

BÖLÜM 4

SEPSİS

Çiğdem MERMUTLUOĞLU¹

GİRİŞ

Sepsis; enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtına bağlı olarak gelişen fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormalliklere sahip, yaşamı tehdit edici organ disfonksiyonu olarak tanımlanan klinik bir sendromdur. Sepsis ve ilişkili hastalığın tanımlanmasındaki zorluklar, hastalık sürecinin heterojenitesinden dolayı halen devam etmektedir. Sepsis tanımında altın standart olmadığı için klinisyenler spesifik olmayan fizyolojik ve laboratuvar anomalilerini birleştirerek sepsisi teşhis etmeye çalışmışlardır. Bu nedenle 1991, 2001 ve son olarak 2016'da düzenlenen uluslararası konferanslarda sepsis tanımları güncellendi. 2016 konsensus raporuna göre *organ disfonksiyonu* enfeksiyona bağlı olarak "*Sepsisle İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme* (Sequential Organ Failure Assessment; SOFA) skorunda " akut olarak 2 puanlık artış olmasıdır. Yeni dönemdeki tanımda artık SIRS kaldırılmıştır. Ayrıca yoğun bakım dışındaki hastalarda, olası enfeksiyon durumunda gelişebilecek sepsisi öngörebilen yatak başı uygulanabilen "*Hızlı Ardışık (Sepsis ile ilgili) Organ Yetmezliği Değerlendirme (qSOFA)*" skorlaması da sunulmuştur (1,2).

Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık görülen mortalite nedenlerinden biridir ve görülme sıklığı son 10 yılda iki katından fazla artmıştır (2). Sepsiste mortalite, genellikle tanıdaki gecikmeler ve uygunsuz klinik yönetim, yetersiz bakım kalitesi, yetersiz sağlık altyapısı ve zayıf enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgilidir. Sepsis mortalite oranları Surviving Sepsis Kampanyası'nın verilerine göre, Avrupa'da %41 ve Amerika'da %28,3'tür (3). Avustralya ve Yeni Zelanda'da yapılan çok merkezli bir çalışma, mortalite oranlarının yıllar içinde azaldığını ve son olarak %18-20 aralığına ulaştığını ortaya koydu (4). Sepsise neden olabilecek predispozan faktörler arasında; YBÜ'nde uzun süre yatış, gebe ve postpartum kadınlar, yenidoğanlar ve küçük çocuklar, yaşlılar, eşlik eden kronik hastalık varlığı, immün sistemi baskılanması, antimikrobiyal direnç ve nozokomiyal enfeksiyonlar yer almaktadır (5). Ek olarak, sağlık hizmetleri ile ilişkili sepsis, toplum tarafından edinilen sepsisten daha uzun hastanede kalış ve daha yüksek antimikrobi-

¹ Dr. Öğr. Gör., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

yal direnç oranları ile de ilişkilendirilmiştir. Daha da önemlisi, sağlık hizmetleri ile ilişkili sepsis vakalarının yarısından fazlası uygun enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri ile önlenmektedir (4,5).

Sepsisin gerçek yükünü tahmin etmek birçok nedenle karmaşıktır. Mevcut epidemiyolojik verilerin çoğunun gözlemsel çalışmaların sistematik incelemelerine dayanması ve küresel olarak, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerden gelen nüfusa dayalı sepsis verilerindeki ciddi eksiklik, sepsisin gerçek yükünü tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Küresel hastalık yükünün değerlendirildiği bir çalışmada 2017 yılında 49 milyon sepsis vakası ve tüm ölümlerin ~ %19,7'sini temsil eden yaklaşık 11 milyon sepsis ile ilişkili ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. Mortalite %15 ile %50 arasında değişmektedir (6).

Erken Sepsis — Enfeksiyon ve bakteriyemi, sepsise kadar ilerleyebilen erken enfeksiyon formları olabilir. Erken sepsisin resmi bir tanımı yoktur. Bununla birlikte, sepsis olduğundan şüphelenilenlerin izlenmesi, mortalitenin önlenmesi için kritik öneme sahiptir. Sepsisin erken tanısı için tasarlanan uyarı sistemleri ile yapılan bir çalışmada; bu uyarı sistemlerinin inflamasyonu yanı sıra sepsis olarak sınıflandırabileceğini bildirmektedir (7). Enfeksiyon veya bakteriyemisi olan tüm hastalar sepsis gelişme riski altındadır ve sepsis şiddetinin devamlılığında erken evreleri temsil eder. Toplumsal kılavuzlar, sepsis epidemiyolojisi ve yönetimindeki gelişmeler de göz önüne alındığında, sepsis ile ilişkili mortaliteyi azaltmanın bir yolu olarak sepsis gelişebilecek enfekte hastaların erken tanımlanmasına vurgu yapmaktadır. En sık kullanılan iki puan, qSOFA puanı ve Ulusal Erken Uyarı Puanı (NEWS) puanıdır.

qSOFA skorlama sistemi, sepsiste yoğun bakım dışındaki hastalarda eşzamanlı organ disfonksiyonunun erken tanımlanması için geliştirildi. Bu skorlama sistemi her biri hasta başında kolayca tanımlanabilen yalnızca üç bileşene sahiptir. qSOFA ≥ 2 puan sepsis nedeniyle kötü prognoz ile ilişkilidir.

- Solunum hızı ≥ 22 /dakika
- Mental durum değişikliği
- Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

NEWS, altı fizyolojik parametreden türetilen bir puanlama sistemidir. Toplam skor sepsis mortalitesini temsil eder. Solunum hızı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız hızı, bozulmuş bilinç düzeyi ve vücut sıcaklığı değerlendirilir. NEWS ≥ 7 yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır.

Şüpheli enfeksiyonla acil servise başvuran 879 hasta arasında qSOFA ve SOFA skorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, qSOFA'nın hastane mortalitesi için tahmine dayalı geçerliliği SOFA skoruna benzerken, sistemik inflamatuvar yanıt

sendromu kriterlerinden (SIRS) daha üstün bulundu. Buna karşılık, acil servise başvuran hastalarla yapılan diğer retrospektif çalışmalarda qSOFA'nın faydasının sınırlı olduğu, sepsisin tanımlanması için SIRS'den daha düşük olduğu bildirilmektedir (1,8,9).

SOFA — SOFA, sepsis ile ilgili organ disfonksiyonunun yaygınlığını ve hızını belirlemek için kullanılan bir puanlama sistemidir. Altı sistemde (solunum, kardiyovasküler, karaciğer koagülasyon, renal, nörolojik) disfonksiyon düzeyini hesaplar (**Tablo 1**). SOFA, yatak başı klinik değişkenleri arasında organ disfonksiyonuna odaklanan ve mortaliteden ziyade morbiditeyi hesaplayan bir ölçektir. Bu puanlama sistemi ilk değerlendirmede ve sonraki her 24 saatte bir hesaplanır. En düşük puan 0, maksimum puan 24'tür. Ancak bu puanlama sistemi tedavinin başarısını veya klinik yöntemi belirlemek için kullanılmamalıdır. SOFA skoruna göre, ölüm oranları sadece yoğun bakımda kaldığı süre boyunca değerli olabilir. SOFA skoru 0-6 arasında ise mortalite < %10, 13-14; %50, 15'in üzerindeki puanlar için ise %90 mortalite beklenmelidir. qSOFA ve SOFA değerleri hem akut hem de kronik organ disfonksiyonlarına göre değişebileceğinden, zaman içinde SOFA puanlarındaki değişim daha önemlidir (10).

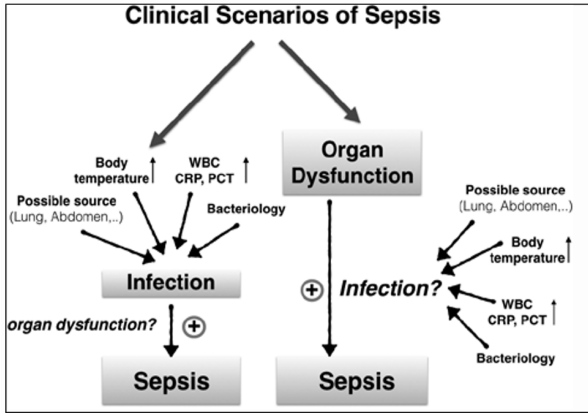
Yeni tanımda kullanılan "organ disfonksiyonu" terimi net değildir, çünkü organların birden fazla işlevi olabilir. Yine, organ disfonksiyonunun veya diğer 'uygunsuz konak yanıtı' kavramının nasıl olacağı belirsizdir. Organ disfonksiyonu sepsis dışında nedenlerle ortaya çıkabilir ve sepsis ile ilişkili organ disfonksiyonu arasında ayırım yapmak zordur. Enfeksiyon kesin olmadığında ve organ disfonksiyonu mevcut olduğunda, sepsis tanısını dışlamak zordur (11). SOFA, organ disfonksiyonu tanımlamak için değerli bir yöntem olmakla birlikte, kullanımı pratik olmadığı için yoğun bakım dışındaki hastalarda sınırlı bir değere sahiptir (10,11).

Tablo 1. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

SOFA score	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	<400	<300	---- - with respiratory support - ---- <200	<100
Coagulation Platelets ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg dL ⁻¹)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or Dopamine >15 or norepinephrine ≤0.1 norepinephrine >0.1	
Central Nervous System Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine (mg dL ⁻¹) or urine output (mL)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

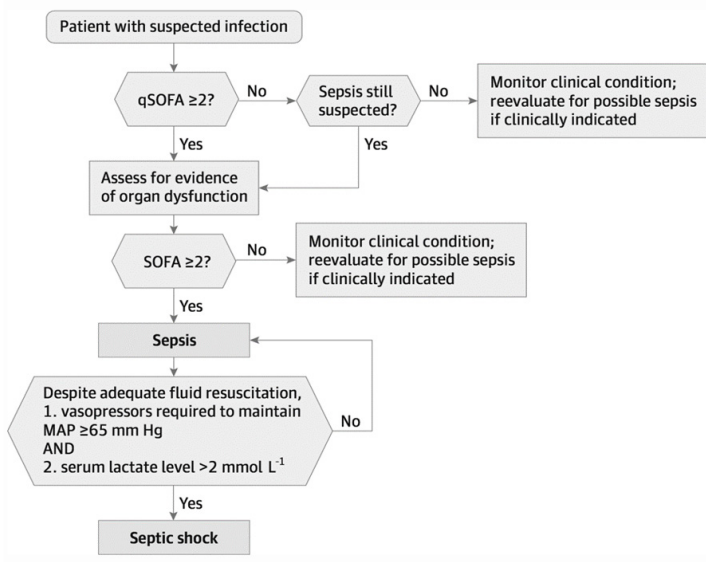
MAP: mean arterial pressure; vasoactive medications administered for at least 1 hr (dopamine and norepinephrine µg kg⁻¹ min⁻¹).

Sepsis —1992 yılında (sepsis1) enfeksiyona eşlik eden sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı ile bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. 2001 konsensüs konferansında organ hasarı ile klinik sendrom olarak tanımlanan sepsis için yeni bir terim önerilmiş, ancak sepsis için eski tanı kriterleri kullanımda tutulmuştur. (11,12). Sepsis, 2016'da SCCM/ESICM çalışma grubu tarafından yeniden tanımlanarak, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtının neden olduğu hayati tehdit eden organ disfonksiyonu olarak yeniden tanımlanmıştır (Sepsis-3) Organ disfonksiyonu, SOFA skorundaki iki veya daha fazla puanlık bir artış olarak tanımlanır (1,8,9). SOFA skoru bir organ disfonksiyon skorudur. Sepsis için tanısal değildir veya organ disfonksiyonunun enfeksiyona bağlı olup olmadığını tanımlamaz, aksine potansiyel olarak enfeksiyona bağlı ölüm riski yüksek olan hastaları tanımlamaya yardımcı olur. Bununla birlikte, enfeksiyon olan tüm hastalara da sepsis tanısı koymak doğru değildir (Şekil 1).



Şekil 1. Clinical Scenarios of Sepsis

Septik şok — Septik şok, sepsisten daha yüksek mortalite riski ile ilişkili dolaşım, hücresel ve metabolik anormalliklere sahip sepsis olarak tanımlanır. Klinik olarak septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen, ortalama arteriyel basıncı (MAP) ≥ 65 mmHg korumak için vazopresörlere ihtiyaç duyan ve laktat >2 mmol / L (>18 mg / dL) olan ve sepsis kriterlerini karşılayan hastaları içerir (Şekil 2) (1).



Şekil 2. Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)

Risk Faktörleri: Sepsise eşlik eden risk faktörlerinin varlığı, sepsiste erken mortalitenin beşinci nedenidir (13). Sepsis için risk faktörleri şunlardır (14-18).

- Yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü
- Bakteriyemi
- İleri yaş (≥ 65 yaş)
- Diyabet ve obezite
- Kanser
- Toplum kaynaklı pnömoni nedeni ile hastaneye yatış
- Son 90 gün içinde hastaneye yatış öyküsü
- Genetik faktörler

Klinik bulgular: Sepsis bulguları spesifik olmamakla birlikte aşağıdaki gibidir.

- Enfeksiyöz bir kaynağa özgü semptomlar ve belirtiler (pnömoni: öksürük, dispne, abse: ağrı, pürülan eksüda gibi)
- Arteriyel hipotansiyon (örneğin, sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg, ortalama arteriyel basınç [OAB] < 70 mmHg, SKB düşüşü > 40 mmHg)
- Sıcaklık > 38.3 veya $< 36^\circ\text{C}$.
- Kalp atış hızı $> 90/\text{dk}$
- Solunum hızı $> 20/\text{dk}$
- End-organ perfüzyonu belirtileri:
- Sepsis erken evrelerinde cilt sıcak ve kızarıklık olabilir. Sepsis şoka ilerledikçe, cilt soğuk, kapiller dolumda azalma ve siyanoz görülebilir.

- Mental durum değişikliği veya huzursuzluk, oligüri veya anüri bulunur.
- İleus genellikle hipoperfüzyonun son aşama belirtisidir.

Bu bulguların önceden var olan hastalık veya ilaçlara bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Laboratuvar bulguları: Benzer şekilde laboratuvar bulguları da nonspesifik olup aşağıdaki gibidir.

- Lökositoz ($>12.000 \text{ mm}^3$) veya lökopeni ($<4000 \text{ mm}^3$) veya %10'dan fazla olgunlaşmamış formlara sahip normal lökosit sayısı.
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glikoz $>140 \text{ mg/dL}$ veya 7.7 mmol/L).
- Plazma C-reaktif protein normal değer üzerinde ikiden fazla standart sapma.
- Arteriyel hipoksemi ($[\text{PaO}_2]/[\text{FiO}_2] <300$).
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüze edilmesine rağmen en az iki saat idrar çıkışı $<0,5 \text{ mL/kg/saat}$).
- Kreatinin artışı $>0,5 \text{ mg/dL}$ veya $44,2 \text{ mikromol/L}$.
- Pıhtılaşma anormallikleri ($[\text{INR}] >1,5$ veya $[\text{aPTT}] >60$ saniye).
- Trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000 \text{ mm}^3$).
- Hiperbilirubinemi (plazma toplam bilirubin $>4 \text{ mg/dL}$ veya 70 mikromol/L).
- Adrenal yetmezlik (örneğin hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hasta sendromu da sepsiste bulunabilir.
- Hiperlaktemi (normalin laboratuvar üst sınırından daha yüksek) – Yüksek serum laktat (örneğin, $>2 \text{ mmol/L}$), hipotansiyon varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonunun belirtisi olabilir ve yüksek laktat kötü prognoz ile ilişkili olduğundan, ilk değerlendirmenin önemli bir bileşenidir (12,19,20). Tanısal olmamakla birlikte serum laktat seviyesi $\geq 4 \text{ mmol/L}$, septik şokla uyumludur (21).
- Plazma prokalsitonin normal değer üzerinde ikiden fazla standart sapma; Yüksek serum prokalsitonin düzeyleri bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir. Buna rağmen, yapılan çalışmalarda prokalsitoninin, sepsisi nonseptik sistemik inflamasyondan kolayca ayırt edemediğini gösterdi (%71 duyarlılık ve %71 özgüllük) (22-24).
- Mid-regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM), kritik durumdaki hastalarda organ yetmezliğinin oluşumunu ve kötüleşmesini tahmin etmek için kullanılmıştır. Yine de tartışmalı olan MR-proADM seviyelerinin izlenmesi, bakteriyel enfeksiyon tanısını iyileştirebilir ve prognoz ve antibiyotik tedavisi etkinliğine katkıda bulunabilir.

Mikrobiyoloji: Sepsis şüpheli bir hastada, kültürde bir organizmanın tanımlanması sepsis tanısını oldukça destekleyicidir ancak tanı için şart değildir (20,21). Kan kültürleri tipik olarak vakaların sadece üçte birinde pozitifdir (21,22). Staphylococcus aureus ve Streptococcus pneumoniae en yaygın görülen gram pozitif izolatlar iken, gram negatif izolatlar arasında *E. coli*, Klebsiella türleri ve *P. aeruginosa* baskındır. Çeşitli enfeksiyöz organizmaların sepsis yüküne katkısı zamanla değişmiştir (25,26). Sepsisle ilgili epidemiyolojik bir çalışma, 1979'dan 2000'e kadar olan dönemde gram-pozitif enfeksiyonların, gram-negatif enfeksiyonları geride bıraktığını göstermiştir (5). Ancak, EPIC-II çalışmasında, pozitif kültürleri olan ağır sepsisli hastaların %62'sinde gram-negatif bakteri, %47'sinde gram-pozitif bakteri ve %19'unda mantar izole edilmiştir (27).

Bununla birlikte enfeksiyonun muhtemel lokalizasyonu ve varsa eşlik eden klinik bulgulara göre olası mikrobiyal etken tahmin edilebilir (**Tablo 2**).

Enfeksiyon yeri veya tipi	Olası mikrobiyal etkenler
İntraabdominal	Aerobik gram-negatif basil (örn. <i>E. coli</i>) Anaerobik gram – negatif basil (örn, <i>Bacteriodes fragilis</i>)
Peteşiyal raş	Neisseria meningitidis Kayalık dağlar benekli ateşi
Pyelonefritis	Aerobik gram-negatif basil Enterococcus sp.
Toplum kaynaklı pnömoni	<i>Strep. pneumoniae</i> <i>Staph. aureus</i> (MRSA, MSSA) <i>Legionella</i> sp. <i>Gram-negatif basil</i>
Damar içi ilaç kullanıcıları	<i>Staph. aureus</i> (MRSA, MSSA)
Üriner sistem	Aerobik gram-negatif basil (örn, <i>E. coli</i>) Enterococcus sp.

Prognoz

Son yıllarda sepsise bağlı mortalite oranlarının azaldığını bildiren çalışmalar mevcut olsa da sepsis halen mortalitesi yüksek küresel bir tehdittir. Sepsisin şiddetine göre mortalite oranları doğrusal olarak artmaktadır; mortalite oranları sepsiste %16 iken, septik şokta %46'dır (28,29). Bununla birlikte, konağın enfeksiyona yanıtı, enfeksiyon bölgesi ve tipi ve antimikrobiyal tedavinin zamanlaması ve türüne bağlı olarak %10-52 arasında değişmektedir (29).

Sepsis nedeni ile hastaneye yatan hastalarda, diğer nedenlerle hastaneye yatan hastalara kıyasla hastane kaynaklı enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir (30). Sıklıkla kateter ilişkili bakteriyemi (%26), pnömoni (%25) veya abdominal enfeksiyonlar (%16) bildirilmektedir.

Sepsis ile hayatta kalan hastaların, hastaneye yatıştan sonraki ilk yıl içinde hastaneye başvuru olasılığı %10 daha yüksek olup, yaşam kalitelerinde kalıcı bir bozulma olduğu görülmektedir (31,32). Hastaneye başvuran 3494 hastanın veritabanı analizinde 90 günde geri kabul ile ilişkili en yaygın tanılar arasında kalp yetmezliği, pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri ve idrar yolu enfeksiyonları yer aldı (31).

Yapılan çalışmalarda, konağın inflamatuvar yanıtındaki anomaliler, ağır hastalığa ve mortaliteye karşı duyarlılığın arttığını göstermiştir. Örnek olarak, ateş (veya hipotermi) gelişmemesi ve lökopeni, trombositopeni, hiperkloremi, hastanın komorbiditeleri, yaş, hiperglisemi, hipokoagülabilité ve prokalsitonin düşmemesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (31-36).

Sepsiste hastanın komorbiditeleri prognozun önemli belirleyicileridir (37). Mortalite için risk faktörleri; yeni başlayan atriyal fibrilasyon, 40 yaş üzeri, AIDS, karaciğer hastalığı, kanser, alkol bağımlılığı ve/veya immünsüpresyon gibi komorbidite durumlarıdır (36,38,39).

Yapılan bir çalışmada prokalsitonin seviyesinin düşmemesi de kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (38). Prokalsitonin şiddetli sepsisli hastalarda başlangıç seviyesinden itibaren dördüncü güne kadar %80'den fazla azalmadığında, 28 günlük mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%20'ye karşı %10).

Enfeksiyon yeri: Sepsisli hastalarda enfeksiyon bölgesi mortalitenin önemli bir belirleyicisi olabilir. Üriner sistem kaynaklı sepsiste mortalite oranı genellikle düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada, gastrointestinal, pulmoner veya enfeksiyon kaynağı bilinmeyen hastalarda sepsis mortalitesi %50-55 iken, bu oran ürosepsiste %30'du (40). Septik şoklu yaklaşık 8000 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çok merkezli bir kohort çalışmasında, en yüksek mortalite %78 oran ile iskemik bağırsak sepsisi ve en düşük mortalite oranı obstrüktif üropati ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu olanlarda (%26) bildirilmiştir (41).

Enfeksiyonun tipi: Nozokomiyal patojenlere bağlı sepsis, toplum tarafından edinilmiş patojenlere bağlı sepsisten daha yüksek mortaliteye sahiptir (40,41). Mortalite oranı mikrobiyal etkene göre değişmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonları şiddetli hale geldiğinde (örneğin, septik şok), patojenlerin gram negatif veya gram pozitif bakteriler olup olmadığına bakılmaksızın sonuç benzerdir (41,42).

Sepsis Yönetimi:

Sepsiste temel müdahalelerin etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi için, doğru ve hızlı tanı ve optimal tedaviyi sağlamak için de multidisipliner yaklaşım gereklidir. İleriye dönük bir adım olarak, Surviving Sepsis Campaign (SSC), hastalara en iyi bakımı sağlamak için kanıta dayalı öneriler içeren güvenilir bir araç sağlamak amacıyla sepsisin akut yönetimi için bundle uygulama önerileri üretti. Çeşitli çalışmalarda bu demet uygulamalarının daha iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen, ilk demetlerin bazı unsurlarının etkinlikleri doğrulanamamıştır. Bu nedenle önceki demet uygulamaları birleştirilerek 2018 yılında ilk resüsitasyonda '1 saatlik demet uygulaması' güncellemesi yayınlandı (43). Buna göre;

1 saatlik demet:

1. Laktat seviyesini ölçün. İlk laktat >2 mmol/L ise yeniden ölç (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
2. Antibiyotik uygulamadan önce kan kültürlerini alın (En iyi uygulama bildirimi).
3. Geniş spektrumlu antibiyotikler uygula (Güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi).
4. OAB <65 veya laktat ≥ 4 mmol/L ise 30 ml/kg kristalloid hızlı uygula (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
5. Sıvı resüsitasyonu sırasında veya sonrasında hasta halen hipotansif ise (OAB ≥ 65 mm Hg 'ı korumak için) vazopresör uygula. (Güçlü öneri, orta kanıt kalitesi).

Bir diğer algoritma da çok erken tedavi penceresini iyileştirmeyi amaçlayan, uzmanlık alanlarına bakılmaksızın hasta ile ilk tıbbi temasta uygulanabilmesi amacı ile "Sepsiste Rasyonel Yaşam Desteği" algoritması oluşturulmuştur.

SEPSİSTE RASYONEL YAŞAM DESTEĞİ (RALLS) ALGORTİMASI

1. Sepsis şüpheli hasta (enfeksiyon şüphesi+ 2 $>$ SOFA)
 - Monitörizasyon
 - Olası kaynak aranmalı (ve görüntüleme çalışmaları göz önünde bulundurulmalı)
 - Klinik şüpheye göre (tercihen geniş spektrumlu antibiyotiklerin verilmesinden önce) en az 2 kan ve diğer kültürleri alınmalı
2. IV antibiyotik(ler)in GFR düşük olsa bile yükleme dozu yapılmalı ve sepsise neden olan enfeksiyon kaynağının kontrolü (örn, abse drenajı) sağlanmalıdır.
3. OAB <65 veya başlangıç laktat değeri ≥ 4 mmol/L ise sepsis+ hipotansiyon algoritmasına başlayın; 30 ml/kg IV kristalloid sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır. Yeterli IV sıvı replasmanına rağmen OAB <65 veya hipovolemi yokluğunda

laktat >2 mmol / L ise vazopressor tedavi başlanmalıdır (norepinefrin 0,01 mcg/kg/min veya dopamin) Vazopresör gerektiren tüm hastalara, en kısa sürede arteriyel kateter yerleştirilmesi önerilmektedir.

4. Sepsis/Septik şoktaki hastaların klinik ve laboratuvar değişkenleri sürekli değerlendirilmelidir (vital bulgular, diürezis, laktat, SvO₂, PCO₂, kapiller dolum zamanı, mental durum, oksijenizasyon ve kan basıncı)
5. Başlangıç antimikrobiyal ilaç ve dozu, enfeksiyonun olası kaynağı, sepsis/septik şok sırasında artan ekstra böbrek ilacı eliminasyonu, multidrug dirençli mikroorganizma öyküsü, akut böbrek hasarı varlığı, karaciğer yetmezliği ve obezite varlığı gibi etmenler göz önüne alınarak ve bunun için enfeksiyon hastalıkları uzman görüşü alınmalıdır.
6. Tüm müdahaleler sırasında sürekli yeniden değerlendirme yapılmalı ve şoka neden olabilecek nedenler gözden geçirilmelidir.

Antimikrobiyal Tedavi

1. Sepsis veya septik şok şüphesi olan hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce antimikrobiyal tedavide gecikmeye neden olmayacaksa (maximum 45 dk.), uygun rutin mikrobiyolojik kültürler alınmalıdır. Uygun rutin mikrobiyolojik kültürler her zaman en az iki set kan kültürü (aerobik ve anaerobik) içerir (44).

Enfeksiyon bölgesi klinik olarak belirgin olmayan veya intravasküler kateteri olan (>48 saat) ve potansiyel olarak intravasküler kateter ile ilişkili enfeksiyon şüphesi olan septik hastalarda, eş zamanlı periferik kan kültürleri ile kateterden en az bir kan kültürü seti alınmalıdır.

2. Hem sepsis hem de septik şokta, tanıdan sonra mümkün olan en kısa sürede (1 saat içinde) IV antimikrobiyallerin uygulanmasına başlanmalıdır. Uygun antimikrobiyallerin uygulanmasındaki her bir saatlik gecikme, mortalitede ölçülebilir bir artış ile ilişkilidir (45,46). Sepsis veya septik şoklu hastaları yönetirken vasküler erişim sağlamak ve agresif sıvı resüsitasyonunu başlatmak çok önemli olmakla birlikte, antimikrobiyal ajanların hızlı IV infüzyonu da bir önceliktir. Bu, ek vasküler erişim portları gerektirebilir. Hızlı ve güvenilir bir şekilde (yetişkinlerde bile) oluşturulabilen intraosseöz erişim, herhangi bir antimikrobiyalın başlangıç dozlarını hızlı bir şekilde uygulamak için kullanılabilir (47).

3. Sepsis veya septik şok ile başvuran hastalara tüm olası patojenleri kapsayacak şekilde bir veya daha fazla antimikrobiyal içeren ampirik geniş spektrumlu tedavi başlanmalıdır. Ampirik antimikrobiyal rejimlerin seçimi karmaşıktır. Her hastane ve her hasta için uygun antimikrobiyal rejimin belirlenmesinde; tipik patojen profili ve enfeksiyonun anatomik bölgesi, hastane ve hastanın yattığı kli-

nikteki yaygın patojenler ve bu patojenlerin direnç profilleri, komorbidite varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda bir veya daha fazla immün yetmezlik formu olduğundan, ilk ampirik rejim, sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlarda izole edilen çoğu patojeni kapsayacak kadar geniş olmalıdır. Çoğu zaman, geniş spektrumlu bir karbapenem (örn., meropenem, imipenem/silastatin veya doripenem) veya penisilin/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu (örn., piperasilin/tazobaktam veya tikarsilin/klavulanat) kullanılır. Bununla birlikte, özellikle çoklu ilaç rejiminin bir parçası olarak birkaç üçüncü veya daha yüksek kuşak sefalosporin de kullanılabilir (46,47).

4. Patojen tanımlaması ve duyarlılıkları belirlendikten ve/veya yeterli klinik iyileşme kaydedildikten sonra ampirik antimikrobiyal tedavi daraltılmalıdır. Ayrıca antimikrobiyal tedavinin daraltılması için günlük değerlendirme yapılmalıdır (47). Prokalsitonin takibi antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılmasını desteklemek için önerilmektedir (48). Çoğu ciddi enfeksiyon için 7-10 günlük bir antimikrobiyal tedavi süresi yeterli olmakla birlikte, yavaş klinik yanıt, drene edilemeyen enfeksiyon odakları, *S. aureus* bakteriyemisi, bazı mantar ve viral enfeksiyonlar veya nötropeni dahil bağışıklığı baskılı olan hastalarda antimikrobiyal tedavi süresi daha uzun olabilir. Septik şoka neden olduğundan şüphelenilen enfeksiyöz odaklar, başarılı ilk resüsitasyonun ardından mümkün olan en kısa sürede kontrol edilmelidir (49,50). Yeterli kaynak kontrolü sağlanmadığı durumlarda, hızlı resüsitasyona ve uygun antimikrobisyonların sağlanmasına rağmen, sepsis kontrolünün sağlanamayacağını göstermektedir (49).

Stres Ülser Profilaksisi

YBÜ'de stres ülseri profilaksisi yaygındır (49). Ancak mide asidinin korunması enfeksiyona karşı koruyucu bir faktör olduğundan, risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalarda stres ülseri profilaksisi önerilmemektedir. Stres ülseri profilaksisi, özellikle proton pompa inhibitörü tedavisi, *C. difficile* enfeksiyonu ve pnömoni için artan risk ile ilişkilendirilmiştir (49). Stres ülseri profilaksisi endike olduğunda (solunum yetmezliği veya koagülopati için), müteakip enfeksiyon riskini en aza indirmek için proton pompa inhibitörleri yerine H2 reseptör agonistlerinin kullanılması önerilir (50).

Sedasyon

Ağrıyı tedavi etmenin ve hafif sedasyonu hedeflemenin ötesinde, sedatif ajan seçimi de önemlidir. Benzodiazepinler, daha kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olan deliryum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Propofol ve deksmedetomidin, sürekli sedasyon gerektiren hastalarda benzodiazepinlere göre tercih edilen kısa etkili sürekli sedatif ilaçlardır (49).

Steroid

Septik şok hastalarını tedavi etmek için rutin olarak IV hidrokortizon kullanımı önerilmemektedir. Yeterli sıvı reüsitasyonu ve vazopresör tedavisi hemodinamik stabilite sağlanamadığında, günde 200 mg dozda IV hidrokortizon önerilmektedir (49,50).

SONUÇ

Sepsis, hızlı ve doğru tanı konularak, hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gereken acil bir durumdur. Yoğun bakım ortamında sepsisin optimal yönetimi kapsamlı araştırmaların odak noktası olsa da, sepsisin tanınmasının ve ilk yönetiminin temel dayanağı yoğun bakım ortamının dışında gerçekleşecektir. Kurumların ve klinisyenlerin sepsis yönetimindeki güncellemeler hakkında iyi bilgi sahibi olmaları ve bunları hastanın sağ kalımını artırmak için uygun ve zamanında müdahaleler sunmak için kullanmaya devam etmeleri çok önemlidir. Bu nedenle sepsis yönetimi her branştaki sağlık uzmanları tarafından uygun şekilde yönetilebilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10.
2. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGin – ley, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest 2011; 140: 1223-31.
3. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2012; 12: 919-24.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014; 311: 1308-16.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.
6. Global Sepsis Alliance. Available at: <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis?rq=sepsis>, Access Date: September 21, 2021)
7. Available at: https://turkjanaesthesiolreanim.org/Content/files/sayilar/18/TARD_45_3_129_138.pdf, Access Date: September 22, 2021
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801.
9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:775.
10. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005; 365:63.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250.
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45:486.
13. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases,

- injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
14. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
 15. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAB Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273:934.
 16. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
 17. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
 18. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.
 19. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
 20. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:202.
 21. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2018; 33:116.
 22. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210.
 23. Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med* 2009; 24:63.
 24. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
 25. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-247
 26. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003;37:50-58
 27. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>, Access Date: September 24, 2021
 28. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117.
 29. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629.
 30. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA* 2016; 315:1469.
 31. Meyer N, Harhay MO, Small DS, et al. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis. *Crit Care Med* 2018; 46:354.
 32. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
 33. Knaus WA, Sun X, Nystrom O, Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656.
 34. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
 35. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:77.
 36. Neyra JA, Canepa-Escaró F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality

- in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2015; 43:1938.
37. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med* 2016; 44:764.
 38. van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response. *Crit Care Med* 2016; 44:1338.
 39. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med* 2017; 45:781.
 40. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57.
 41. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204.
 42. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
 43. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis cam – paign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
 44. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-017-4683-6#Sec32>, Access Date: September 29, 2021
 45. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA (1983) The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 5(1):35–53
 46. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42(8):1749–175
 47. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW (2012) Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res*. 12(1):1
 48. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87
 49. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):1
 50. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A (2016) Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 22(12):960–967