nedeniyle yetersiz kalırlar.
4. Oksijen ekstraksiyonu ya çok düşük ya da çok yüksektir.
5. Kan viskozitesi artışı, koagülasyon sistemini aktifleştirerek damarıçi trombüse ve iskemiye yol açar.

Sepsiste organ yetmezliđi



1. Vazodilatasyon nedeniyle organ perfüzyon basıncı düşer ve akım yavaşlar.
2. Bazı kapiller yataklar normal perfüze olur.
3. Bazıları hasarlanır ve
4. Kapiller kaçağı neden olur.
5. Ödemlenen dokular normal dokuya bası yaparak oksijen değişimini bozar.
6. Venöz staz ve koagülasyon yolağının aktive olmasıyla küçük damarlar tıkanır ve kan akımı durur.

Sepsis Patogenezi



Tani

SEPSİSİN TANI KRİTERLERİ

32

Kanıtlanmış veya Şüphelenilen Enfeksiyon + Aşağıdaki kriterlerden bazıları = SEPSİS

GENEL PARAMETRELER

- Ateş ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$)
- Kalp atım hızı > 90
- Takipne (> 30)
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi ($> 20 \text{ mL/kg/gün}$)
- Diabet yokluğunda hiperglisemi ($> 140 \text{ mg/dL}$ veya $7,7 \text{ mmol/L}$)

SEPSİSİN TANI KRİTERLERİ

33

Kanıtlanmış veya Şüphelenilen Enfeksiyon + Aşağıdaki kriterlerden bazıları = SEPSİS

GENEL PARAMETRELER

**İNFLAMATUAR
PARAMETRELER**

- Lökositoz $>12.000/\mu\text{L}$
- Lökopeni $<4.000 \mu\text{L}$
- Lökosit: N, Bant $>\%10$
- CRP $>2\text{SD}$
- Prokalsitonin $>2\text{SD}$

SEPSİSİN TANI KRİTERLERİ

34

Kanıtlanmış veya Şüphelenilen Enfeksiyon + Aşağıdaki kriterlerden bazıları = SEPSİS

GENEL PARAMETRELER

İNFLAMATUAR PARAMETRELER

**HEMODİNAMİK
PARAMETRELER**

- Hipotansiyon (SAB < 90 mmHg, OAB < 70 mmHg, SAB'de 40 mmHg'den fazla azalma)

SEPSİSİN TANI KRİTERLERİ

35

Kanıtlanmış veya Şüphelenilen Enfeksiyon + Aşağıdaki kriterlerden bazıları = SEPSİS

GENEL PARAMETRELER

İNFLAMATUAR PARAMETRELER

HEMODİNAMİK PARAMETRELER

**ORGAN DİSFONKSİYONU
PARAMETRELERİ**

- Hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Akut oligüri ($< 0,5 \text{ mL/kg/h}$)
- Kreatinin artışı ($> \%0,5 \text{mg}$ veya $44,2 \mu\text{mol/L}$)
- Koagulasyon bozukluğu ($\text{INR} > 1,5$, $\text{aPTT} > 60 \text{ sn}$)
- Trombositopeni (< 100.000)
- İleus (Barsak sesi yok)
- Hiperbilirubinemi ($\text{T.Bil} > \%4 \text{mg}$ veya $70 \mu\text{mol/L}$)

SEPSİSİN TANI KRİTERLERİ

36

Kanıtlanmış veya Şüphelenilen Enfeksiyon + Aşağıdaki kriterlerden bazıları = SEPSİS

GENEL PARAMETRELER

İNFLAMATUAR PARAMETRELER

HEMODİNAMİK PARAMETRELER

ORGAN DİSFONKSİYONU
PARAMETRELERİ

**DOKU PERFÜZYON
PARAMETRELERİ**

Hiperlaktatemi

ENFEKSİYON TANISI

37

- 1) Klinik olarak uygun kültürlerin alınması (ab başlangıcında >45 dk gecikme yaratmıyorsa) (1C)
- 2) Ayırıcı tanıda invaziv kandidiazis düşünülüyorsa, 1.3 beta-D-glukan (2B), mannan, ve antimannan antikor yöntemlerinin kullanılması (2C)
- 3) Eğer yapmak emniyetli ise, herhangi bir enfeksiyon odağını doğrulamak ve örnek almak için acilen görüntüleme çalışmaları yapılmalı (1C).

Tedavi

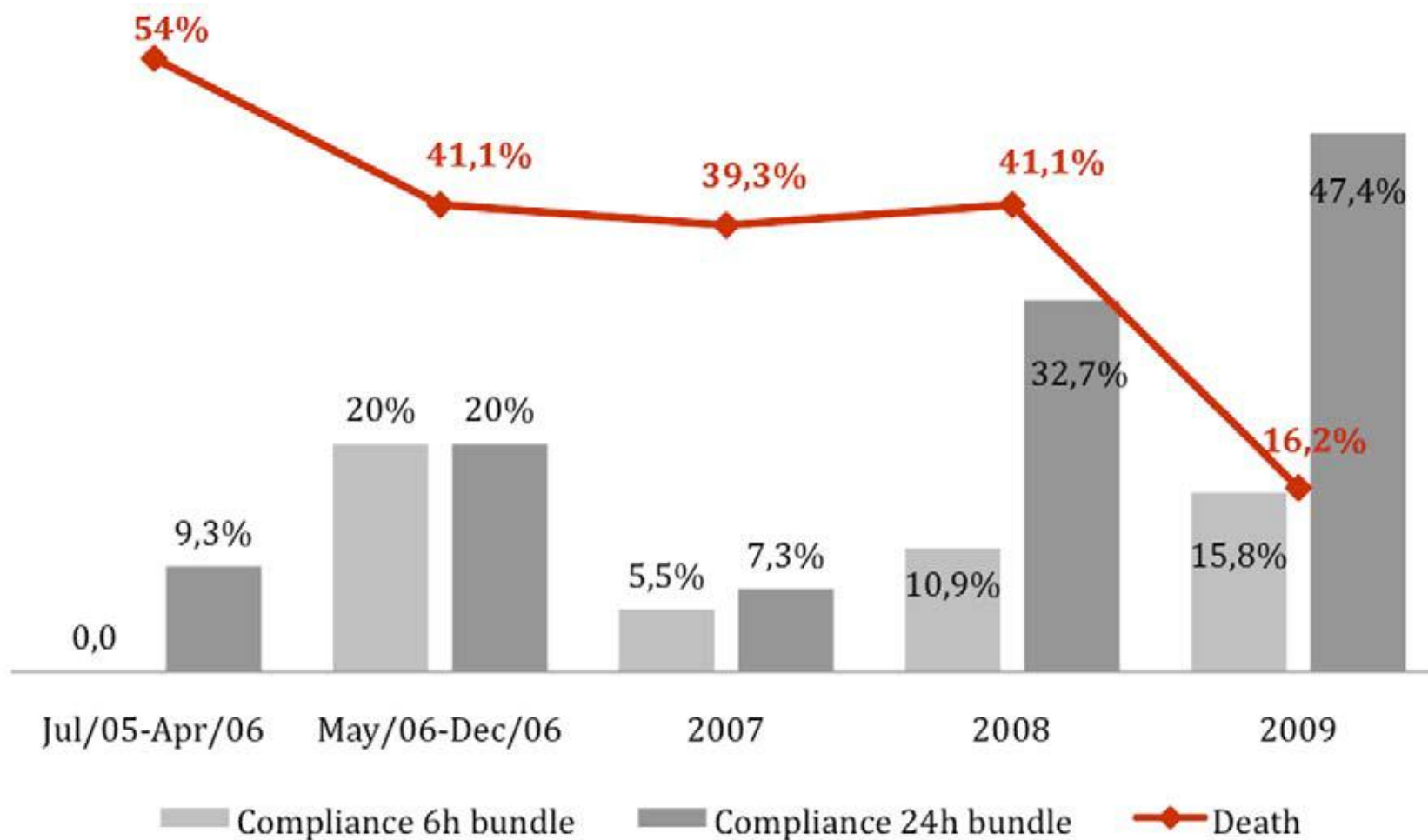
Sepsiste Tedavi Gelişimi

Vatan İçin

Neler yapmadık şu vatan için
Kimimiz öldük,
Kimimiz nutuk söyledik

Orhan Veli

Figure 1. Proportion of patients with severe sepsis and septic shock who died and who had completed bundle measures during the study period.



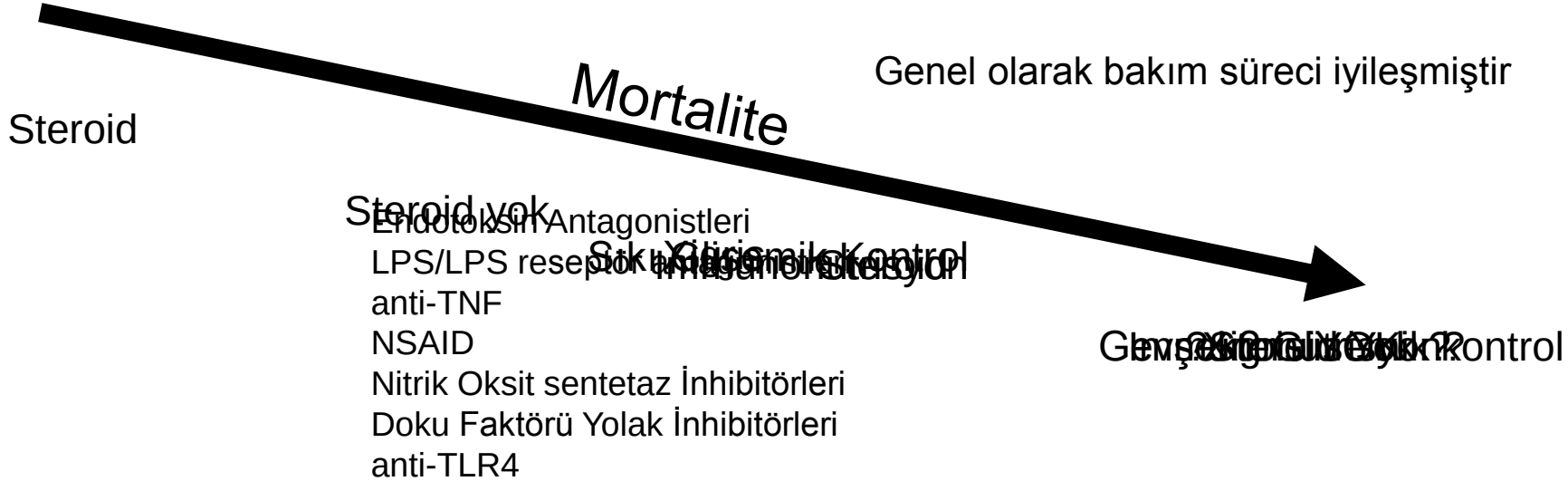
Sepsiste Tedavi Gelişimi

Önerilen Ana Tedavi:

Kaynak kontrolü
Antibiyotikler
Resüsitasyon
Destek tedavisi

Önerilen Ana Tedavi:

Kaynak kontrolü
Daha çok antibiyotik
Daha hızlı resüsitasyon
Daha iyi destek tedavisi



Sepsiste tedavi stratejileri

42

- Organ perfüzyonunun optimizasyonu
- Enfeksiyon kaynağının kontrolü
 - Cerrahi drenaj
 - Kültüre dayalı antimikrobiyal tedavi
 - RES in desteklenmesi
 - Entereal/parenteral beslenme
 - İmmünsupresiv tedavinin en az düzeyde kullanılması
- Organ yetmezliklerinin desteklenmesi
 - Renal replasman tedavisi
 - Kardiyovasküler destek
 - Mekanik ventilasyon
 - Hematolojik yetersizlikler için transfüzyon
 - Tedavide hepatotoksiste ve nefrotoksisiteden kaçınma

Septik hastaya İnfeksiyon yaklaşımı

43

- Primer enfeksiyon alanının belirlenmesi
- Primer enfeksiyon alanının tedavisi
- Hastanın tekrar tekrar değerlendirilmesi

Konak faktörleri ve olası etken

44

- | | |
|----------|---|
| Aspleni | Kapsüllü organizmalar
(<i>Pneumococcus</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> ,
<i>Capnocytophagia canimorsus</i>
Babesiosis |
| Siroz | <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> spp.,
diğer Gram-negative basil, kapsüllü
organizmalar |
| Alkolizm | <i>Klebsiella</i> spp., pnemococcus |

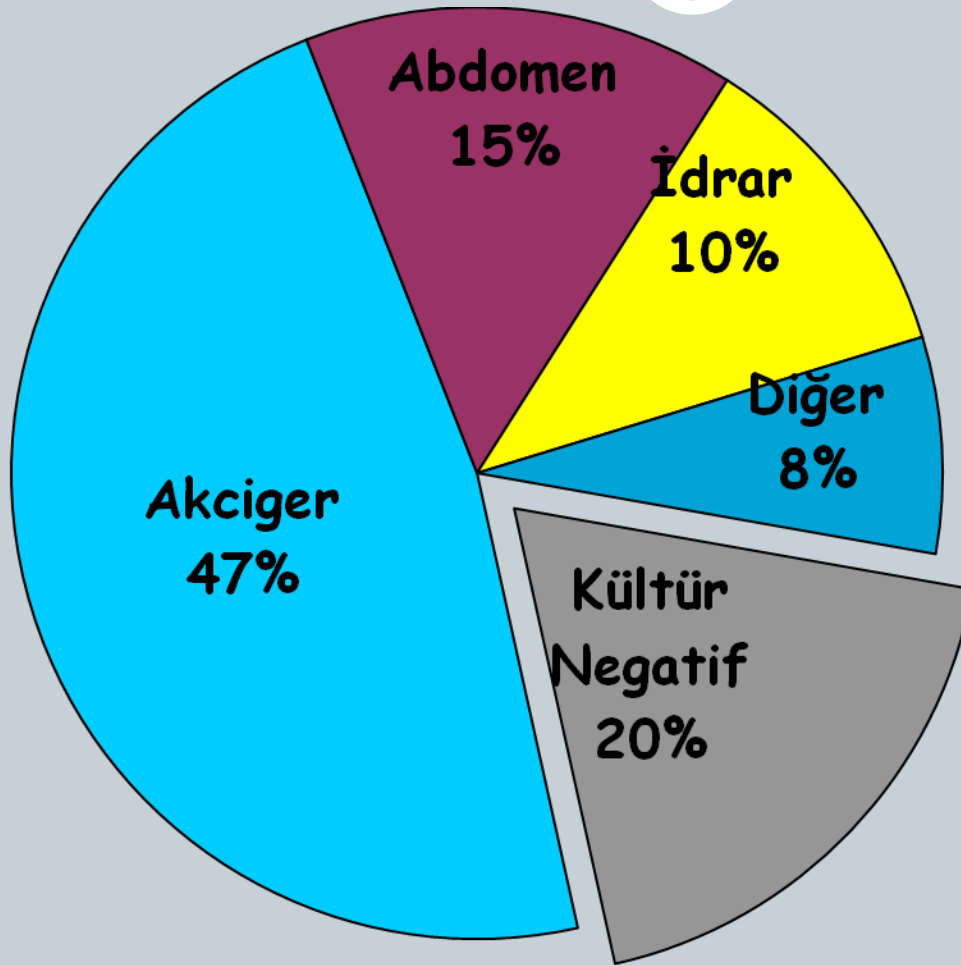
Konak faktörleri ve olası etken- 2

45

Diabet	<i>Mucormycosis</i> ve <i>Pseudomonas</i> ssp. bağlı malignant external otitis, <i>Escherichia coli</i>
Steroid	Tuberculosis, mantar, <i>herpes</i> virus
Nötropeni	Enterik GNB, <i>Pseudomonas</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> ve <i>Mucor</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>
T-hücre anormallikleri	<i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycobacteria</i> spp., herpes virus grubu (herpes simplex virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus)

Enfeksiyon bölgesi

46



Mortaliteyi arttıran faktörler

47

- Solunum > abdominal > üriner
- Nozokomiyal enfeksiyon
- Hipotansiyon, anüri
- Enterokok veya mantar izolasyonu
- Gram-negatif bakteriyemi, polimikrobiyal
- Vücut sıcaklığının 38°C nin altında olması
- 40 yaş üstü
- Siroz, malignite gibi altta yatan nedenler

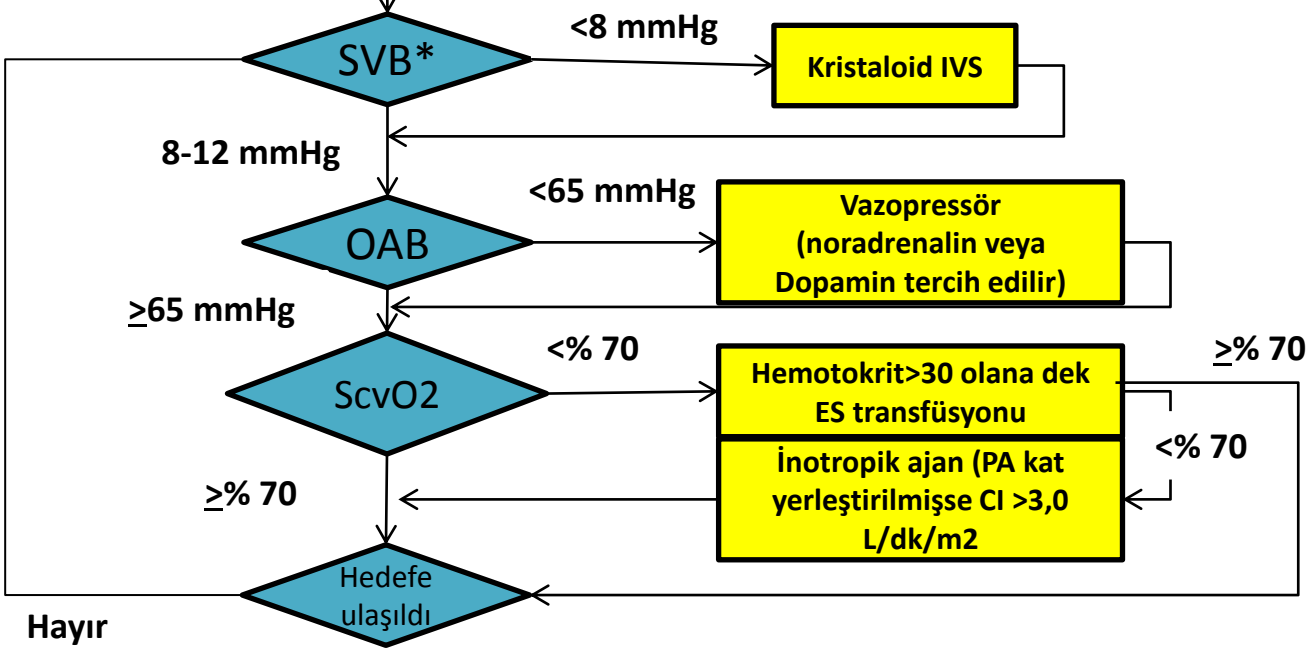
SKB<90 mmHg veya OAB<65 mmHg
20-30 ml/kg kristaloid IVS sonrası
Ya da
KB korunmasına karşın Laktat>4 mmol/L
ise

Destek oksijen ± endotrakeal
entübasyon ve mekanik
ventilasyon
(gerekirse)

Santral venöz kateter takılıp IVS
resüsitasyonu sürdürülür (250-
1000 mL Bolus)

Yoğun Bakım konsültasyonu

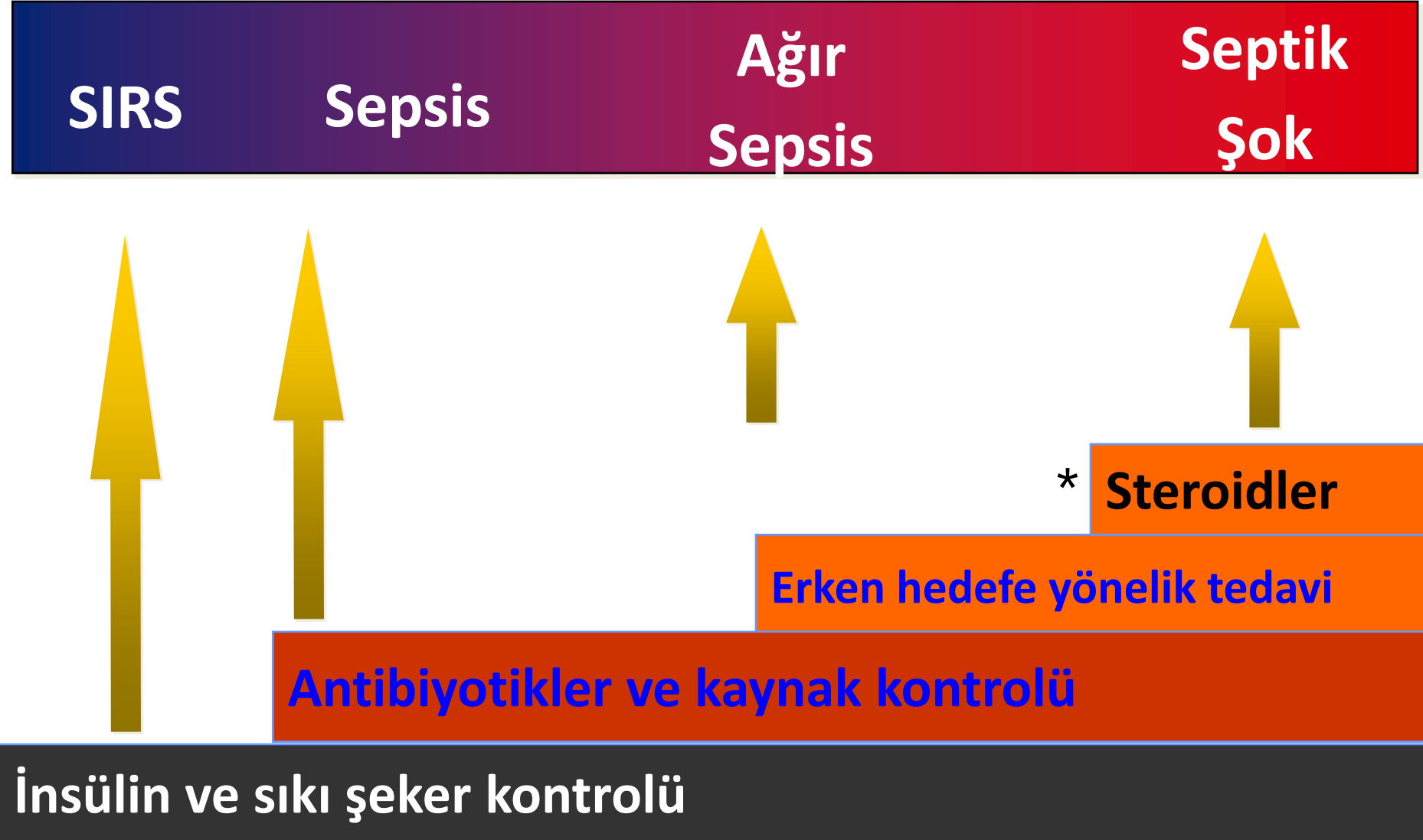
Bu protokol BİR saat
içinde başlamalıdır
(veya ağır sepsis tanısını
takiben) ve resüsitasyon
en az ALTI saat
sürdürülmelidir.
* PA kat yerleştirilmişse
PCWP hedefi 12-15
mmHg (SVB yerine) ve
SvO2 hedefi >%70
(ScvO2 yerine) olmalıdır.



Resüsitasyon
tamamlandı. Aralıklarla
yeniden değerlendir



Sepsis süreci boyunca tedavi



Sepsis 2012 Kılavuzu

Crit Care Med 2013; 41:580–637

Sepsiste Sağkalım Kampanyası Hedefleri

3 SAATTE TAMAMLA:

- 1) Laktat düzeyini ölç
- 2) Antibiyotik başlamadan kan kültürü al
- 3) Geniş spektrumlu antibiyotik başla
- 4) Hipotansiyon varsa ya da laktat ≥ 4 mmol/L ise 30 mL/kg kristaloid başla

Sepsiste Sağkalım Kampanyası Hedefleri

6 SAATTE TAMAMLA:

- 5) (Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon durumunda) Ortalama arter basıncını (OAB) ≥ 65 mm Hg tutmak için vazopresör uygulayın.
- 6) Hacim resüsitasyonuna (septik şok) rağmen düzelmeyen arteriyel hipotansiyon durumunda ya da ilk laktat ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL) ise:
 - Santral venöz basıncı (CVP) ölçün*
 - Santral venöz oksijen satürasyonunu (ScvO₂) ölçün*
- 7) Başlangıç laktat değeri yüksekse laktat düzeyi ölçümünü yineleyin*

*Kılavuzdaki kantitatif resüsitasyon hedefleri CVP $\geq$ 8 mm Hg; ScvOs $\geq$ 70% ve laktatın normalleşmesi.

Antimikrobiyal tedavi

53

1. Ağır sepsis(1D) veya septik şoku(1B) teşhis eder etmez, mümkün olduğu kadar erken, genellikle ilk bir saat içinde, IV antibiyotik başla.
2. Ajan seçimi
 1. Geniş spektrum: Bakteriyel/fungal patojenlere karşı etkili ve tespit edilen odağa iyi penetre olan, bir veya iki ajan (1B).
 2. Antibiyoterapi rejimi etkinlik,direnç gelişimi, toksisite ve maliyet yönünden günlük takip edilmeli. (1C).
3. Başlangıçta septik görünen fakat enfeksiyon kanıtı olmayan hastalarda empirik tedavinin kesilmesi için PCT ve benzer markerlar bakılmalı (2C)

Antimikrobiyal tedavi

54

4. Tedavi kombinasyonları

1. *Pseudomonas* enfeksiyonlarında kombine tedaviyi düşün (2B).
2. Nötropenik hastalarda kombine ampirik tedaviyi düşün (2B)
3. Empirik kombine tedavi süresi <3-5 gün olmalı, duyarlılığa göre uygun tekli antibiyotik başlanmalı (2B)

5. Tedavi süresi 7-10 gün. Uzun süreli tedavi; (2C)

1. Yavaş klinik yanıt
2. Drene edilemeyen fokal enfeksiyon
3. *S.aureus* bakteriyemisi
4. Bazı fungal ve viral enfeksiyonlar veya immun yetmezlik

6. Viral orijin düşünülüyorsa en hızlı şekilde antiviral tedavi başlanmalı (2C)

7. Noninfeksiyöz orijinli ağır inflamatuvar süreç→ antimikrobiyal kullanılmamalı (UG)

Kaynak Kontrol

55

1. İnfeksiyonun spesifik anatomik yeri mümkün olduğu kadar çabuk saptanmalı ve ilk 12 saat içinde gösterilmelidir (1C)
2. Başarılı başlangıç resusitasyonunu takiben hızla kaynak kontrol işlemleri uygulanmalı.
(İstisna:İnfeksiyon kaynağı infekte peripankreatik nekroz →demarkasyon hattı oluşana kadar belirleyici müdahale geciktirilmeli) (2B)
3. Kaynak kontrol için en az fizyolojik hasar amaçlanmalı (absenin cerrahi drenajı yerine perkütan drenajı gibi) (UG)
4. Eğer kaynak olarak intravasküler araç düşünülüyorsa; yenisi takılır takılmaz çekilmeli. (UG)

Sepsisin İndüklediği Doku Hipoperfüzyonunda Resüsitasyon

Önerilen OAB ≥ 65 mm Hg





SIVI TEDAVİSİ

Sıvı Tedavisi

Ağır sepsisin başlangıç sıvı resüsitasyonunda kristaloidler önerilir (1B).

Çok büyük miktarlarda kristaloid gerektiren Ağır sepsis ve Septik şoklu hastaların sıvı resüsitasyonunda albümin kullanılması önerilir (2C).

Sıvı Tedavisine Başlama

Sepsisin indüklediği doku hipoperfüzyonu (hipotansiyon ve laktat yüksekliği) varlığında sıvı tedavisine başlanır.

En az 30ml/kg kristalloid
(buna eşdeğer albümin verilebilir). (1B)

Vazopressörler

Sepsisin İndüklediği Doku Hipoperfüzyonu (Önerilen Kantitatif Resüsitasyon)

➤ Sıvı yüklemesinden sonra hipotansiyon düzelmez

ya da

➤ Laktat ≥ 4 mg/dL ise

vazopressör gerekir.

Vazopressörler

1. **Noradrenalin** ilk seçilecek vazopressördür (1 B).
2. Kan basıncını yükseltmek için (noradrenalinin yerine veya ek olarak) ek bir ajan gerektiği zaman **adrenalin** önerilmektedir (2B).
3. OAB'ni yükselterek hedefe ulaşmak veya noradrenalinin dozunu azaltmak için noradrenaline 0,03 ünite/dk dozda **Vazopressin** eklenebilir (UG).

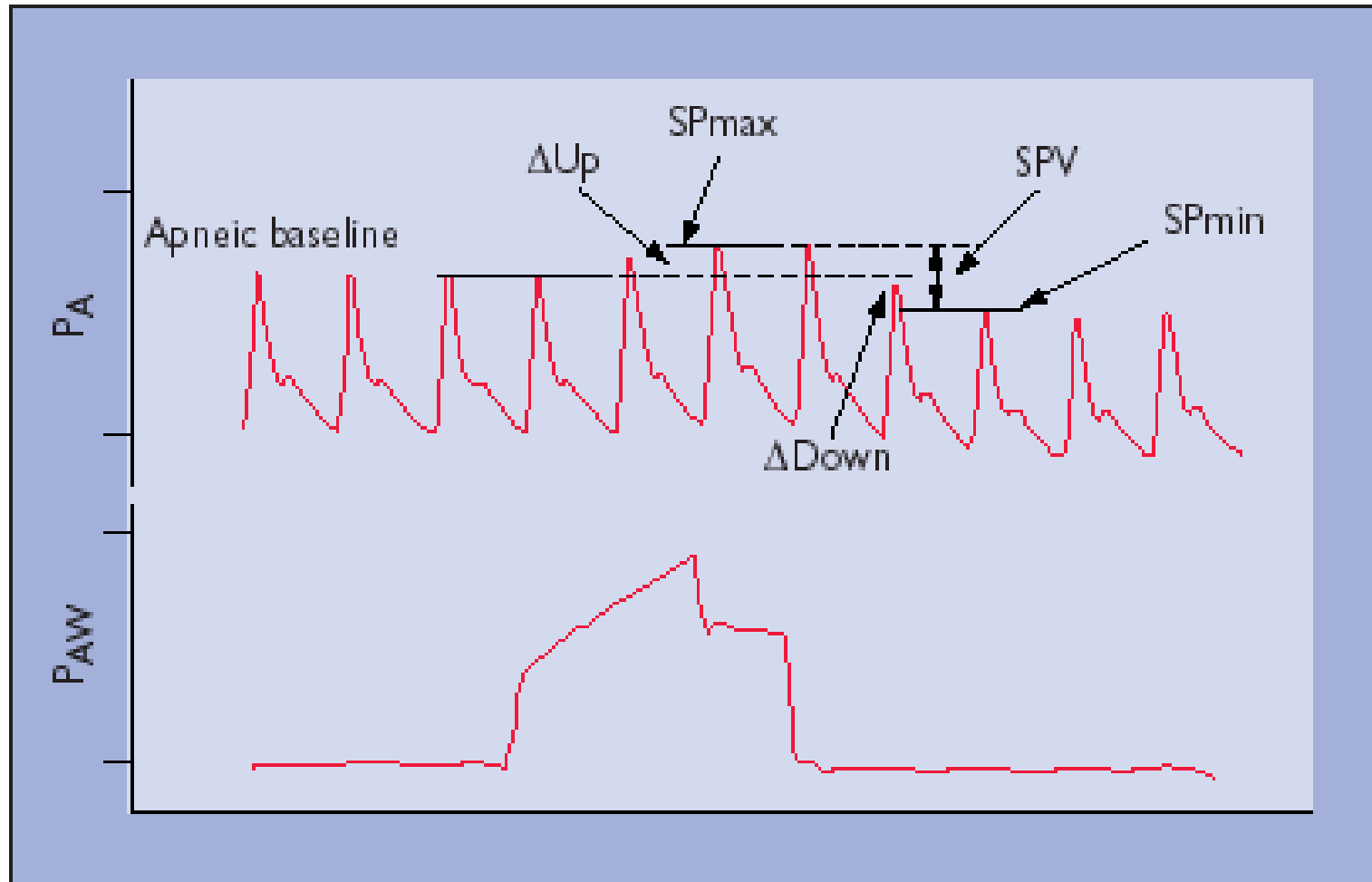
Sepsisin İndüklediği Doku Hipoperfüzyonunda Başlangıç Resüsitasyon

Öneri

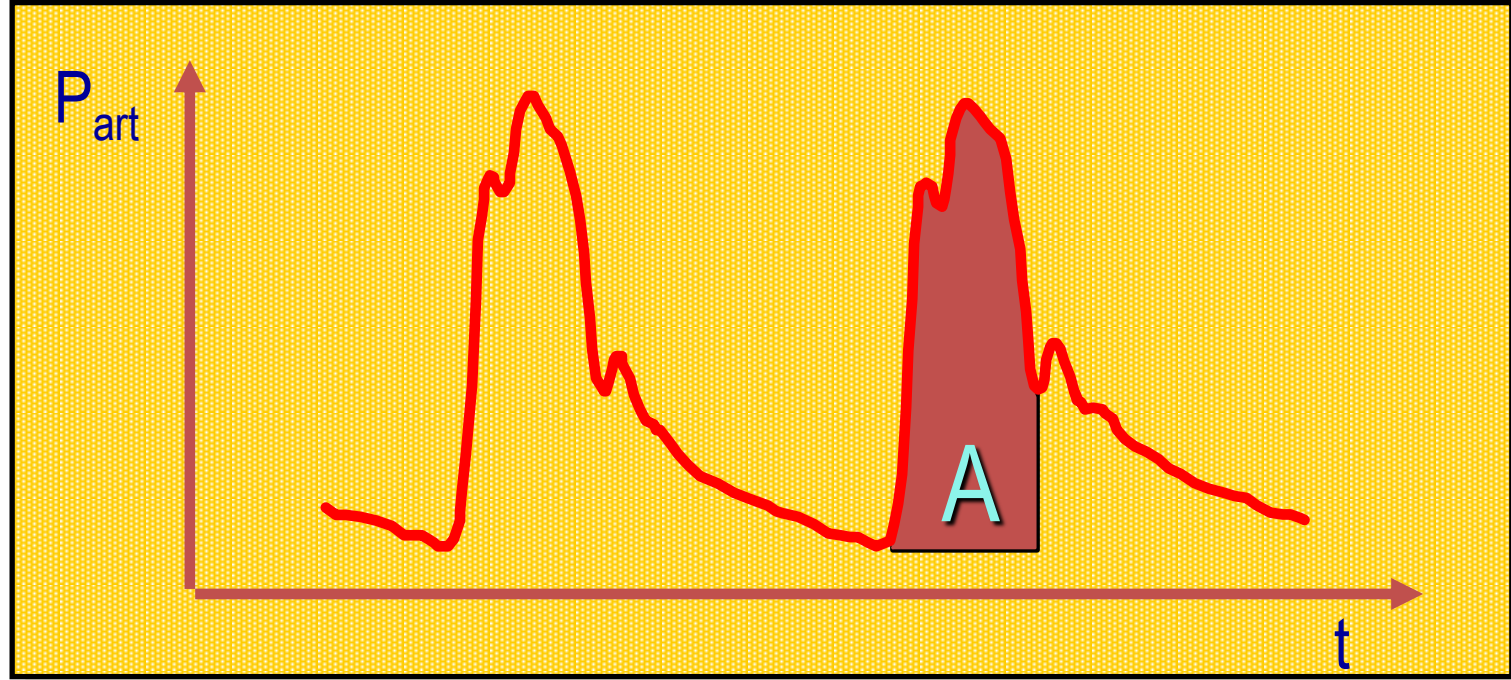
- Santral venöz katater yerleştirin
- Santral venöz Basınç: 8–12 mm Hg
 - Değişmiş ventriküler kompliyans veya artmış intratorasik basınç ile daha yüksek

(1C)

Arteriyel Sistolik Basınç Varyasyonları



Atım Hacmi Etkileri



Arteriyel dalga formunun altında alan atım hacmine orantılıdır.

Kardiyak Output = Atım Hacmi x kalp hızı

Uzun, dar ve sivri dalga ➡ Hipovolemi

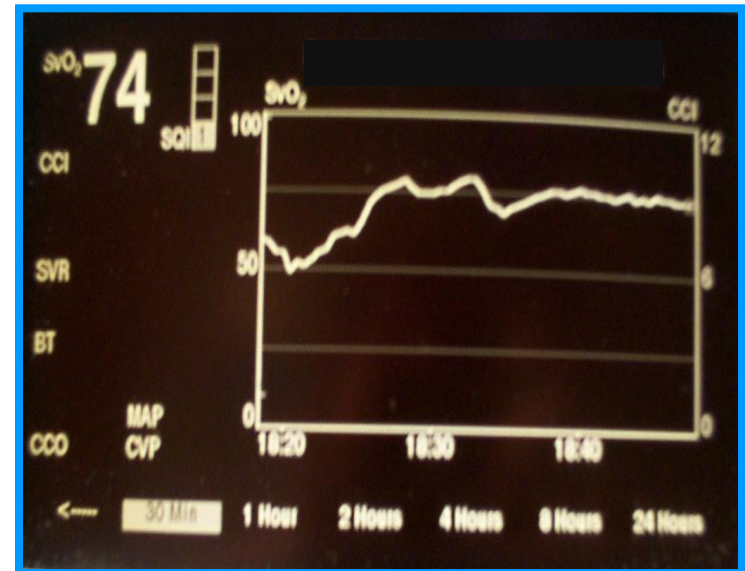
Geniş ve tombul dalga ➡ Düşük vasküler hacim

Sepsisin İndüklediği Doku Hipoperfüzyonunda Başlangıç Resüsitasyon

Öneri

- Santral venöz katater yerleştirin
- ScvO₂ satürasyon (SVK) $\geq 70\%$

(1C)



Laktat Klerensi

Doku hipoperfüzyonunun bir göstergesi olarak laktat düzeyleri yüksek olan hastalarda laktatı mümkün olduğunca hızla normalleştirmek için hedefe yönelik resüsitasyon önerilir (2C).

Potansiyel tedavi stratejileri

Mikrobiyal medyatörler LPS, LTA, LPG

CD14

TLR

Sinyal İletimi

Konak cevabı

Anti-LPS, BPI, PMX-B,
lipoproteinler, LPS bağlayan kolumn
(hemofiltrasyon)

Anti-CD14, E5564

Steroid, TK, MAPK inhibitörleri

Nötrofil

NO

Sitokin

Koagulasyon/
fibrinoliz

Kinin

Kompleman

Fosfolipidler

Elastaz
inhibitörleri,
Antiadhezinler,
Antioksidanlar

NOS
inhibitörleri

Anti-HMG-1, Anti-
MIF
IL-1ra, Anti-TNF,
TNF r,

AT III, TFPI,
rhAPC

Bradikinin
ihhibitörleri

Anti-C5a

PAFra

Apopitozis

Kaspaz
inhibitörleri

Endotel hasarı↑

Vasküler permeabilite↑

Septik şok ve MODS

İşbirliğindeki rol paylaşımı

