

BÖLÜM 11

SEPSİS HASTASINA ACİL YAKLAŞIM

Müslüm MÖNÜR¹

GİRİŞ

Sepsis acil servise (AS) başvuran önemli ölüm nedenlerinden biri olup, tanının konmasını takiben ilk birkaç saat içinde yapılan uygun acil yaklaşım ve müdahaleler ölüm oranlarının azalmasını sağlar. Ülkemizde kesin veriler olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 700000 hasta sepsis veya septik şok ile AS'lere başvurdukları raporlanmıştır (1, 2). AS'ye başvuran sepsis hastalarında, odağın tespiti ve olası etkene yönelik tedavinin başlanması kadar hemodinamik resusitasyon da önemlidir.

Sepsis ve ilişkili klinik tabloların görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun muhtemel nedenleri ise artan yaşlı hasta olgular, immunsupresyon ve çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlardır (2).

Sepsis ve Septik Şok Tanımı

Sepsisin eski tanımları sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerine göre değerlendirilmekteydi (3, 4). Bu kriterlerde vücut ısısı, taşikardi, taşipne ve lökosit sayısı değerlendirilse de; bu kriterlerden hiçbirisi enfeksiyona spesifik değildi. Yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastaların yarısının SIRS kriterlerini gösterdikleri görüldü de, bu hastalarda enfeksiyon olmadığı ve buna yönelik tedavi almadığı belirtilmiştir (5). Yine yapılan başka bir çalışmada ise sepsis tanısı olan hastaların bir kısmının 2'den az SIRS kriterini gösterdiği belirtilmiştir (6). Sadece 2 SIRS kriteri taşıyan hastaların sepsis olarak değerlendirilmesi gerçek sepsis insidansının ve sepsisten ölüm oranının az görülmesine yol açmıştır. Bu durum, mortalite artmasına rağmen hastane içi ölüm oranlarının göreceli olarak düşük görünmesine yol açmıştır (4).

Bu durum sepsis tanısı için klinisyenleri yeni arayışlara yönlendirmiş ve 2016 yılında yeni sepsis tanımı geliştirilmiştir (1, 4). Sepsis tanımı 2016 yılına kadar enfeksiyon ile tetiklenen fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan sendrom olarak tanımlanırken, 2016 yılında yayınlanan guideline göre "Enfeksi-

¹ Uzm. Dr. Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi drmuslummonur@gmail.com

yonu disregüle konak yanıtı sebebiyle görülen hayati tehdit edici organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Aynı guidelinede sepsis kriterleri değiştirilmiş, tanıma Sepsis-Related [Sequential] Organ Failure Assessment (SOFA) skoru eklenmiştir. Bu skorun 2 ve üzeri olması halinde hastalar septik olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Septik şok tablosu ise uygun ve yeterli sıvı replasmanına rağmen ortalama arteriyel kan basıncınının 65 mmHg altında olması ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'nin üzerinde olmasıdır (2).

Tablo 1: SOFA skoru					
Skor					
Sistem	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FIO ₂ . mmHg (kPa)	>400 (53.3)	<400 (53.3)	<300(40)	<200 (26.7) Solunum desteği ile	<100(13.3) Solunum desteği ile
Koagülasyon					
Platelet, x10 ³ /g/L	>150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer					
Bilirubin, mg/dL (gmol/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)
Kardiyovasküler	OAB > 70mmHg	OAB < 70mmHg	Dopamin<5 veya herhangi bir dozda dobutamin*	Dopamin 5.1-15 veya adrenalin <0.1 veya noradrenalin <0.1 *	Dopamin > 15 veya adrenalin). 1 veya noradrenalin > 0.1 *
Santral sinir sistemi					
Glasgow koma skoru**	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatin. mg/dL (pmol/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)
İdrar çıkışı, mL/d				<500	<200

FiO₂; fraksiyone oksijen, OAB; ortalama arteriyel kan basıncı, PaO₂; parsiyel oksijen basıncı *Saatte bir verilen katekolamin dozları µg/kg/min şeklinde verilir. **Glasgow koma skoru (GKS) 3-15 puan arası değişir; skor yükseldikçe nörolojik fonksiyonun daha iyi olduğunu gösterir.

SOFA kriterlerinin yoğunbakım dışı alanlarda uygulamasının çok mümkün olmaması sebebiyle, skora sistemi yoğun bakım dışındaki alanlara modellenmiş ve quick SOFA (qSOFA) skoru doğmuştur. Bu skora sistemi diğer skora sistemlerine göre daha başarılı ve kolay uygulanabilmektedir. qSOFA risk değerlendirmesi için değişen mental durum, sistolik kan basıncı (SKB) <100 mm Hg

veya solunum hızı ≥ 22 /dk değişkenlerini kullanır. 0 veya 1 puanlık bir qSOFA skoru ile karşılaştırıldığında, 2 veya 3 puanlık bir qSOFA skoru olan hastalarda 3 kat veya 14 kat daha yüksek ölüm riski vardır. Hastalar 2 veya daha fazla qSOFA kriterini karşılayana kadar tedavinin ertelenmemesi tavsiye edilmektedir (4) (Tablo 2).

Tablo 2: qSOFA skoru

Hipotansiyon ≤ 100 mmHg	1 puan
Bilinç bozukluğu GKS ≤ 13	1 puan
Takipne ≥ 22 /dk	1 puan

Risk Faktörleri

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden bir organ işlev bozukluğudur. Sepsis etyolojisinde bakteriyel enfeksiyonlar büyük çoğunlukta görülse de çok çeşitli patojenler sorumlu tutulmaktadır. Sepsis hastalarının yaklaşık 2/5'inde kültür negatif çıkmakta bu durum etkenin bakteri dışı olduğunu düşündürmektedir. Ancak buna rağmen viral sepsis tanısı çok nadirdir. Hemen hemen her virüs hassas hastalarda (ör. yenidoğanlar, bebekler ve diğer bağışıklığı baskılanmış gruplar) sepsise neden olabilir. Viral sepsisin görülme sıklığı net olarak bilinmemektedir. Sağlık alanında günümüzde bilimsel gelişmeler ışığında yeni kültür ortamları üretilse de, bazı mikroorganizmaların mevcut kültürlerde üretilmemesi, bazen birden çok patojen varlığı, bazen de araya giren basit bir patojenin yol açtığı flora bozukluğu sebebiyle normal flora üyesi bir mikroorganizmanın sepsise yol açması sepsis nedeninin belirlenmemesine yol açmış olabilir (7).

Günümüzde gram (+) bakterilere bağlı sepsisli hasta sıklığı hergün artış gösterse de, gram (-) bakteriler halen ilk sıradadır. Bu durum pnömosepsislerde artış ile ilişkilendirilmiştir. Fungal sepsis vakalarının sayısı özellikle son on yılda önemli artışlar göstermiş olsa da bakteriyel sepsis vakalarına göre sayıları daha azdır (2).

Sepsis için en büyük risk faktörleri arasında yakın geçmişteki yoğun bakım yatışı, bakteriyemi, yaşlılık (≥ 65), sayılabilir. Buna ek olarak diyabetes mellitus, immunsupresyon, obezite, toplum kaynaklı pnömoni, daha önceki hastane yatışları ve 90 gün içerisinde antibiyoterapi öyküsü, genetik faktörler, majör travma ve yanıklarda sepsis için risk faktörleri arasındadır.

Toplum kökenli pnömoniler (TKP) ve nozokomiyal kökenli pnömoniler, sepsis ve septik şokun en yaygın nedenidir (4, 8). Sepsis hastalarının yaklaşık 1/3'ünün

nozokomiyal kaynaklı olduğu ve mortalite oranının %10 olduğu belirtilmiştir (4). TKP'de en yaygın nedenleri arasında influenza virüsü ve Streptococcus pneumoniae (pnömokok) olduğu görülmektedir. Her iki patojen ayrı ayrı sepsise yol açsa da, birlikte veya birbirleri üzerine süper enfeksiyon şeklinde de sepsise yol açabilir (9).

Yapılan çalışmalarda sepsisin gerçek prevalansının hastanede yatan erişkinlerde %6 kadar yüksek olduğunu (10,11), gelecek 30 yıl içinde yıllık görülme sıklığının 2 katına çıkabileceği belirtilmektedir (10,12). Yüksek ölüm oranına sahip olan sepsisin hastane içi ölüm oranı yaklaşık %15 olmakla birlikte bu oran yoğun bakım ünitelerinde %20 ile %45 civarındadır (10,11).

Sepsis ve septik şoktaki hastalarda en sık odak akciğerler (%36-%42) olduğu bildirilmiştir. Bunu genitoüriner sistem (%10-18), karın (%8-9) ve yaralar veya yumuşak dokular (%7-9) takip eder. Yapılan bir çalışmada belirlenen sepsis kaynakları arasında en sık Staphylococcus aureus (%20,5), Pseudomonas türleri (%19,9), Escherichia coli (%16,0), Klebsiella türleri (%12,7), Enterococcus (%10,9) ve Staphylococcus epidermidis (%10,8) görülmektedir. Ayrıca Candida (%17,0) ve diğer mikroorganizmalarla enfekte hastalarda da sıklıkla sepsis gelişebilir (13).

Sepsis patofizyolojisi birçok faktöre bağlı karmaşık bir süreçtir. Sepsis hem proinflatuvar hem de antiinflatuvar süreci tetiklemesi sonucu doku hasarı ve organ yetmezliği gelişebilir. Enfeksiyona yol açan patojenler ve bu patojenlere ait ürünler bakteriyemiye yol açsa da, bu maddeler sepsis oluşumu için tek başlarına yeterli olmazlar. Bu aşamada asıl önemli olan unsur konakçı immun yanıtıdır. Gram (-) bakterilerin hücre duvarında yer alan ve sepsis oluşumunda etkin rol oynayan endotoksin, proteazlar ve ekzotoksinler patojen ilişkili moleküller olup; aralarında en güçlü olanı gram (-) bakteri ürünü lipopolisakkaridlerdir (LPS). LPS'nin yapısı O-antijeni, lipid-A ve kor polisakkaridinden meydana gelir ve gram (-) bakterilerin hücre duvarlarının en dış kısmında yer alır. Lipid A, doymuş yağ asitlerinden meydana gelen bir yapı olup; şok ve yüksek ateşten sorumlu olan asıl endotoksindir. Ayrıca LPS'ler nötrofil ve makrofajlardan sitokin salınımına yol açarak ta ateş,yorgunluk, iştah kaybı, kas ve eklem ağrısı gibi semptomlara yol açar. Gram (+) bakterilerde endotoksin bulunmasa da; hemolizinler, lipoteikoik asit, ekzotoksin, enterotoksinler ve peptidoglikanlar gibi yapılar bulunur. Bu toksinler ve antijenik yapılara bağlı septik sürecin başlaması için konak hücrelerde LPS bağlayıcı protein ve plazma membranının dış kısmında CD14 reseptörlerinin bulunması gereklidir. Dentrik hücreler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar gibi bazı hücre grupları CD14 reseptörü bulundurmazlar, bu hücreler sCD14 ile etkileşime girerek LPS tarafından uyarılırlar. Sonuç olarak LPS-LPS bağlayıcı protein kompleksi, toll-like reseptörler (TLR) üzerinden etki ederek septik sürece yol

açmaktadır. TLR-4, LPS üzerinden, TLR-2 ise gram (+) hücre duvarını tanıyan reseptördür.

Bakteriyemiye takiben endotoksin, ekzotoksin ve antijenik yapılar, CD14 reseptörü üzerinden mononükleer-fagosit sistem hücrelerini uyararak etkinlik gösterir. Monositlerden trombosit aktive edici faktör (PAF), tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerden IL-6 ve IL-1; T hücrelerini aktive ederek granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), γ -interferon, IL-2 ve IL-4 salınımına yol açarlar. Salınan bu sitokinlerin temel görevi enfeksiyon odağına karşı savunma yapmak olsa da, sepsis durumunda aşırı şekilde aktive olarak dengenin bozulmasına yol açar. Ortamda bulunan bu aşırı sitokinler, endotel hücrelerinde hasara yol açarlar. Sitokinlerin dolaylı veya endotoksinin doğrudan etkisi sonucu araşidonik asitten prostaglandin, tromboksan gibi maddeler sentezlenerek dolaşıma katılırlar. Bu durum kapiller permabilitede artışına, sonuç olarak endotel hücrelerinde hasarına ve mikrosirkülasyonda kanın göllenmesine yol açar. Şok tablosunda görülen vazodilatasyonun temel nedeni ise hasarlanan endotel duvarından salınan nitrik oksit (NO) olup, vücutta bilinen en güçlü vazodilatatördür.

Lökositler yüzeyindeki adezyon moleküllerini TNF tarafından aktive edilmesi sonucu nötrofillerin sitoplazmasında bulunan granüllerin hücre dışına çıkarak endotel hasarına yol açar. Endotelin zedelenmesi hemodinamik değişikliklere ve organ yetmezliğine neden olur.

Kompleman sistemi hücre zarında yer alan bir grup protein olup; vücudun savunma sisteminde ve antikorun aracılık ettiği doku hasarında rol oynarlar. Endotoksinler; nörofil, makrofaj, mast hücrelerinde C3a ve C5a kompleman reseptörlerini aktive ederek, hipotansiyona yol açan histamin benzeri vazokaktif maddelerin salınımına neden olurlar. Sonuç olarak proinflamatuvar süreç, sepsise yol açan patojen sebebiyle aktive olur ve patojenin etkisiz hale getirilmesini sağlar. Antiinflamatuvar süreç ise, dokuların iyileşmesi amacıyla konak tarafından aktif hale getirilir. Bu iki sistem arasında dengesizlik, vücutta aşırı doku yıkımına veya immünosupresyona yol açar. Bu durum ayrıca bireyin ikincil enfeksiyonlara olan eğilimini artırır. Bu durum bireyin ve patojenin özelliklerine bağlıdır (14,15).

Bulgu ve Belirtiler

Sepsise özgü şikayet bulgu veya belirtiler tanımlanmamıştır. Enfeksiyon odağına bağlı olarak değişik yakınma veya bulgu verebilirler. Bunun yanında hastanın mevcut yaş, komorbidite, alışkanlıklar (sigara, alkol) vb. gibi hastaya bağlı faktörler ve mikroorganizmanın tipi, organizma yükü, virulansı gibi mikroorganizmaya ait faktörlere de bağlıdır.

Ateş genellikle hastalarda hipertermi ($>38,3^{\circ}\text{C}$) görülse de, birçok olgularda hipotermide ($<36^{\circ}\text{C}$) görülebilir. Özellikle bakteriye bağlı sepsisli olgularda ateşin 39°C üzerinde olması beklenir. Özellikle septik şok kliniği gelişen hastalarda hipotansiyon gelişebilir. Bu hastaların SKB'de genel olarak 40mmHg kadar düşüş beklenir. qSOFA kriterlerine göre SKB'nin 100mmHg'nın altında olması bir kriter olarak kabul edilmektedir. Aynı kritere göre uygun inotrop desteğine rağmen ortalama arteriyel kan basıncınının 65 mmHg altında olması durumunda septik şok tablosunda kabul edilir. Sepsis şok kliniğine doğru gidildikçe organlara giden kan akımının artması ve deriye giden kan akımının azalması sonucu cilt daha soğuk hal alır. Daha ciddi kliniklerde hastalarda ekstremitelerden başlayan siyanoz görülebilir. Vücudun hemodinamiyi koruma çabası oligüri veya anüriye yol açabilir. Sepsisin yol açan en sık patolojilerden birinin pnömoni olması sebebiyle, solunum yoluna ait fizik muayene bulguları ön plana çıkabilir. Pnömoniye bağlı sepsislerde en sık fizik muayene bulgusu takipne ön planda olup, bu hastalarda ral, ronküs gibi dinleme bulgularıda görülür. Nitekim qSOFA kriterlerinden biride solunum sayısının dakikada 22'den fazla olmasıdır. Hastaların birçoğunda altta yatan komorbiditelerinde kısmi etkisi ve hipoperfüzyona bağlı mental bozukluklar, ajitasyon ve huzursuzluk meydana gelebilir. Hastada diğer sepsis odaklarına bağlı olarak batında hassasiyet, rebaund, defans, azalmış bağırsak sesleri, yumuşak dokuda lokal inflamasyon bulguları, vb. gibi muayene bulguları da görülebilir (2).

Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Sepsisli olgularda istenen tetkikler hem odağın belirlenmesi hemde hastanın hemodinamisini göstermesi açısından önemlidir. Bu tetkikler arasında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, koagülasyon faktörleri, d-dimer, serum laktat düzeyi, arteriyel kan gazı, idrar/kan kültürü, prokalsitonin, tam idrar tetkiki ve etkene yönelik olarak görüntüleme sayılabilir. Bununla birlikte hiçbir tetkik, sepsis tanısı için spesifik değildir (2, 16).

Tam kan sayımı içerisinde yer alan lökosit sayısı geçmiş dönemlerde SIRS kriterleri arasında yer alsada, günümüzde enfeksiyon varlığını desteklediği düşünülmektedir. Tam kan sayımında yer alan trombosit sayısı; biyokimyasal markerlardan olan bilirübin ve böbrek fonksiyon bozukluğunu, arteriyel kan gazında tespit edilen hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) SOFA kriterleri yer arasında yer alan parameteler olup, kötü klinik seyir riskini gösteren kriterler arasındadır. Serum laktat düzeyinin yüksekliğinin şok ve organ yetmezliğinden bağımsız olarak mortalite açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir. Serum laktat sınırı değerinin qSOFA için cut-off değerinin altında kalması sebebiyle, qSOFA skoruna dahil edilmemiş; bununla birlikte laktat seviyesinin 2 mmol/L üzerinde olduğu durumun qSOFA'ya dahil edildiği durumlarda ölüm oranı öngörüsü anlamlı oranda artmıştır (2, 16).

Prokalsitonin ve c-reaktif proteinin (CRP) klinik olarak yararlı olduğu, hatta klinik seyir ve tedavide antibiyotik kararı için de umut verici testler olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tanı doğruluk oranı ve kritik hastalarda sepsis tanı ve klinik seyrin ve ölüm oranlarının belirlenmesinde yetersiz kalması tanı değerini düşürür. Sepsisli hastaların yaklaşık üçte birinde, hiçbir nedensel patojen tanımlanamaz (10).

Acil Yaklaşım ve Yönetim

Sepsis tedavisinin acil yönetiminde temel unsur geciktirilmeden sıvı tedavisinin başlanmasıdır. Sepsis nedeniyle görülen hipoperfüzyon; akut organ disfonksiyonu, kan basıncında azalma ve serum laktatın da artış ile kendini gösterebilir. Sepsiste hastanın kliniği göz önünde bulundurularak sıvı tedavisine ilk 3 saat içinde 30 ml/kg vücut ağırlığı kristalloid solüsyonu ile başlanması önerilmektedir. Ayrıca bazı hasta gruplarında bu sıvı miktarının fazla olduğu, bazı hasta gruplarında ise daha fazla sıvıya ihtiyaç duyulabileceği, bu nedenle hastaların hemodinamisi izlenerek uygun miktarda sıvı verilmesi gerekliliği savunulmuştur. Bazı çalışmalarda ilk 12 saat içinde 30 ml/kg vücut ağırlığı kristalloid sıvı bolusunun tamamlanmasının sağkalım avantajı göstermediği saptanmıştır. Santral venöz basıncın (CVP) sıvı tedavisini yönlendirmek için tek başına kullanılması günümüzde önerilmemektedir. Bunun temel nedeni CVP'nin belirli bir aralıkta volüm yanıtını öngörmede sınırlı kalmasıdır (4).

Tüm sepsis vakalarının yaklaşık 2/5'inde kültür negatiftir. Bu durum yeterli testler yapılması durumunda bakteri dışı bir mikroorganizmanın etken olabileceğini düşündürmektedir (7). Buna rağmen, tüm vakalarda sepsis tanısı sonrası geniş spektrumlu antibiyotiklerin erken kullanımı sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada septik şok ile başvuran hastaların hayatta kalma oranı, antimikrobiyallerin uygulanmadığı her saat için ortalama %7,6 azalttığı vurgulanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada sepsise yol açan etkenin viral olması durumunda, kullanılan antibiyotiklerin faydası olmayacağı hatta hastada yan etki gelişme riskini artıracak belirtilmiştir. Bu nedenle sepsis hastalarında antibiyotik başlanacak vakalarda daha dikkatli olunması gerektiğinin altı çizilmiştir. Sepsis ön tanısı ile tedavi başlanan olgularda, tanının kesinleşmemesi, sepsisin dışlanması veya bakteri dışı patojen tespiti durumunda antibiyotik tedavisinin devam edilmemesi gerekmektedir. Antimikrobiyal tedavi verilen olgularda ise seçilen antibiyotiğin metisilin dirençli stafilokok aureus (MRSA) ve ikili gram negatif etkinliği olan ajanlardan seçilmesi gerekmektedir. Özellikle immün sistem zayıflığı tespit edilen olguların fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli olduğu, bu hasta gruplarında antifungal ajan kullanılması önerilmektedir. Viral patojen tespiti durumlarında

ise uygun antiviral başlanması, süper enfeksiyon düşünülen olgularda ise olası etkene yönelik antibiyotik eklenmesi önerilmektedir. Başlanan ajan her ne olursa olsun mümkün olan en kısa süre zarfında sonlandırılması öneriler arasında yer almaktadır (17).

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif seyreden ancak gerçek bir sıvı açığı olmayan hastalara vazopresörler önerilmektedir. İlk tercih edilmesi önerilen noradrenalin olsa da, yetersiz kalındığı durumunda doz azaltılarak vazopressin eklenebilir. Bu ikilinin yetersiz kaldığı durumlarda ise tedaviye adrenalin eklenmesi önerilir. Kardiyak disfonksiyonlu sıvı açığı olmayan hipotansif seyreden sepsis olgularında noradrenalin ile birlikte dobutamin kullanılabilir veya adrenalin tek başına kullanılabilir (2, 18).

Yapılan çalışmalarda immünmodülatörlerin sepsis veya sepsis benzeri hastalıklar ile sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyonların önlenilebileceği fikri önem kazanmıştır. Sepsiste immünomodülasyon, TNF- α gibi enflamatuar mediatör moleküllerin etkilerini değiştirerek veya bunlara karşı koyarak etki edebileceği; kortikosteroidlerin ise geniş anti-enflamatuar etki göstererek aşırı inflamasyonun zararlı etkilerininin azaltılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte, immünomodülatör ilaçlar için yapılan çoğu çalışma başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Son yıllarda, sepsise karşı immünoterapiye yönelik immün sistemi uyarıcı bir yaklaşım benimsenmeye başlanmış, interlökin (IL)-7 ve granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi immüno-uyarıcı sitokinlerin seçici olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada immün bas-kılama hakim olduktan sonra, immün sistemi uyarıcı bir yaklaşımın faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Endotel bariyer disfonksiyonun giderilmesinin ciddi viral enfeksiyonlar ve sepsisin tedavisinde faydalı olabileceği; Endotel bariyer bütünlüğünü korunmasının veya bozulan endotel bariyerinin eski haline getirilmesi durumunda bazı viral enfeksiyonlarda umut verici tedaviler olabileceği düşünülmektedir. Ciddi viral enfeksiyonların veya sepsisin tedavisinde kullanılabilen endotelial bütünlüğün korunmasına yardımcı olduğu bilinen birkaç ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar hem sepsis, hem de diğer kritik hastalıklarda kanıtlanmış faydaları olan statinler ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi ilaçlardır. Bu ilaçların, Ebola ve influenza gibi şiddetli viral enfeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar sağladığı görülmüştür (7).

KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546-54.
2. Gür A. Acil Servise Başvuran Sepsis ve Septik Şok Tanılı Hastaların Prognoz ve Mortalitetlerinin Öngörülmesinde Laktat, Baz Defisiti ve Albuminin Beraber Değerlendirilmesi. 2022.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, 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(8):775-87.
4. Brunkhorst F, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen S, Meier-Hellmann A, et al. S3-leitlinie sepsis-prävention, diagnose, therapie und nachsorge. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2020;115(2):37-109.
5. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(8):958-64.
6. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1629-38.
7. Lin G-L, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2147.
8. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*. 2007;33(4):606-18.
9. von Baum H, Schweiger B, Welte T, Marre R, Suttrop N, Pletz M, et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German competence network for community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2011;37(5):1151-7.
10. Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019;57(9):1281-3.
11. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *Jama*. 2017;318(13):1241-9.
12. Angus DC, Kelley M, Schmitz R, White A, Popovich Jr J. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *Jama*. 2000;284(21):2762-70.
13. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
14. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
15. ÜVENÇ EN, Feride K. Sepsis Patogenezi, Tanı ve Tedavisi Sepsiste Oksidatif Stres ve Sepsis İnflamasyon İlişkisi, Sepsiste Deneysel Modeller. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2022;19(2):145-51.
16. Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):1-11.
17. Choi S-H, Hong S-B, Ko G-B, Lee Y, Park HJ, Park S-Y, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(4):325-32.
18. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*. 2021;47(11):1181-247.