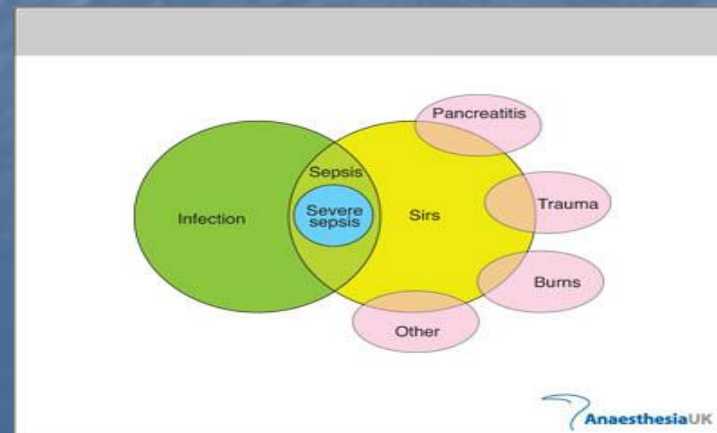


SEPSIS

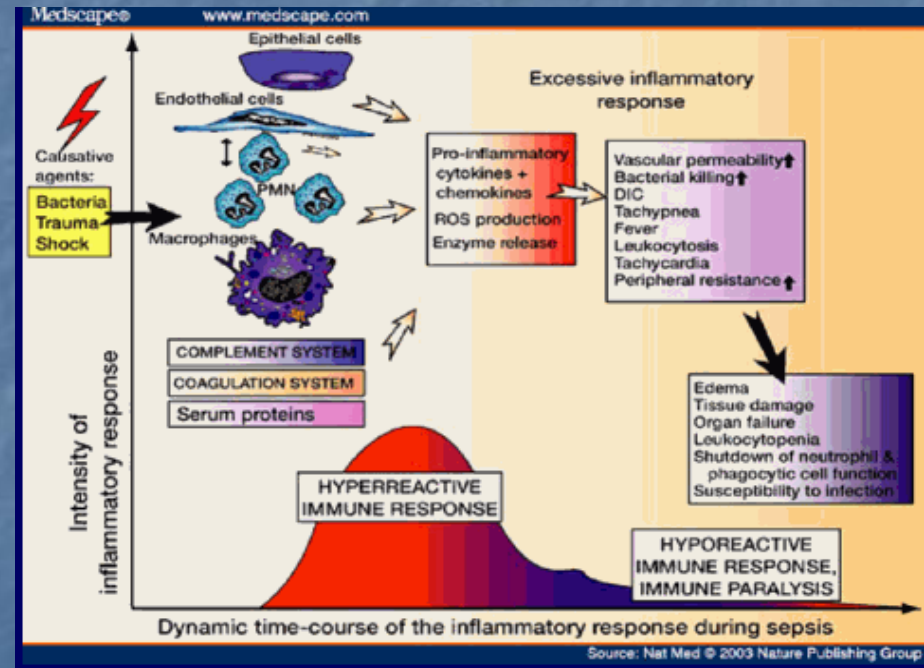
Prof.Dr.Halis Akalın



Sepsis

Enfeksiyona karşı
zararlı veya hasar verici
konak yanıtı ile
sonuçlanan durumu
tanımlayan bir klinik
sendromdur

Cohen J, Nature 2002



Sepsis-1

- **Enfeksiyon:** Konak dokularında mikroorganizmaların varlığına veya normalda steril konak dokularının bu mikroorganizmalar tarafından invazyonuna verilen enflamatuvar yanıttır (Enfeksiyon: Mikroorganizmanın neden olduğu patolojik süreç)
- **Bakteriyemi:** Kültür pozitifliği ile kanda bakterinin gösterilmesidir

SİRS

- **Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu(SİRS):** Yanık, pankreatit, travma, enfeksiyon vb. gibi durumlarda vücudun oluşturduğu sistemik immün yanıtlar dizisi
- **SIRS tanısı için aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının hastada bulunması gerekir:**
 - 1.Vücut ısısının 38°C 'den daha yüksek veya 36°C 'den daha düşük olması
 - 2.Kalp hızının 90/dakika'dan daha hızlı olması
 - 3.Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya paCO_2 'nin 32 mmHg'den daha düşük düzeyde olması
 - 4.Beyaz küre sayısının $12000/\text{mm}^3$ 'den fazla veya $4000/\text{mm}^3$ 'den az sayıda olması, ya da genç hücre oranının %10'dan fazla bulunması

SİRS Etiyolojisi

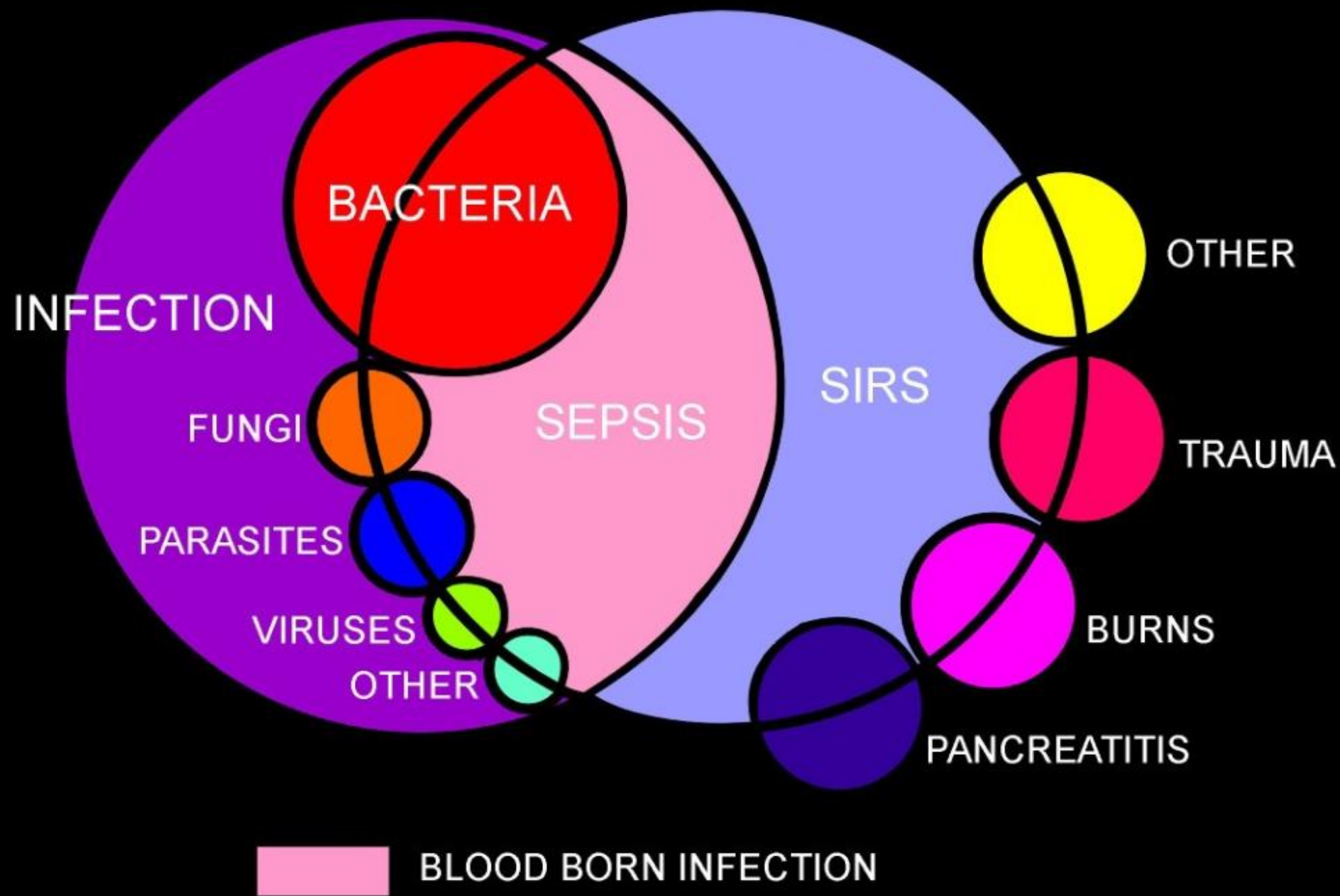
- Akut mezenter iskemisi
- Adrenal yetmezliği
- Otoimmün bozukluklar
- Yanıklar
- Kimyasal aspirasyon
- Siroz
- Kutanöz vaskülitler
- Dehidrasyon
- İlaç reaksiyonları
- Eritema multiforme
- Hemorajik şok
- Miyokard enfarktüsü
- Pankreatit
- Konvülsiyon
- İlaç bağımlılığı
- Cerrahi işlemler
- Toksik epidermal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

Sepsis-1

- **Sepsis:** SIRS ile birlikte enfeksiyonun klinik bulgusunun olması, yani enfeksiyona karşı oluşmuş SIRS'dir
- **Ağır sepsis:** Sepsis ile birlikte organ bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon bulgularının bulunmasıdır. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişiklikler bulunabilir fakat bu bulgularla sınırlı değildir

Sepsis

- **Sepsise bağlı hipotansiyon:** Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi veya diğer nedenler olmaksızın bilinen sistolik kan basıncının 40 mmHg'den daha fazla aşağı düşmesi
- **Septik sok:** Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen(en azından 500 ml %0.9 NaCl), hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin(laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler) devam etmesi durumudur. Perfüzyon bozukluğu belirlendiği zaman , inotropik veya vazopressör ilaç alanlarda hipotansiyon olmayabilir
- 20-40 ml/kg kristalloid tedavisine yanıtızsızlık



Ağır Sepsis

- Bu kriterler ağır enfeksiyonun tanısı açısından özgül değildir
- Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte bir veya daha fazla sepsisle ilişkili organ disfonksiyonu
 - Akut akciğer hasarı
 - Böbrek yetmezliği
 - Koagülasyon anormallikleri
 - Trombositopeni
 - Mental durum değişikliği
 - Karaciğer veya kalp yetmezliği
 - Laktik asidoz
 - Hipotansiyon

Sepsis-2

Enfeksiyonla birlikte aşağıdakilerden bazılarını içerir

□ Genel belirti ve bulgular

- Ateş
- Hipotermi
- Taşikardi
- Taşipne
- Mental durum değişikliği
- Belirgin ödem veya pozitif sıvı balansı(>20 ml/kg/24 saat)
- DM yokluğunda hiperglisemi

Sepsis İçin Tanı Kriterleri

- Enflamatuvar bulgular
 - Lökositoz veya lökopeni
 - Sola kayma
 - CRP > 2 SD
 - PCT > 2 SD
- Hemodinamik belirti ve bulgular
 - Hipotansiyon(SBP < 90 mm Hg, MAP < 70 mm Hg, SBP düşmesi > 40 mm Hg)
 - SvO₂ > %70
 - Kardiyak indeks > 3.5 L/min/mm²

Sepsis İçin Tanı Kriterleri

- Organ fonksiyon bozukluğu belirti ve bulguları
 - Arteriyel hipoksi($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
 - Akut oligüri($< 0.5 \text{ ml/kg/saat}$)
 - Kreatinin artışı($>0.5 \text{ mg/dl}$)
 - Koagülasyon anormallikleri($\text{INR}>1.5$ veya $\text{aPTT} >60$ saniye)
 - İleus
 - Trombositopeni($<100000/\text{mm}^3$)
 - Hiperbilirubinemi($\text{TB} > 4 \text{ mg/dl}$)
- Doku perfüzyon bozukluğu belirti ve bulguları
 - Laktat artışı($> 2 \text{ mmol/L}$)
 - Kapiller geri dolumda azalma

Sepsis-3

- Sepsis: Enfeksiyona karşı disregüle konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu
- Organ Disfonksiyonu: Toplam SOFA skorunda ≥ 2 akut değişim

Singer M et al. JAMA 2016

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

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

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

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

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

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

Sepsis

- qSOFA skoru
 - Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$
 - Mental durum değişikliği
 - KB $\leq 100 \text{ mm Hg}$
- Septik Şok: Sepsis tanısı alan bir hastada OAB $\geq 65 \text{ mm Hg}$ olarak sürdürmek için vazopressör gereksinimi olması ve serum laktat $> 2\text{mmol/L}$ (18 mg/dl)

Epidemiyoloji-İspanya-2003

- 3 üniversite hastanesi
- 4 aylık dönemde hastaneye yatırılan hastalara dayanan, >18 yaş
- Uzlaşi Konferansı Kriterleri
- 15.852 hasta-702 sepsis(%4.4)
- %83'ü toplum kökenli
- Bölge nüfusuna göre 367/100.000

Epidemiyoloji-Etiyoloji-İspanya-2003

- Enfeksiyon odakları
 - Akciğerler %56
 - Üriner-Jinekolojik %20
 - GİS %13.5
- Etiyoloji
 - Gram negatif %57
 - Gram pozitif %41
- YBÜ'ne yatış %12
- Mortalite %12.8

Etiyoloji

- Bakteriler en sık karşılaşılan etkenlerdir
- Toplum kökenli
 - E. coli*
 - S. aureus*
 - S. pneumoniae*

SİRS Fizyopatolojisi

- Hasar (enfeksiyon, travma, kimyasal) - lokal sitokin salınımı - enflamasyon
- Küçük miktarda lokal sitokin salınımı ve sonrasında endojen antagonistlerle dengelenmesi(homeostaz)
- Homeostaz olmazsa SİRS gelişir

INFECTION/MICROBIAL TRIGGER

PRO INFLAMMATORY

Promotes-Inflammation
Coagulation
Inhibits-Anti-coagulants,
Fibrinolysis.

IL-1; TNF IL-6; IL-8

MONOCYTE DERIVED
CYTOKINES

ANTI-INFLAMMATORY

Inhibits- Inflammation
Coagulation

Immunosuppression
Anti-Inflammatories:
IL-1ra; IL-4; IL-10

SIRS

Systemic Inflammatory
Response Syndrome

CARS

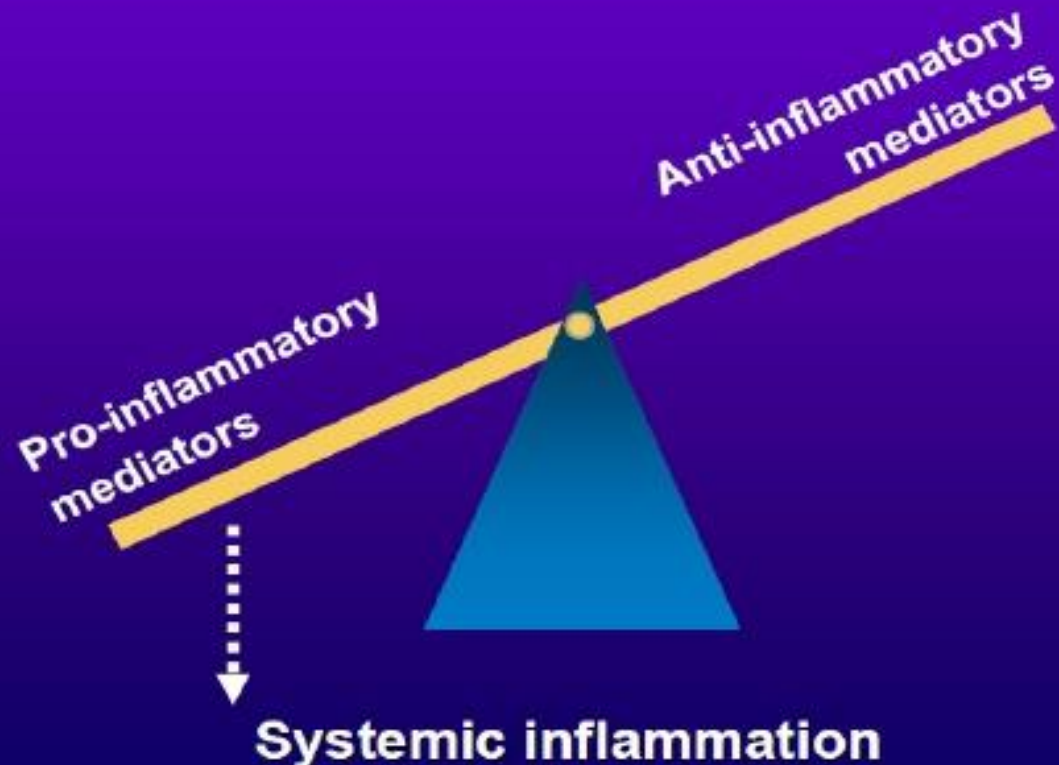
Compensatory Anti- Inflammatory
Response Syndrome

S

SIRS

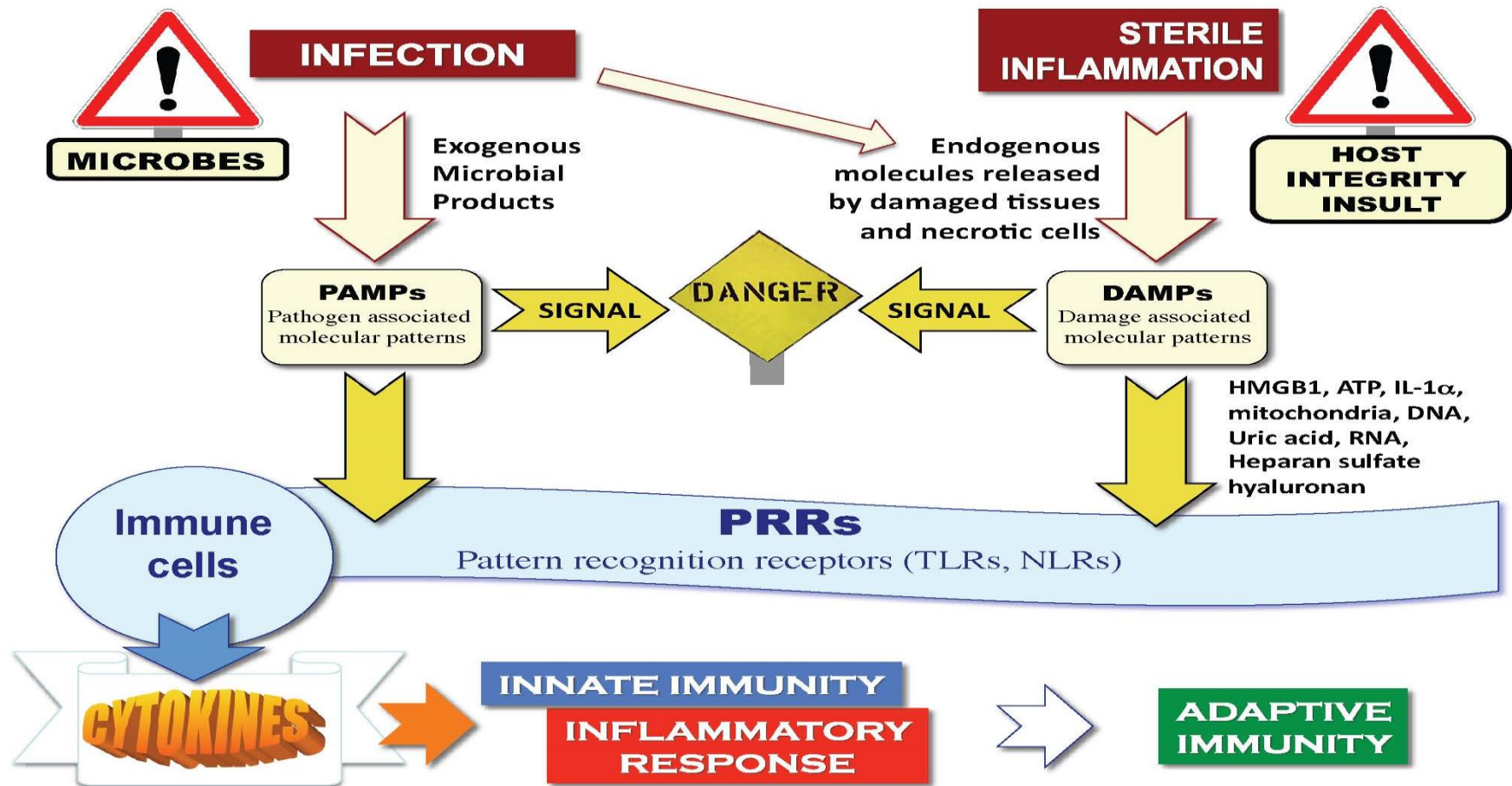
Infection

Balance of pro- and anti-inflammatory mediators



Sepsis

- 1.İntraselüler ya da ekstraselüler bakteriyel aktivatörlerin salınımı
- 2.Makrofajların aktivasyonu
- 3.Sitokinlerin salınımı(TNF-alfa, IL-1Beta)
- 4.Stres hormonları, diğer sitokinlerin salınımı(IL-2, IL-6,IL-8, IL-10) , diğer enflamatuvar mediyatörlerin salınımı(NO, lipooksijenaz ve siklooksijenaz metabolitleri, PAF, IFN-gama, nötrofil ve endotel hücrelerinde adhezyon molekülleri
- 5.Organ değişiklikleri



Intrinsic and extrinsic danger signals and outcomes*

Condition:	Infectious inflammation	"Sterile" inflammation	* Abbreviations: PAMPs: Pathogen associated molecular patterns DAMPs: Danger associated molecular patterns PRRs: Pattern recognition receptors TLRs: Toll-like receptors NOD-like receptors: Nucleotide oligomerization domain (NOD) receptors (NLRs) NLRPs: NOD-like receptor proteins
Signals:	PAMPs	DAMPs (including alarmins)	
Sources:	Extrinsic	Endogenous	
Targets:	TLRs	NOD receptors (NLRPs)	
Location:	Cell surface	Cytosol	
Examples of ligands or factors:	LPS Lipoteichoic acid CpG-DNA Flagellin Poly I:C	Heat shock proteins Uric acid crystals Hyaluronin Heparin sulfate Defensins Cathepsin G HMGB1	
Responses:	Proinflammatory mediator production Complement activation		

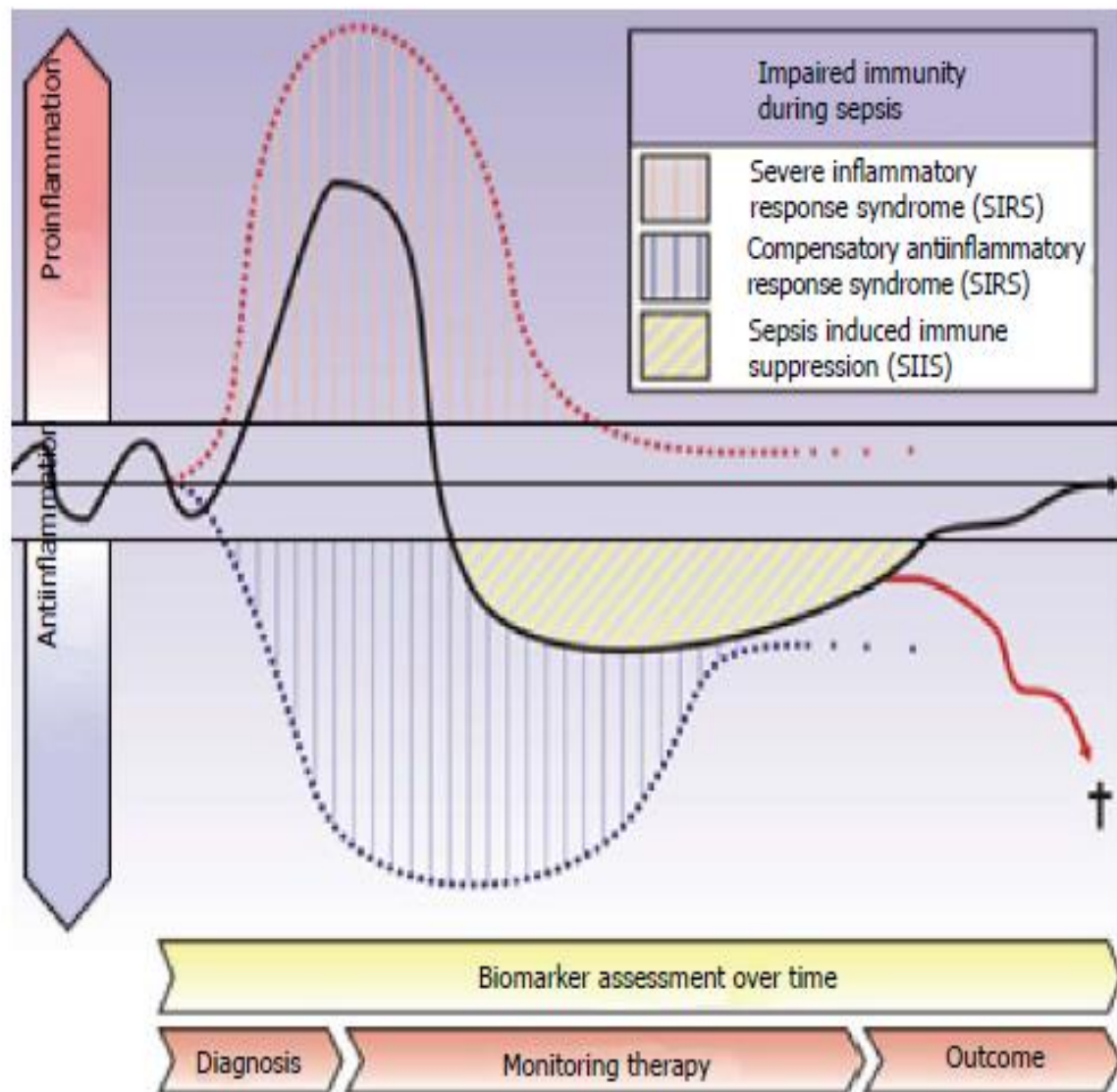


Figure 2 Simplified scheme of the impaired immunity during sepsis and the potential use of biomarkers: Initially, the body reacts to infectious stimuli with a proinflammatory immune response. Simultaneously, compensatory mechanisms are initiated to counteract the inflammatory process. The resulting net immune suppression is characterised by an increased risk of opportunistic infections. Beside C-reactive protein and procalcitonin, further biomarkers may be used in diagnosis, therapy-guidance and outcome prediction of sepsis.

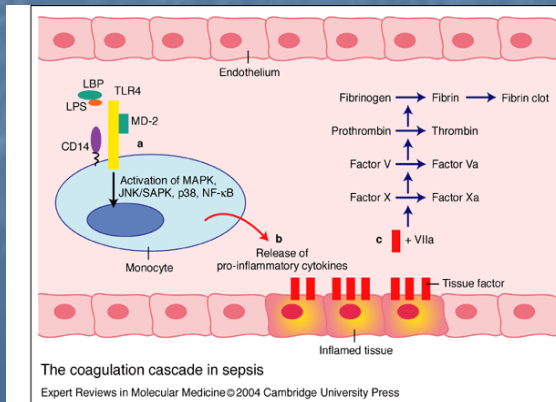
Oyuncular
Monositler
Endotel
Nötrofiller

Oyun
İnflamasyon
Koagülasyon

Endotel Hücreleri

- ❑ Mikrosirkülasyonun düzenlenmesi
- ❑ Koagülasyon kontrolu
- ❑ İmmün fonksiyonlar

İnce C, Critical Care 2005



Mikrosirkülasyon

- ❑ Arteriyol-kapiller-venül
- ❑ Endotel hücreleri-düz kas hücreleri-eritrositler-lökositler-plazma
- ❑ Mikrosirkülasyonun yapısı ve fonksiyonu farklı organ sistemlerinde heterojendir

Mikrosirkülasyon

- ❑ Mikrosirkülasyon çapı $<300\ \mu\text{m}$ olan damarların bulunduğu sistem
- ❑ 10 milyar kapiller($5\text{-}9\ \mu\text{m}$ çapında) hücrelere oksijen , besin taşıma ve atıkların çıkarılmasından sorumlu(alanı $>0.5\ \text{km}^2$)
- ❑ Mikrosirkülasyonda O_2 dağılımının heterojen olması hipoksiye karşı hasarlanabilir duruma getiriyor
- ❑ Normal koşullarda dokuların ihtiyacına göre akış mevcut

Verdant C, Crit Care 2005

Sepsis ve İnflamasyon

- Doğal immün sistem tarafından tanınan bakteriyel yapılar(PAMP)
- Gram negatif bakterilerde: LPS
- Gram pozitif bakterilerde: Lipoteykoik asit, peptidoglikan, ekzotoksinler(TSST-1, Pirojenik ekzotoksin)

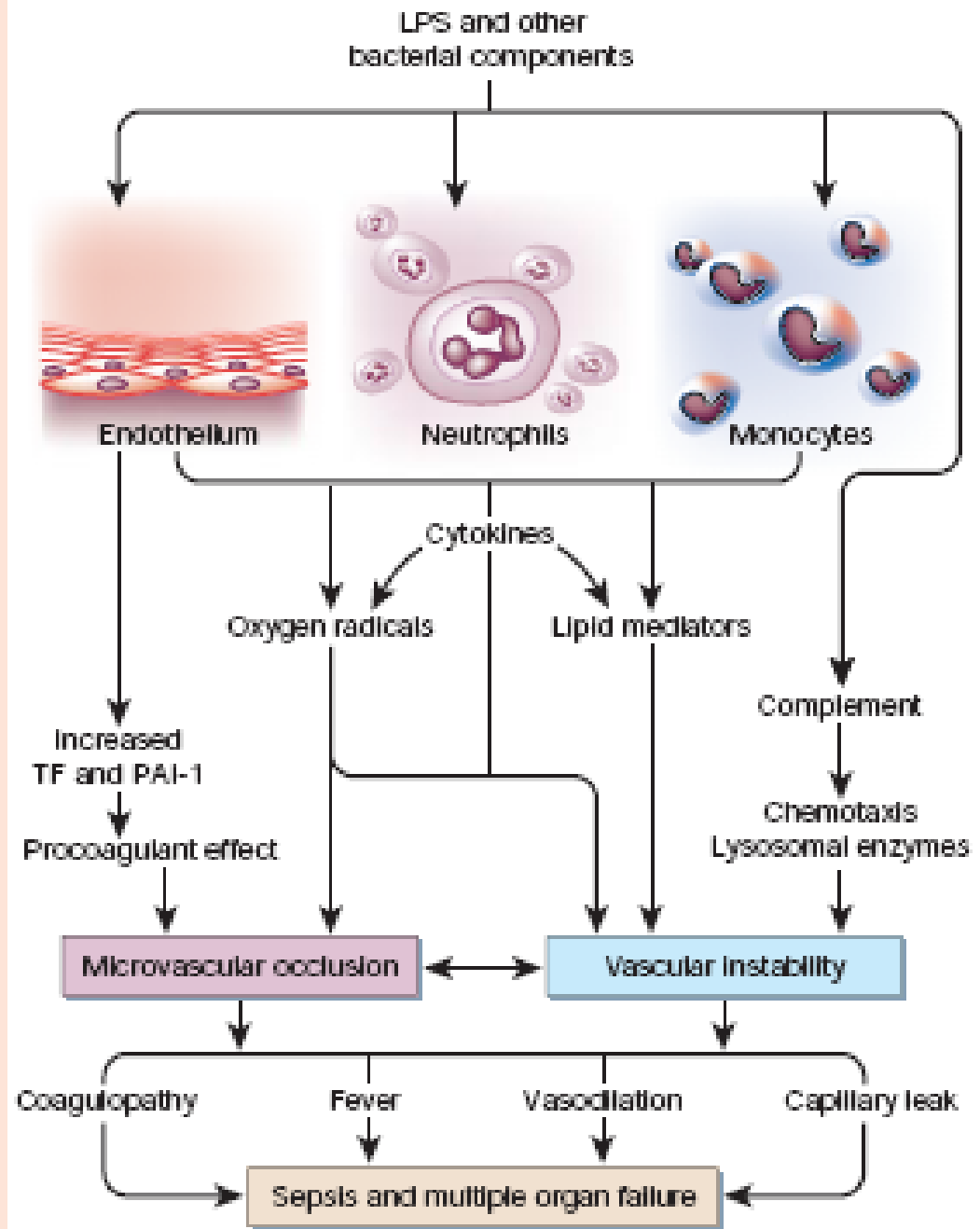
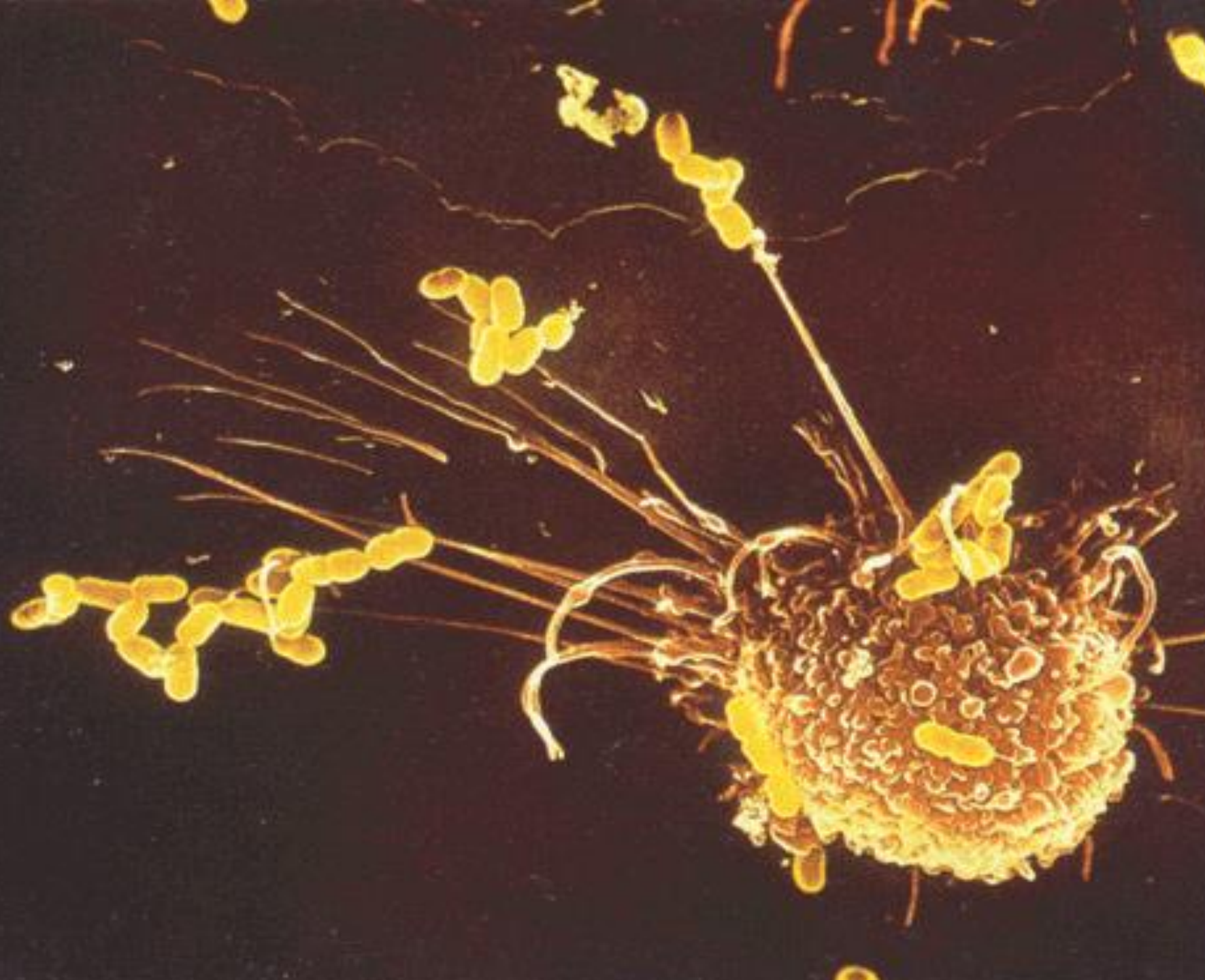
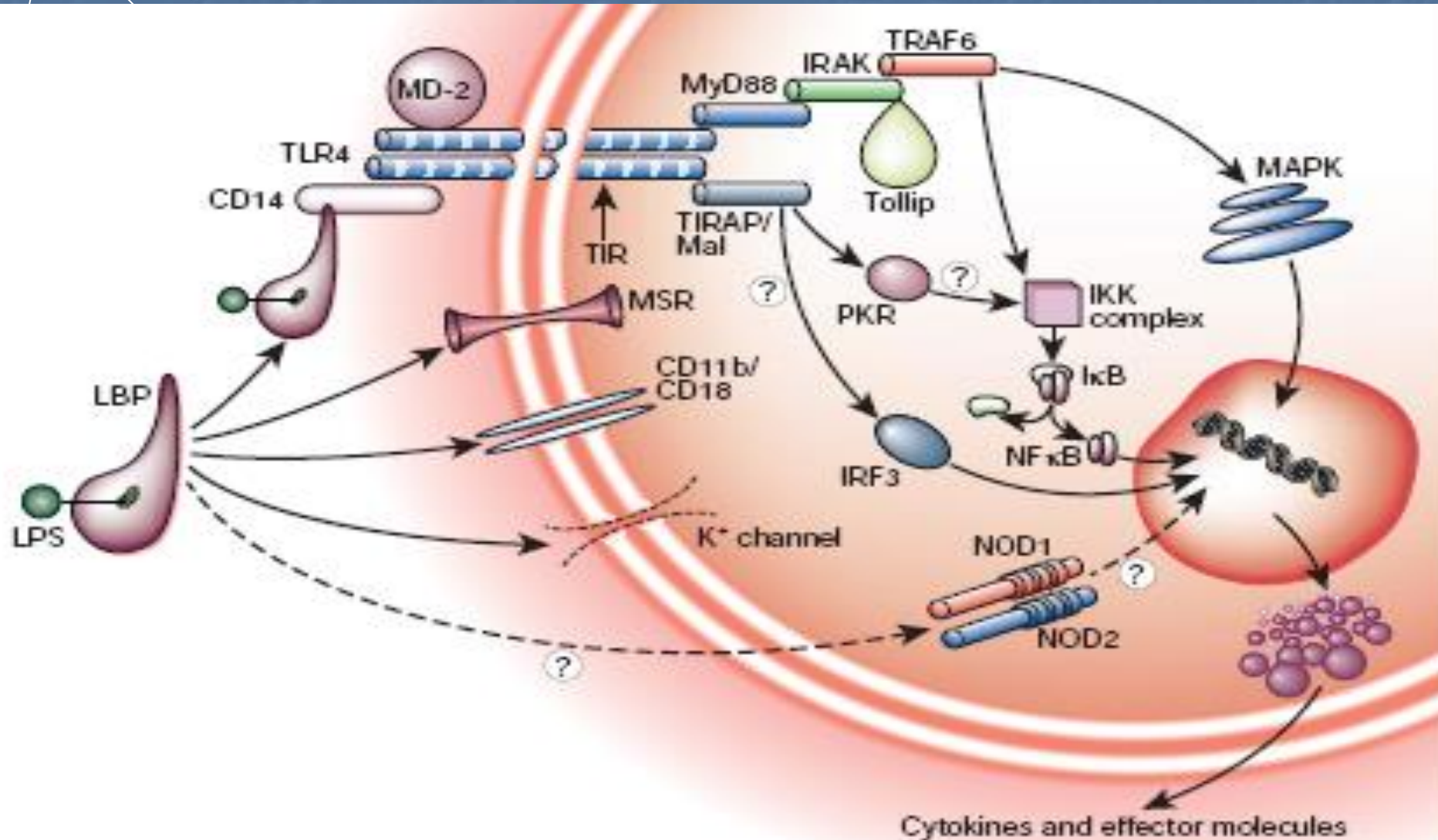
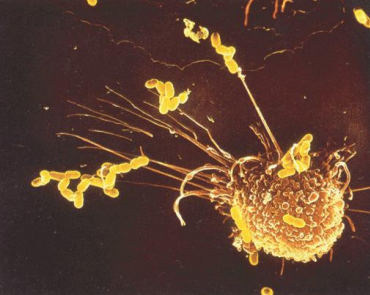


Figure 8 Pathogenetic networks in shock. Lipopolysaccharide (LPS) and other



- mCD14: membrana bağlı, sCD14 : solübl
- LPS:TLR4, Gram(+):TLR2





- Sitokinler: **IL-1, IL-6, TNF-alfa**, IL-12, IL-15, IL-18, MIF, **HMGB₁**, IL-10
- Kemokinler: IL-8, MIP-1alfa, MIP-1beta, MCP-1, MCP-3

- Lipid mediatörler: PAF, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan, **doku faktörleri**
- Oksijen radikalleri: süperoksit ve hidroksil radikaller, **nitrik oksit**

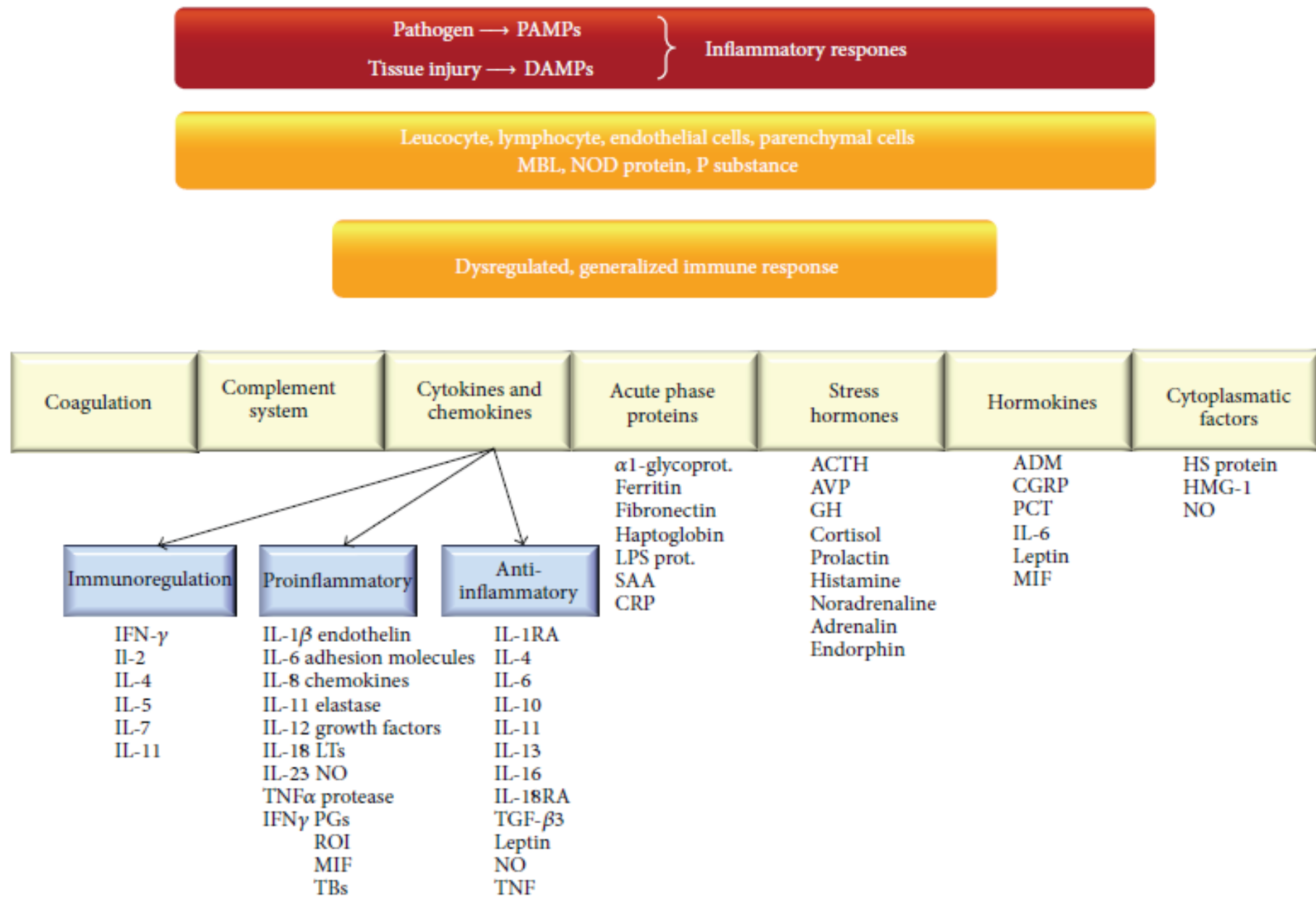


FIGURE 2: The main pillars of systemic inflammatory response. PAMPs: pathogen-associated molecular pattern, DAMPs: damage-associated molecular pattern molecules, MBL: mannose-binding lectin, NOD protein: nucleotide-binding oligomerization domain protein, and NALP: a type a NOD like receptors. For explanation, see text.

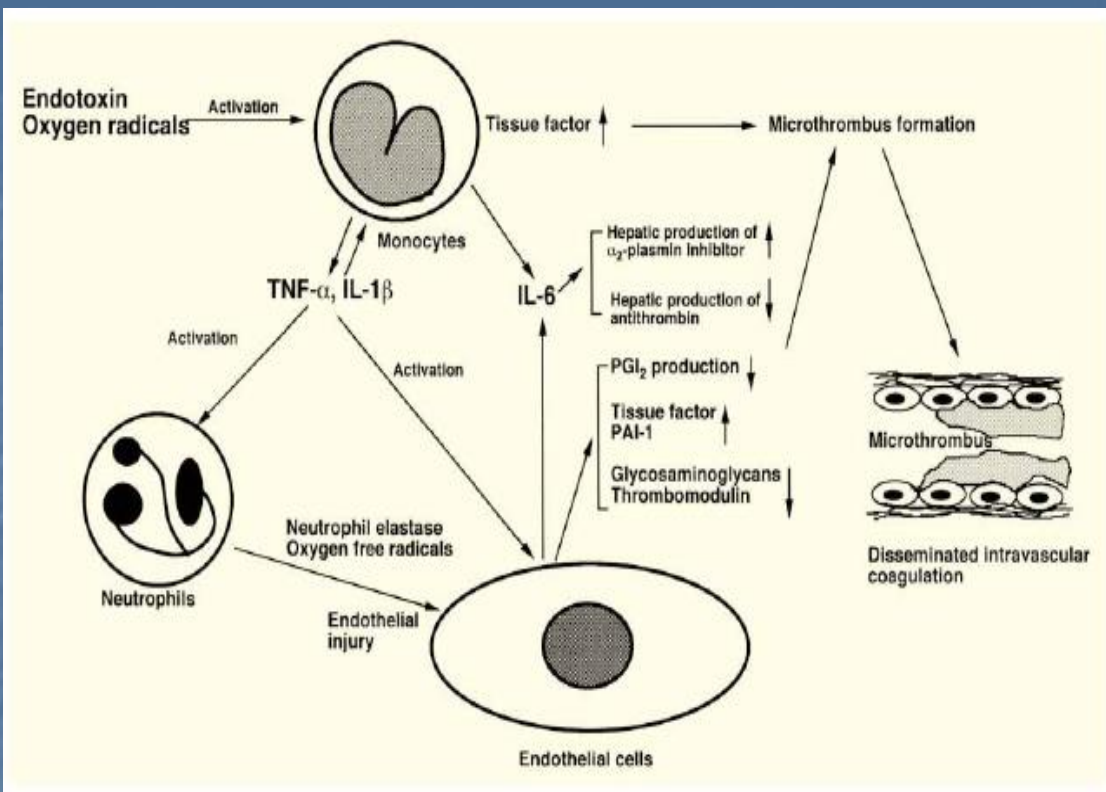
Sitokinlerin Etkileri

- Periferik vasküler etkiler
 - Arteriolar ve venüler vazodilatasyon
 - Lökosit agregasyonu
 - Endotel hücre zedelenmesi
- Myokard üzerine etkiler
- Akciğer üzerine olan etkiler
- Koagülasyon sistemine olan etkiler

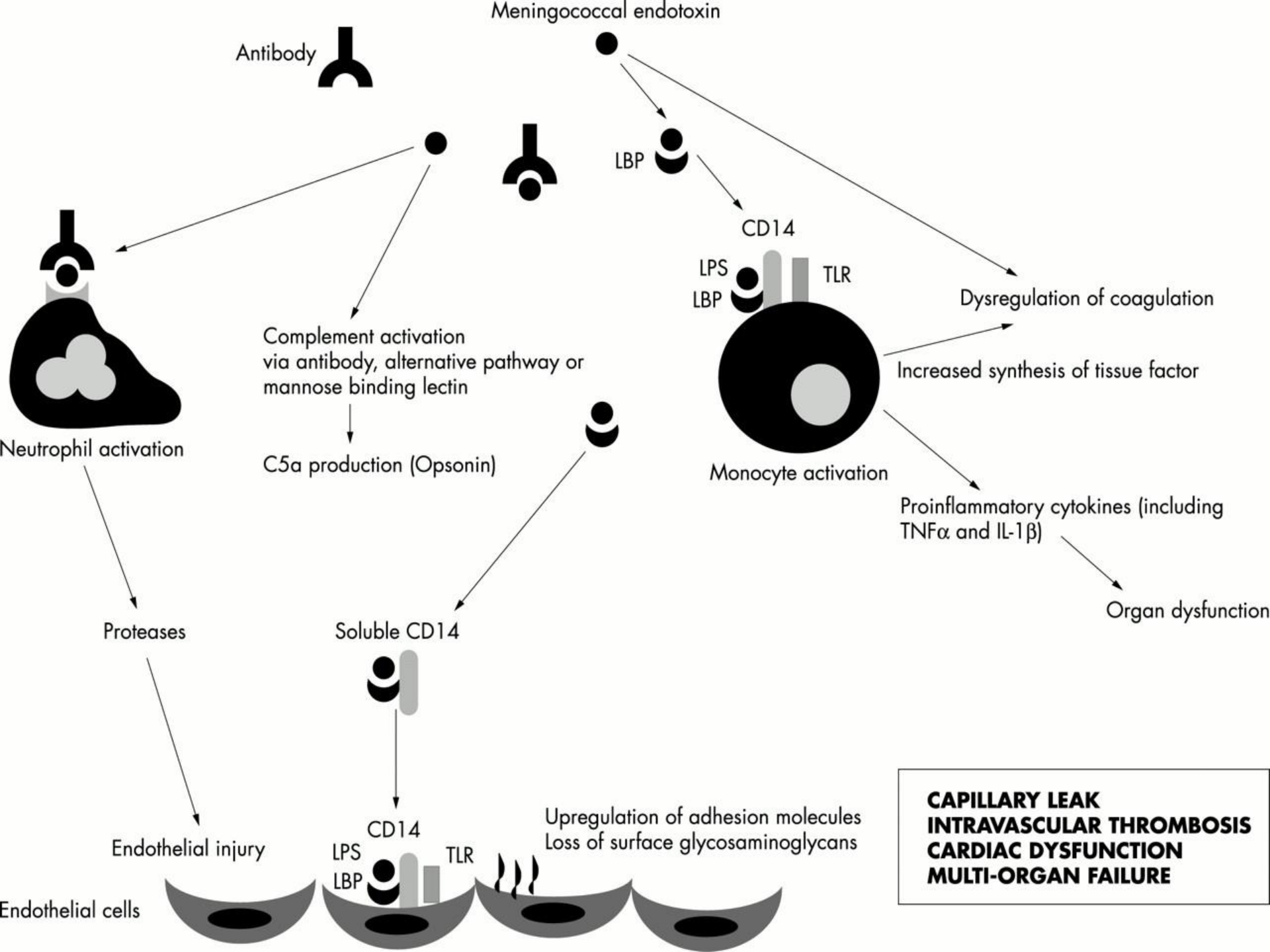
Sepsis ve Koagülasyon

- ❑ İnflamasyon → Koagülasyon → İnflamasyon
- ❑ Sepsiste 3 doğal antikoagülan proteinde azalma mevcuttur
 - Antitrombin
 - Doku faktörü yolu inhibitörü(TFPI)
 - Protein C
- ❑ Doğal antikoagülan proteinlerin etkileri
 - Trombini azaltma
 - Anti-inflamatuvar etkiler

- Sepsiste koagölasyon bozuklukları yaygındır ve %30-50 DİK
- Monosit ve Endotelden doku faktörü salınımı
- Endotelden artmış PAI-1 salınımı



Aşırı fibrin yapımı
Fibrin yıkımında
azalma



Sepsis-Mikrosirkülasyon

- ❑ Perfüzyon heterojenitesinde artma
Kapiller dansitesinde azalma
Perfüzyonu durmuş veya aralıklı olarak
perfüze eden kapillerlerin artması
- ❑ iNOS sentezi(heterojen)
- ❑ Düz kas hücrelerinde adrenerjik duyarlık kaybı
- ❑ Eritrositlerde deforme olabilme azlığı ve agregat oluşumu
Bunlara ek olarak:
- ❑ Lökosit aktivasyonu
- ❑ Koagülasyonun aktivasyonu
- Sonuç: Oksijen ekstraksiyonu bozulması

Verdant C, Crit Care 2005
İnce C, Crit Care 2005

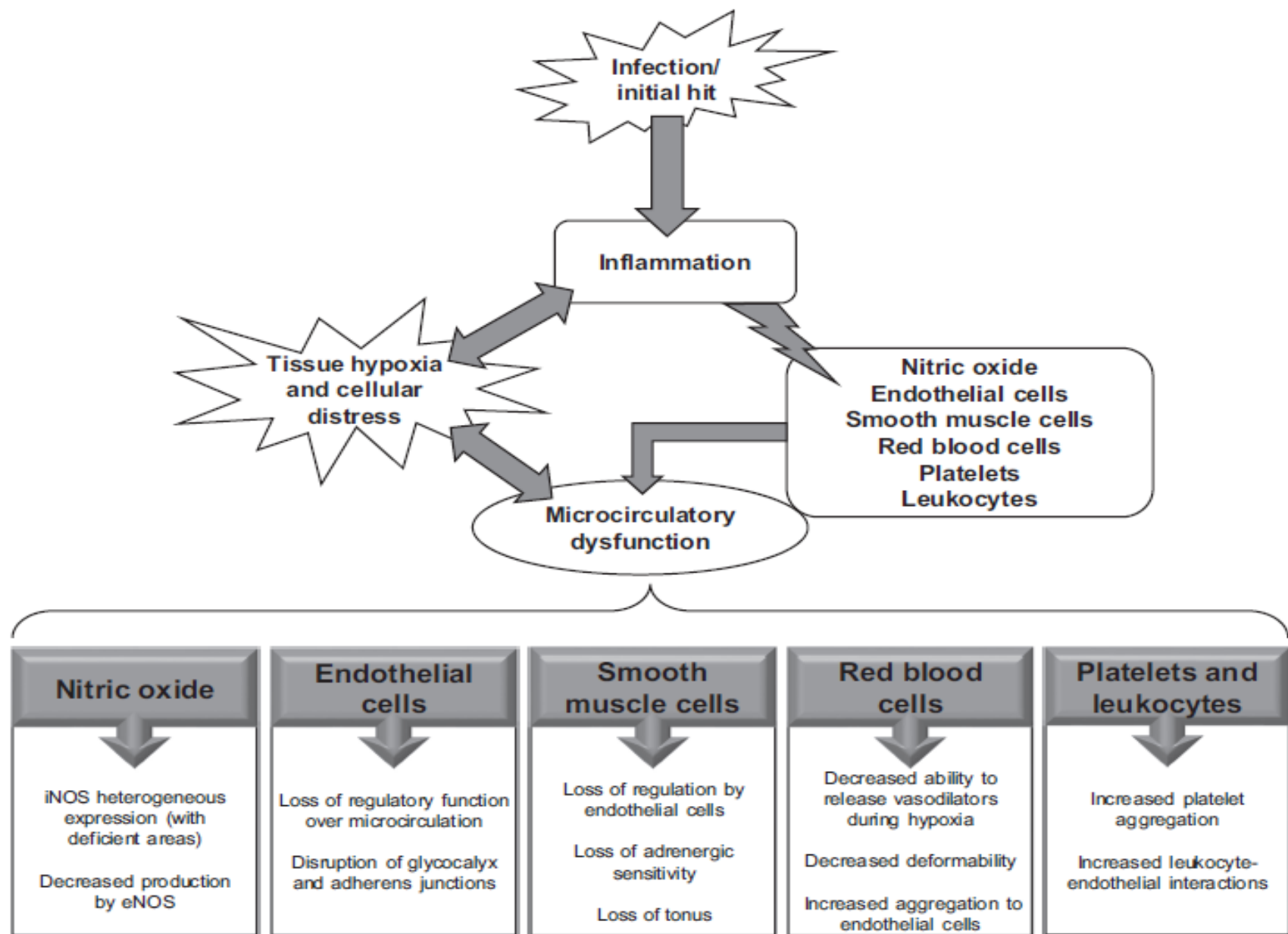


Fig. 1. Pathophysiology of microcirculatory changes in sepsis. Several mechanisms, such as nitric oxide (NO) dysregulation and functional impairment of many cell types found in the microcirculation, have been involved in the development of microvascular abnormalities. eNOS, endothelial NO synthase; iNOS, inducible NO synthase.

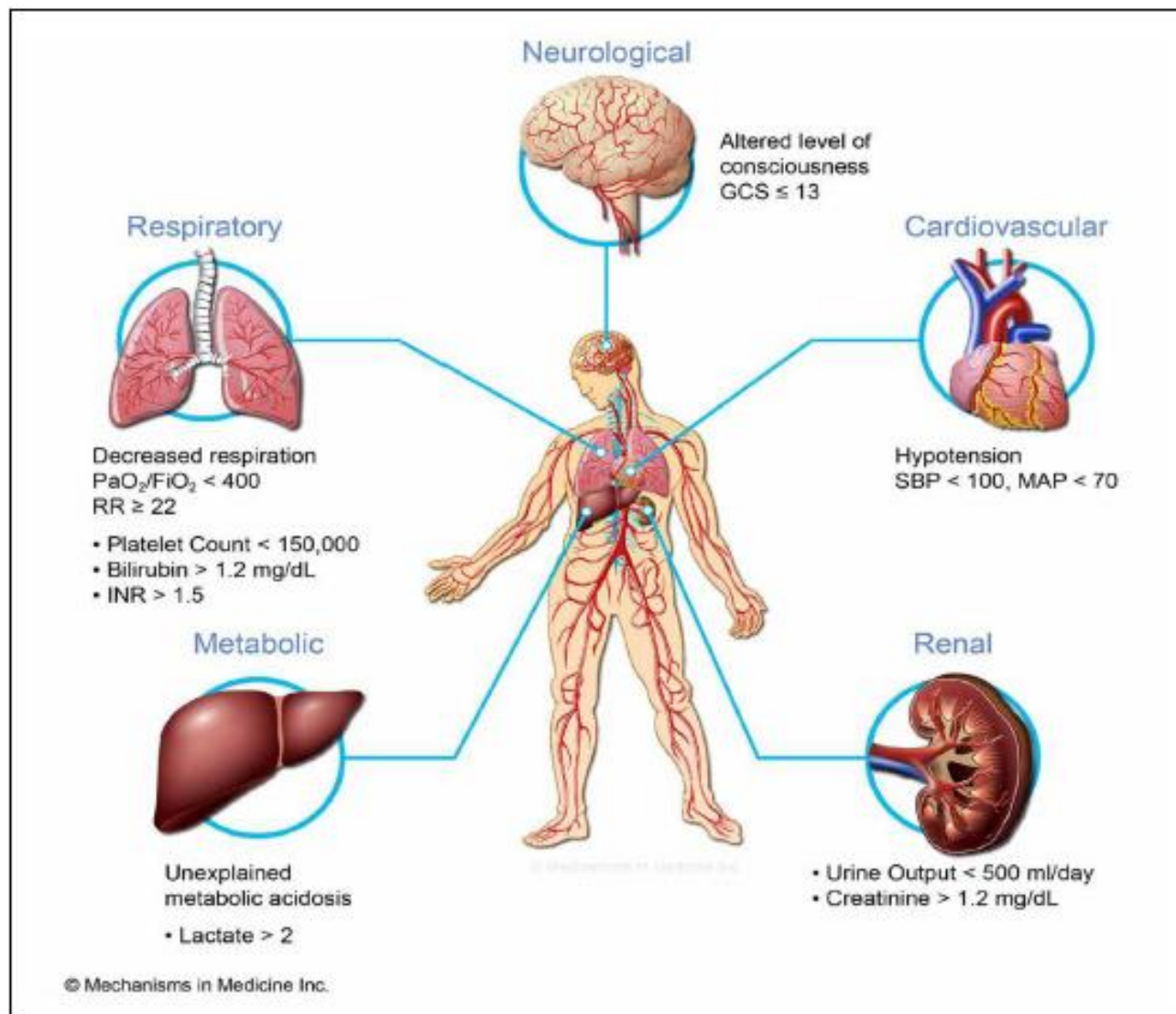


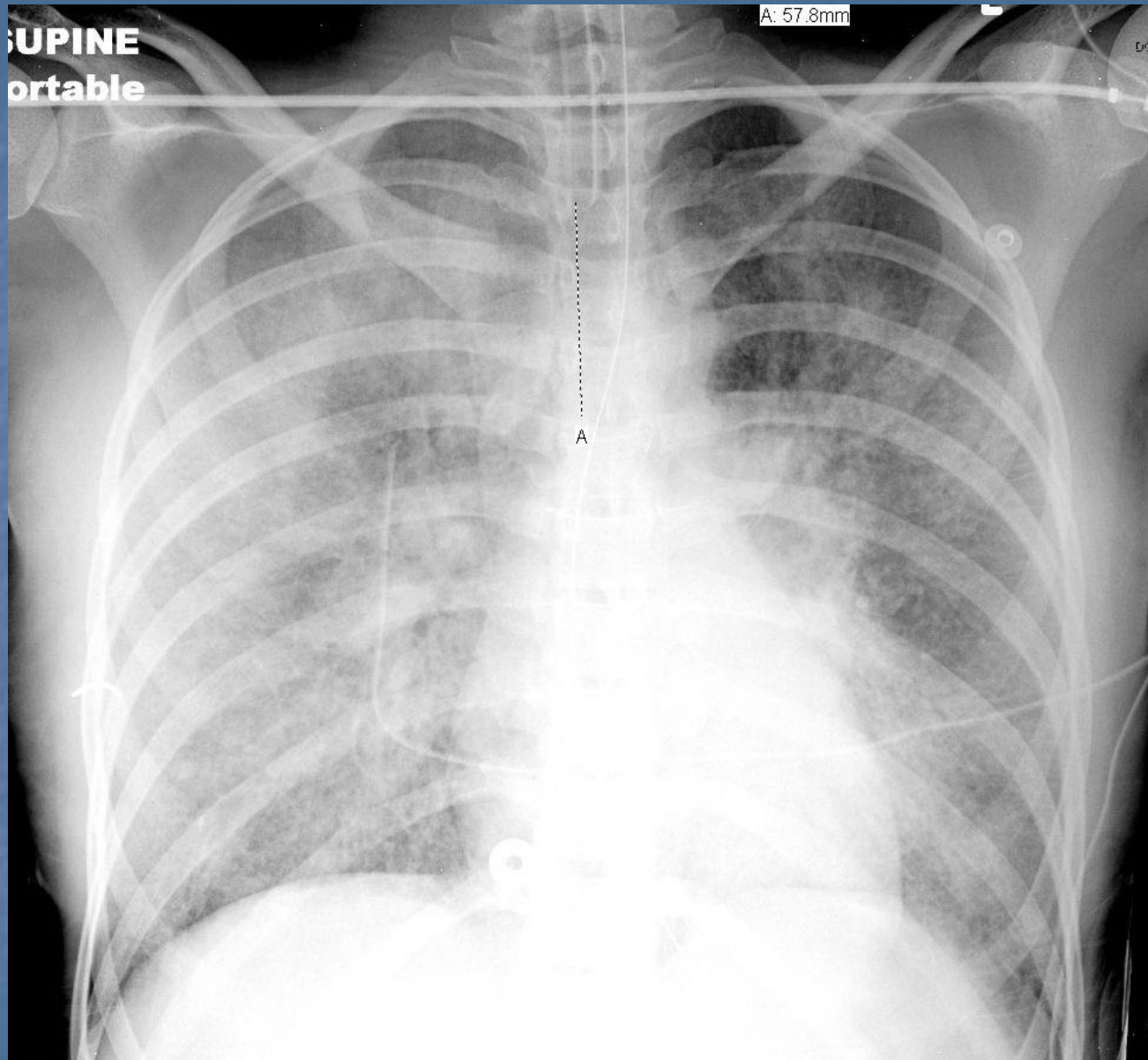
Figure 1. Organ dysfunction occurs in a variety of biological systems during the course of the disease. Organ system involvement includes respiratory, metabolic, neurologic, cardiovascular, and renal. (Used with permission from Mechanisms in Medicine.)

Sepsis Komplikasyonları

- Solunum yetmezliği, ARDS
- Böbrek yetmezliği
- GİS kanaması
- Hiperglisemi
- DİK

ARDS

- Takipne, hipoksemi ve hipokarbi oluşur.
- Refrakter hipoksemi
- Akciğer grafilerinde alveolar ödemi düşündüren bilateral interstisyel pulmoner infiltratlar



Klinik Değerlendirmede Amaç

- 1-Sepsis tanısının konulması
- 2-Sepsisin ciddiyetinin belirlenmesi
- 3-Enfeksiyonun yeri(odak)
- 4-Altta yatan hastalığın araştırılması

Prognoz - Mortalite

■ SIRS	%7
■ Sepsis	%16
■ Ağır sepsis	%20
■ Septik şok	%46

Klinik

- Klinik tablo oldukça değişken
- Klinik tablo enfeksiyon yerine, etkenine, akut organ yetmezliğinin tipine, yandaş hastalığa ve tedavi başlanmasına kadar geçen süreye bağlı
- Enfeksiyon ve organ disfonksiyonunun belirtileri sinsi olabilir
- Akut organ disfonksiyonu en sık solunum ve KVS'i etkiler

Enfeksiyon Odağı

- En sık saptanan enfeksiyon odağı
 - Akciğerler
 - Batin
 - Üriner sistem
- %20-30 olguda enfeksiyon odağı saptanamaz

Sepsis-Klinik Yaklaşım

- 1.adım: Klinik değerlendirme
 - Havayolunu değerlendir
 - Solunumu değerlendir(solunum sayısı, sıkıntısı, pulse oksimetri)
 - Dolaşımı değerlendir(Nabız, Kan basıncı, cilt, juguler venöz basınç)
- 2.adım: SIRS var mı?

Sepsis-Klinik Yaklaşım

- 3.adım: Enfeksiyon odağı neresi?
 - Alt solunum yolu(pnömoni, ampiyem)
 - Batın(peritonit, abse, kolanjit)
 - Cilt(selülit, fasiit)
 - Piyelonefrit
 - MSS(menenjit, beyin absesi)
- 4.adım: Organ fonksiyonları?
 - MSS(şuur, fokal belirtiler)
 - Renal(idrar çıkışı)



Sepsis-Laboratuvar Yaklaşım

- 1.adım: Arteriyel kan gazları, arteriyel laktat
- 2.adım: Hemogram-Periferik yayma
- 3.adım: Enfeksiyon kaynağının bulunması
Kültür, Gram boyama(kan, balgam, idrar, BOS vd.)
PA Akciğer grafisi, US, BT
- 4.adım: Organ fonksiyon değerlendirilmesi
Renal: Elektrolitler, BUN, kreatinin
Karaciğer: Bilirubin, ALT, AST, ALP
Koagülasyon: INR, PTT, trombositler

Sepsiste Biyobelirteçler

- 170 biyobelirteç
- Erken yanıt
 - Sitokin ve kemokinler
 - LBP
- Geç yanıt
 - HMGB1
 - MIF
 - CRP
 - PCT

Sepsis Tedavisi

■ 1.adım

Entübasyon gerekli mi?

Oksijen gerekli mi?

MV gerekli mi?

Dolaşım desteği(sıvı, vazopressor,
inotrop, transfüzyon)

MAP>65 mm Hg

CVP 8-12 mm Hg

Hct>%30

ScvO₂>%70

Sepsis Tedavisi

- 2.adım

Antibiyotik tedavisi: İlk 1 saat içinde

- 3.adım

Odak kontrolü

Sepsisde Sağkalım Kampanyası

Bakım Demeti

- Tanıdan sonraki ilk üç saat içinde yapılması gerekenler
 - 1.Laktat düzeyinin ölçülmesi
 - 2.Antibiyotik verilmeden önce kan ve diğer kültürlerin alınması
 - 3.Geniş spektrumlu IV antibiyotik verilmesi(ilk 1 saat içinde verilmelidir)
 - 4.Hipotansiyon varsa veya laktat > 4 mmol/L ise 30 mL/kg kristalloid IV verilmesi

■ Tanıdan sonraki ilk 6 saat içinde yapılması gerekenler

5.Eğer hipotansiyon sıvı tedavisine yanıt vermemişse, ortalama arteriyel tansiyonun(MAP) ≥ 65 mm Hg olacak şekilde sürdürülmesi için vazopressörlerin tedaviye eklenmesi

6.Sıvı resüsitasyonuna rağmen arteriyel hipotansiyonun devam etmesi veya başlangıç laktat düzeyinin ≥ 4 mmol/L(36 mg/dl) olması durumunda:

- Santral venöz basıncın(CVP) ölçülmesi*
- Santral venöz oksijen satürasyonunun(ScvO₂) ölçülmesi*

7. Başlangıç laktat seviyesi yüksek ise laktat düzeyinin tekrar ölçülmesi*

*Resüsitasyonun hedefleri: CVP $\geq$ 8 mm Hg, ScvO₂ $\geq$ %70 ve laktatın normal seviyeye düşmesi

İdrar çıkışının $\geq$ 0.5 mL/kg/saat olması da resüsitasyon hedeflerinden biridir.

- Tüm sepsisli hastalar için genel olarak önerilen sıvı tedavisi CVP 8-12 mm Hg oluncaya kadar her yarım saatte bir 500 ml bolus tarzında veya tedavinin ilk 1 saatinde 20 ml/kg hedefine ulaşınca kadar her 15 dakikada bir 500 ml bolus tarzında kristalloid verilmesidir



Dünya
Sepsis
Günü
Eylül
13 / 2014

