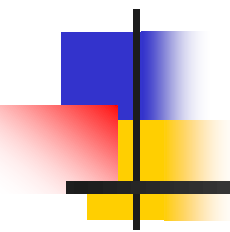


SEPSİSTE SON ÇALIŞMALAR NE DİYOR?



Selçuk COŞKUN
Doç.Dr;Başasistan;ATU
Ankara Atatürk Eğitim Araştırma
Hastanesi Acil Kliniği

Genel Olarak Sepsis....

- En pahalı sağlık durumlarından biri, belki de en pahalısı—2011 yılında yıllık min 20 milyar dolar harcanmış
- Mortalite yüksek--%30,5-46,5, en son ABD de CDC verilerine göre yıllık 1 milyon vaka, 258.000 mortalite
- Enfeksiyon nedeniyle olan ölümün başlıca nedeni,
- Standart diyagnostik testi yok,--Olsa iyi olurdu..
 - Sepsis ve septik şoku diğer hastalıklar ve durumlardan
 - Sepsisi Septik şoktan
- Unkomplike enfeksiyonun sepsis ve septik şoktan ayrılması önemli bir basamak



Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707-10.

The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.

Vincent JL¹, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG.

Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):774-5. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.

Sepsis definitions: time for change.

Vincent JL¹, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ.

Nat Rev Immunol. 2013 Dec;13(12):862-74. doi: 10.1038/nri3552. Epub 2013 Nov 15.

Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy.

Hotchkiss RS¹, Monneret G, Payen D.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Severe Sepsis and Septic Shock

Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2013; 369:840-851 | **August 29, 2013** | DOI: 10.1056/NEJMra1208623

PLoS One. 2013;8(3):e60501. doi: 10.1371/journal.pone.0060501. Epub 2013 Mar 27.

Transcriptional instability during evolving sepsis may limit biomarker based risk stratification.

Kwan A¹, Hubank M, Rashid A, Klein N, Peters MJ.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

Kirsi-Majja Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M., D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2015; 372:1629-1638 | **April 23, 2015** | DOI: 10.1056/NEJMoa1415236

Immunity. 2014 Apr 17;40(4):463-75. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.

Sepsis: current dogma and new perspectives.

Deutschman CS¹, Tracey KJ².

Crit Care Med. 2016 Mar;44(3):e113-21. doi: 10.1097/CCM.0000000000001730.

A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria.

Angus DC¹, Seymour CW, Coopersmith CM, Deutschman CS, Klompas M, Levy MM, Martin GS, Osborn TM, Rhee C, Watson RS.

Crit Care Med. 2016 Mar;44(3):e122-30. doi: 10.1097/CCM.0000000000001724.

Application of a Framework to Assess the Usefulness of Alternative Sepsis Criteria.

Seymour CW¹, Coopersmith CM, Deutschman CS, Gesten F, Klompas M, Levy M, Martin GS, Osborn TM, Rhee C, Warren DK, Watson RS, Angus DC.

Sepsis definitions: time for change.

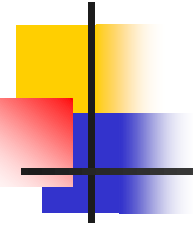
Vincent JL¹, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ.

- SIRS yaklaşımının bazı temel problemlerinden bahsediyor
 - Yoğun bakıma kabul edilen tüm hastaların %90 ında mevcut- yanık, travma pankreatit- enfeksiyonla ilişki? Eğer sepsis=SIRS+ enfeksiyon ise başka deyişle sepsis=enfeksiyon oluyor
 - Bireylerin enfeksiyona yanıtı farklı—enfeksiyon, kolonizasyon kavramı, basit bir ÜSYE de bile taşikardi, hiperventilasyon, takipne, beyaz küre yüksekliği mevcut
 - Toll-like receptor (TLR) ve the nucleotide-binding oligomerisation domain (NOD) protein ailesi gibi **konakçıdaki paternler fenotipik farklı yanıt verilmesini sağlıyor**
 - **Mikrobik moleküler yapılar farklı yanıt verilmesini sağlıyor** -- endotoksin veya lipoteichoic asit vb

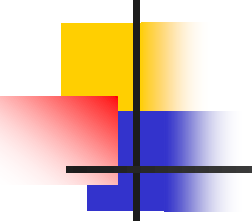
Sepsis definitions: time for change.

Vincent JL¹, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ.

- 'Sepsis ne sadece bir enfeksiyona yanıt ne de bir steril enflamasyondur. Sepsis konakçının organ disfonksiyonu ile sonuçlanan kendi kendine sona ermeyen, yıkıcı inflamatuvar yanıttır' diyor
- 6 organ sistemindeki disfonksiyona işaret ediyor
- Kardiovaskular, Respiratuvar, Renal, Nörolojik, Hepatik, Koagulasyon.
- Diğer organ sistelerindeki bozukluklar objektif, ölçülebilir, objektif bulunmuyor.
- Bakteriel enfeksiyonlar klinik yaklaşım, kültür, radyoloji ile tanı konulabilir
- Fungal, parazitik ve özellikle viral etyoloji zor tanı alabilir.
- Antibiyotik + kaynak kontrolü + perfüzyonun idamesi öneriliyor



- En son Sepsis ve Septik şok tanı tanımı 2001 de yapılmış, epidemiyoloji, patobiyoloji (morfoloji, organ fonksiyonu biyokimya ve dolaşım sistemi) ve sepsis yönetimindeki değişiklikler yeniden gözden geçirmeyi gerekli kılmış
 - 1991—Sepsis1
 - 2001--Sepsis 2
 - 2016- Sepsis 3
-
- Sepsis 3.0 ın erken tanıma, farkındalık, daha zamanında sepsis yönetimi sağlayacağı düşünülüyor



Yeni Tanımlamalar İzlenen Yol....

- Society of Critical Care Medicine's (SCCM) 45th Critical Care Congress, Orlando, Florida da deklere edilen ve daha sonra Subat 2016 JAMA da yayınlanan Sepsis 3.0 ortaya çıkmış
- Ocak 2014--SCCM (Society of Critical Care Medicine) ve the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) den sepsis çalışmalarına yön veren 19 lider önderliğinde arkalarına 6 kıtadan 31 medikal birlik desteği ile birlikte kritik bakım, yoğun bakım, acil tıp, enfeksiyon hastalıkları, aile hekimliği disiplinlerini kapsayan bir çalışma kararı alınıyor.
- Uzman görüşüne başvurulun önceki toplantılara kıyasla sistematik literatür taramaları ve ampirik veri analizleri kullanılmış.

Takvimde Sepsis İçin Önemli Bir Yıl:2016

2001 den bu yana tanı ve farkındalıkta değişiklik!

JAMA

The Journal of the
American Medical Association

JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) **FREE**

Mervyn Singer, MD, FRCP¹; Clifford S. Deutschman, MD, MS²; Christopher Warren Seymour, MD, MSc³; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM⁴; Djillali Annane, MD, PhD⁵; Michael Bauer, MD⁶; Rinaldo Bellomo, MD⁷; Gordon R. Bernard, MD⁸; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD⁹; Craig M. Coopersmith, MD¹⁰; Richard S. Hotchkiss, MD¹¹; Mitchell M. Levy, MD¹²; John C. Marshall, MD¹³; Greg S. Martin, MD, MSc¹⁴; Steven M. Opal, MD¹²; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS^{15,16}; Tom van der Poll, MD, PhD¹⁷; Jean-Louis Vincent, MD, PhD¹⁸; Derek C. Angus, MD, MPH^{19,20}

JAMA

The Journal of the
American Medical Association

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc^{1,2}; Vincent X. Liu, MD, MSc³; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD^{4,5,6}; Frank M. Brunkhorst, MD⁷; Thomas D. Rea, MD, MPH⁸; André Scherag, PhD⁹; Gordon Rubenfeld, MD, MSc¹⁰; Jeremy M. Kahn, MD, MSc^{1,2}; Manu Shankar-Hari, MD, MSc¹¹; Mervyn Singer, MD, FRCP¹²; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹³; Gabriel J. Escobar, MD^{4,5,6}; Derek C. Angus, MD, MPH^{1,2}

JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288.

JAMA

The Journal of the
American Medical Association

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)

Manu Shankar-Hari, MD, MSc^{1,2}; Gary S. Phillips, MAS³; Mitchell L. Levy, MD⁴; Christopher W. Seymour, MD, MSc⁵; Vincent X. Liu, MD, MSc⁶; Clifford S. Deutschman, MD^{7,8,9}; Derek C. Angus, MD, MPH^{5,10}; Gordon D. Rubenfeld, MD, MSc^{11,12}; Mervyn Singer, MD, FRCP¹³; for the Sepsis Definitions Task Force

JAMA. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289.

Text Size: A A A

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

Seymour CW¹, Liu VX², Iwashyna TJ³, Brunkhorst FM⁴, Rea TD⁵, Scherag A⁶, Rubenfeld G⁷, Kahn JM¹, Shankar-Hari M⁸, Singer M⁹, Deutschman CS¹⁰, Escobar GJ³, Angus DC¹.

- Toplamda 1,3 milyon hasta karşılayan 12 akademik ve hizmet hastanesinde 148.907 enfeksiyonu olan hasta incelemeye alınmış.
- Mortalite, hastane içi mortalite, yoğun bakım takibi (3 gün ve daha fazla); yaş cinsiyet, komorbiditeler valide edilmiş.
- SOFA, SOFA değişimi

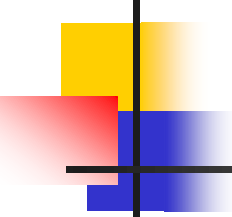
Table 1. Variables for Candidate Sepsis Criteria Among Encounters With Suspected Infection

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Criteria (Range, 0-4 Criteria)	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Range, 0-24 Points)	Logistic Organ Dysfunction System (LODS) (Range, 0-22 Points) ^a	Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) (Range, 0-3 Points)
Respiratory rate, breaths per minute	PaO ₂ /FiO ₂ ratio	PaO ₂ /FiO ₂ ratio	Respiratory rate, breaths per minute
White blood cell count, 10 ⁹ /L	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score
Bands, %	Mean arterial pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg
Heart rate, beats per minute	Administration of vasopressors with type/dose/rate of infusion	Heart rate, beats per minute	
Temperature, °C	Serum creatinine, mg/dL, or urine output, mL/d	Serum creatinine, mg/dL	
Arterial carbon dioxide tension, mm Hg	Bilirubin, mg/dL	Bilirubin, mg/dL	
	Platelet count, 10 ⁹ /L	Platelet count, 10 ⁹ /L	
		White blood cell count, 10 ⁹ /L	
		Urine output, L/d	
		Serum urea, mmol/L	
		Prothrombin time, % of standard	



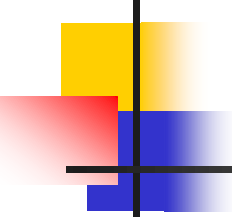
Sepsis 3.0

- Sepsis; Fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin enfeksiyon ile tetiklendiği bir sendromdur ve major bir toplum sağlığı problemidir.
- Yıllar geçtikçe harcamalar artıyor. Harcama artışına sebep olarak
 - İnsidans artmakta,
 - Yaşlanan populasyon, komorbidite artışı
 - Farkındalıktaki artış
 - Kodlamadaki doğrulukların artması, harcamaların karşılanmasındaki artış



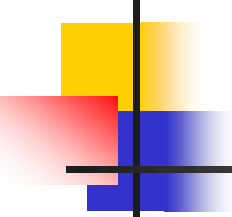
Sepsis 3.0 -- Anahtar Konseptler

- *Sepsis*, eğer farkedilmez veya düzgün tedavi edilmezse **enfeksiyon nedeniyle olan ölümün başlıca nedenidir**.
- Sepsis sendromu patojen faktörleri ve konakçı faktörleri (yaş, cinsiyet, ırk, komorbiditeler, çevresel, genetik) tarafından şekillenir, karakteristikleri zaman içinde evrilir. Sepsisi enfeksiyondan ayıran aberan veya disregüle konakçı ve **organ disfonksiyonunun** bulunmasıdır.
- Sepsise bağlı **organ disfonksiyonu okült olabilir**, yeni gelişen organ disfonksiyonu farkedilememiş enfeksiyon olabilir. Herhangibir açıklanmamış organ disfonksiyonunda altta yatan enfeksiyon olasılığının araştırılması gerekir.
- Sepsisin klinik ve biyolojik fenotipi daha önceki akut hastalıklar, uzun zamanlı olan komorbiditeler, ilaçlar, tedaviler ve girişimler ile modifiye bir halde olabilir.
- Spesifik enfeksiyonlar generalize disregüle sistemik konakçı yanıtına sebep olmadan lokal organ disfonksiyonuna sebebiyet vermiş olabilir



SIRS Kriterleri?

- Halihazırda kullanılan 2 ve daha fazla SIRS kriterinin sepsis tanısında kullanılması oybirliği ile **YARARSIZ** bulundu. sebepler;
 - Beyaz küre, ateş ve kalp hızı değişikliklerinin **inflamasyonu yansıttığı**, konağı 'tehlikeye' karşı yanıtı olduğu -- sadece enfeksiyon ile ilintili değil—stres markerı
 - SIRS kriterlerinin disregüle, **hayati tehlikeye karşı yanıtı gerektiği kadar göstermediği**
 - SIRS kriterlerinin birçok hiçbir zaman enfeksiyon gelişmeyecek veya **kötü gidişata sebebiyet vermeyecek hospitalize edilen hastada bulunuyor olması**
 - Yeni Zellenda ve Avustralyada belirgin morbidite ve mortalite ile seyreden hastaların **1/8 inde 2 den daha az SIRS kriteri olması**
 - Yaşlı, **immunkompromize, malnutrize hastalar** SIRS kriterlerini gösteremeyebilir



Ciddi Sepsis Tanımına Ne Oldu?

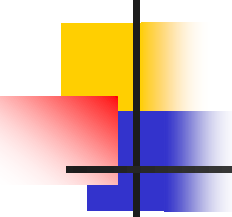
- Ciddi bir değişim... ARTIK YOK
- Bir çok klinisyen zaten yanlış kullanıyordu. Yani sepsisi enfeksiyon, ciddi sepsisi sepsis olarak niteliyordu.
- Farklı tanımlamalar farklı sonuçlara sebebiyet verebiliyordu:

Different Criteria, Different Results

Mortality from septic shock

- Australia – 22%
 - Kaukonen et al, 2014
- Germany – 60.5%
 - Heublein et al, In press
- The Netherlands – 60%
 - Klein-Klouwenberg et al, 2012

- Sepsisin zaten %10 mortalitesi mevcut
 - Bu durum zaten oldukça ciddi.
 - Sepsis tek başına kalp krizi, felç, travmadan daha yüksek mortaliteye sahip
 - Erken tanımanın mortaliteyi azaltacağına daha fazla dikkat çekme ihtiyacı



Organ Disfonksiyonu Kavramı

- Organ disfonksiyonu unkomplike enfeksiyonu sepsisten ayırmak için bir eşik değeri olduğu farkedildi.
- Bir çok skorelama sistemi ile klinik, laboratuvar, tıropotik yaklaşımlar incelenmiş ve **Sequential (Ardışık) [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (SOFA)** üzerinde karar kılınmış.
- Yüksek SOFA skorunun artmış mortalite ihtimalini gösterdiği tespit edilmiş.
- Skoru organ sistemlerindeki anormallikler ile arttığı gözlemlenmiş.
- Klinisyen
 - **Enfeksiyon varlığında her daim organ disfonksiyonu var mı?**
 - **Tersi de doğru—Organ disfonksiyonu varlığında enfeksiyon var mı?** diye bakmalı
- PaO₂, trombosit, kreatinin, bilirubin değerlerinin ölçülmesine ihtiyaç var, sınır değerler konsensus şeklinde belirlenmiş.



Sepsis Tanımı

- Dünya genelindeki önemine rağmen sepsis farkındalığı düşük
- Anlaşılabilir tanım, klinik yaklaşım ve tedavinin geliştirilmesi, erken identifikasyon için gerekli
- Sepsis sendromu, septisemi ve ciddi sepsis tanımlamaları yerine sadece sepsis tanımlanmış.
- Sepsis: "Konağın enfeksiyona karşı düzensiz yanıtına bağlı organ disfonksiyonu"
- Organ disfonksiyonu: Enfeksiyona bağlı total SOFA skorunda ≥ 2 puandan fazla akut değişiklik
 - Önceden organ disfonksiyonu bilinmiyorsa bazal skor 0 kabul edilecek
 - Enfeksiyon birlikteliğinde SOFA skorunda ≥ 2 puandan fazla değişiklik %10 mortalite artışı
 - SOFA skoru ≥ 2 olan hastalar SOFA skoru < 2 olanlardan 2-25 kat daha fazla ölüm riskine sahip

Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA)

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.

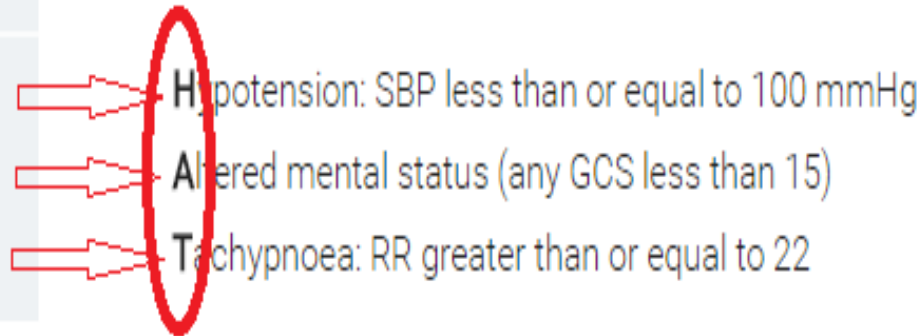
qSOFA

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

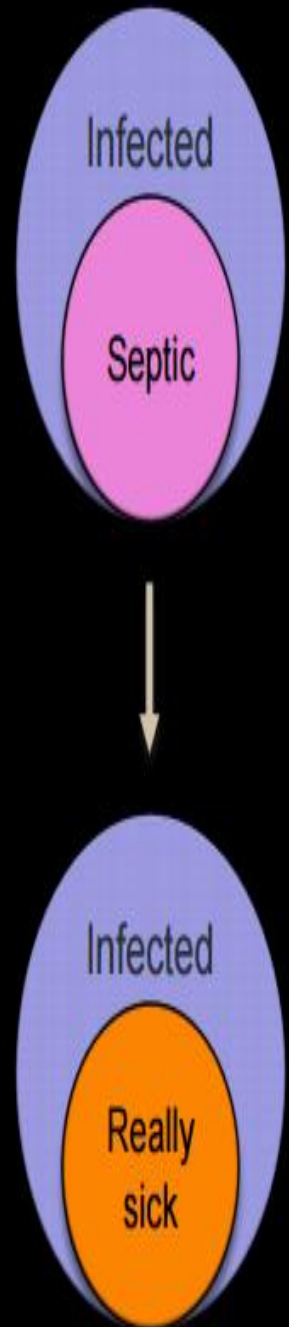
Systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg

Altered mentation

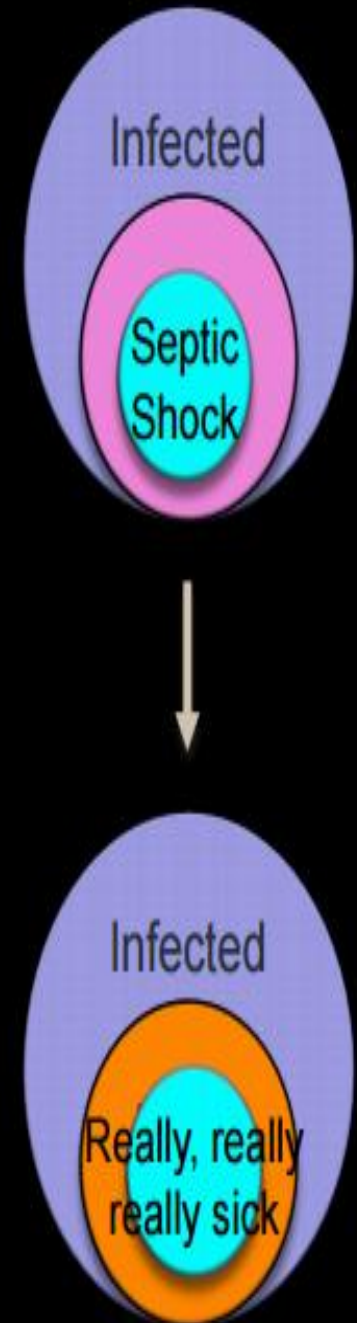
Respiratory rate ≥ 22 /min



- qSOFA sepsisi tanımlamıyor, kan testlerine ihtiyacı yok
- 2 den fazla qSOFA kriteri artmış mortalite ve 3 günden uzun yoğun bakım takibi gerekebileceği öngörüsünde bulunuyor
- Organ disfonksiyonunu araştırmayı gerektiriyor.



Septik Şok

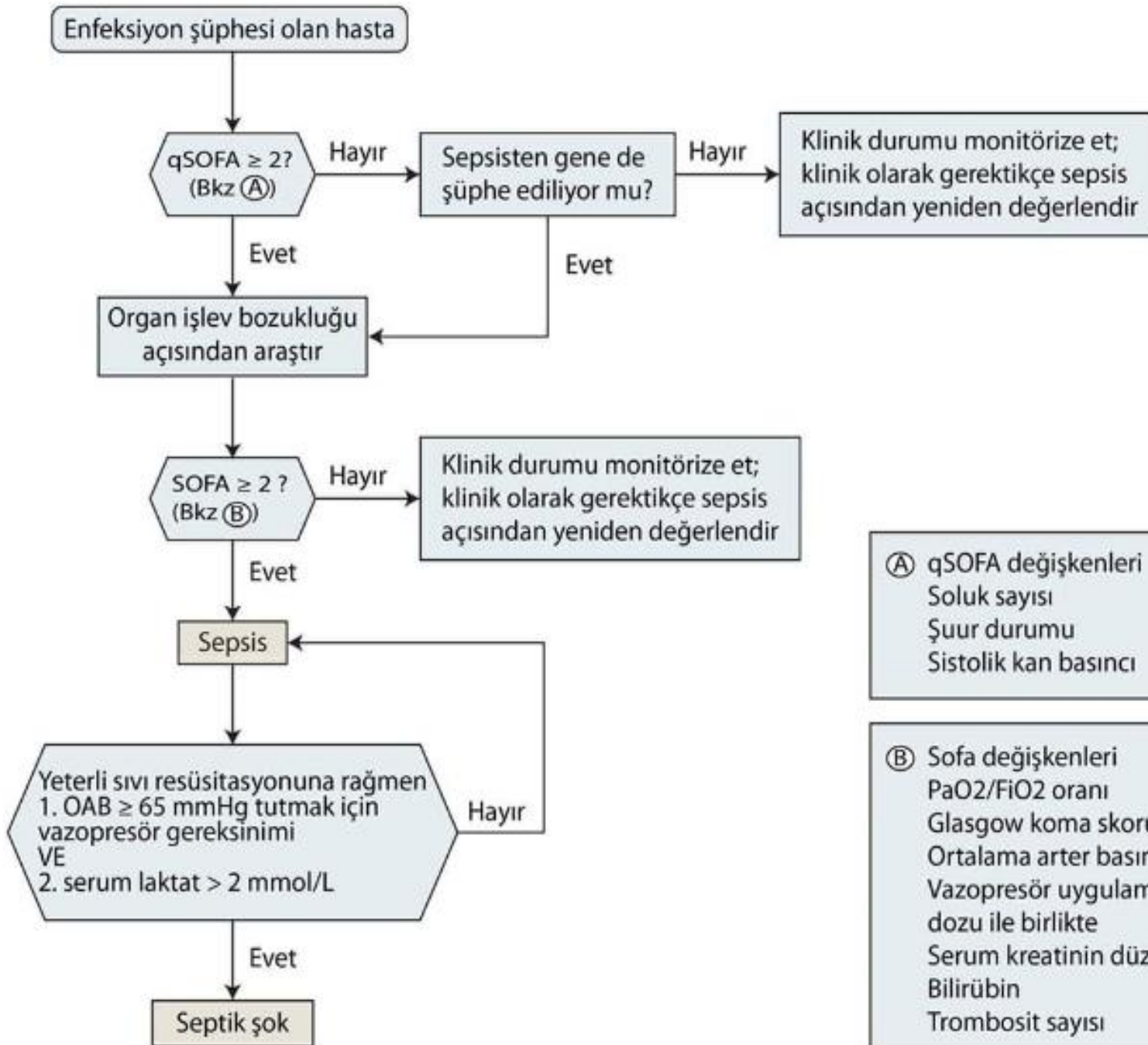


- Septik şok; sepsis tanımı altında MAP ≥ 65 mm Hg tutmak için vazopressor ihtiyacının olduğu persistan hipotansiyon ve yeterli volum resustasyonuna rağmen serum laktat düzeyinin >2 mmol/L (18 mg/dL) olduğu durum olarak tanımlanabilir.
- Delphi Process—Hipotansiyon, vazopressor tedavi ihtiyacı, artmış laktat, yeterli sıvı resustasyonu üzerine kurulmuş. Sistolik? MAP?
- Hastane içi mortalite %40 dan fazla, sepsisten 4 kat fazla

ESKİ KRİTERLER

YENİ KRİTERLER

SEPSİS	Enfeksiyon şüphesi + SIRS ($VI > 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ Nabız $> 90/\text{min}$ Sol $> 20/\text{min}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32$ WBC $> 12\,000$ veya $< 4000/\text{mm}^3$ veya $> 10\%$ immature band)	Şüpheli/Tanılı Enfeksiyon + ≥ 2 <u>qSOFA</u> kriteri: HAT Veya SOFA <u>kriterlerinde</u> ≥ 2 artış
CİDDİ SEPSİS	<u>Sepsis</u> + KB $\leq 90\text{mmHg}$ veya MAP ≤ 65 <u>Laktat</u> $< 2\text{ mmol/L}$ INR > 1.5 veya <u>aPTT</u> $> 60\text{s}$ <u>Bilirubin</u> $< 34\text{ }\mu\text{mol/L}$ İdrar çıkışı $< 0.5\text{ ml/kg/saat}$ <u>Kr</u> $> 177\text{ }\mu\text{mol/L}$ <u>Trombosit</u> < 100 <u>SpO2</u> $< \%90$	TANIM TERK EDİLDİ
SEPTİK ŞOK	<u>Sepsis</u> + HİPOTANSİYON Yeterli sıvı <u>resüsitasyonuna</u> rağmen	<u>Sepsis</u> + MAP $> 65\text{ mmHg}$ için <u>Vazopressör</u> ihtiyacı + <u>Laktat</u> $> 2\text{mmol/L}$





Sepsis 3.0'ın Potansiyel Anlaşmazlıkları

- Organ disfonksiyonu skorelama sistemleri
- Erken uyarı skorları
- Halihazırda devam eden klinik çalışmalar
- Sepsis yönetimi ile ilgili eksiklikler
- Mikrobiyoloji (+) sepsis çalışmalarında eksiklikler (zaten halihazırda bu oran (%30-40))
- Sepsis biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile, yeni diyagnostik yaklaşımların kullanılması ile yeni birikecek dataların kullanılması ile yeniden gözden geçirme önerilmiş.

Annals of Emergency Medicine

An International Journal

**No SIRS; Quick SOFA Instead: SCCM Redefines Sepsis Without
Emergency Medicine Input**

Jeremy Samuel Faust

Annals of Emergency Medicine, Vol. 67, Issue 5, A15–A19

Published in issue: May 2016

[Preview](#) | [Abstract](#) | [Full-Text HTML](#) | [PDF](#)

- Çoğu acil camiyasından olmak üzere birçok otorün görüşünü derlemiş
- Genel olarak Sepsis 3.0 kararları alınırken itici gücün sadece exper görüşüne değil ayrıca verilere bağlı olması güzel karşılanmış. Fakat hiçbir acil tıp verisinin işin içine katılmaması handikap olarak görülüyor (sepsis denilen klinik sendromun tam ortasında acil tıp uzmanlığı duruyor).
- 'Sepsis tanısında SIRS'ın yeterli olmadığıyla ilgili herkes hemfikir olmakla birlikte, SIRS'la qSOFA skorunun sepsis tanısında kombine kullanılması gündeme gelecektir' deniliyor.

Tedavide ne değişiklikler var?

N Engl J Med, Vol. 345, No. 19 · November 8, 2001

The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, Ph.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 1, 2014

VOL. 370 NO. 18

A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock

The ProCESS Investigators*

Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study☆

Sandra L. Peake¹, Michael Bailey, Rinaldo Bellomo, Peter A. Cameron, Anthony Cross, Anthony Delaney, Simon Finfer, Alisa Higgins, Daryl A. Jones, John A. Myburgh, Gillian A. Sykes, Steven A.R. Webb, Patricia Williams, the ARISE Investigators, for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group

Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock

Paul R Mouncey,¹ Tiffany M Osborn,² G Sarah Power,¹ David A Harrison,¹ M Zia Sadique,³ Richard D Grieve,³ Rahi Jahan,¹ Jermaine CK Tan,¹ Sheila E Harvey,¹ Derek Bell,^{4,5} Julian F Bion,⁶ Timothy J Coats,⁷ Mervyn Singer,⁸ J Duncan Young⁹ and Kathryn M Rowan^{1*}

1. Erken hedefe yönelik

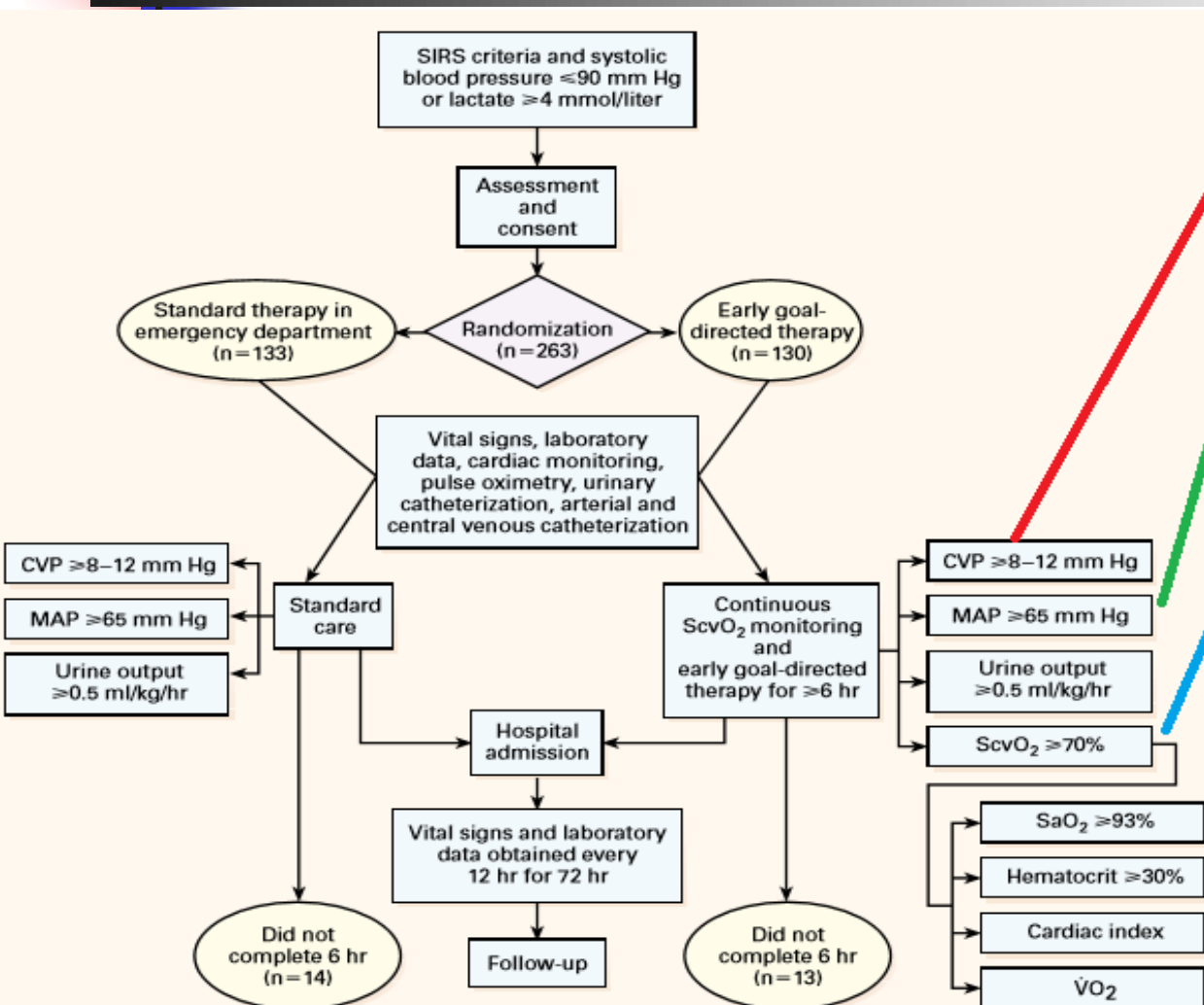
2. ProCESS

3. ARISE

4. ProMISe

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

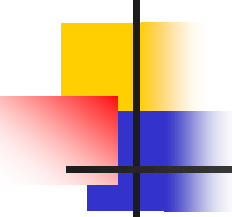
EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, Ph.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*



30 dk da bir 500 cc boluslar verilerek CVP 8-12 aralığına getiriliyor

MAP <65 ise vazopressörler, MAP >90 ise vazodilatörler veriliyor

ScvO₂ < 70 ise
1. SaO₂ 93 üzerine çıkaracak şekilde oksijenizasyon
2. Hct 30 üzerine replasman ile çıkarılacak
3. kardiyak index artışı: Dobutamin inf 2,5-20 µg/kg/dk



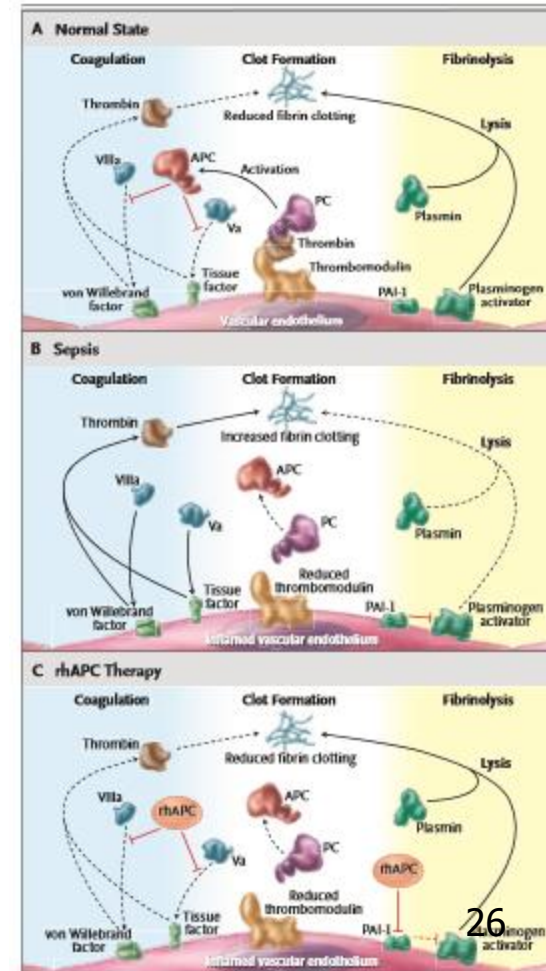
Tedavi Yaklaşımları/ Yenilikleri

- Halen spesifik bir farmakoterapi yok
- **Norepinefrin:** daha önceden sol ventrikül disfonksiyonu olmayan septik şoklu hastalarda **24-48 saat infüzyon yapıldıktan sonra miyokardiyal depresyonu yaptığıı gösterir yayınlar mevcut.** -- mevcut rehberlerin önerileri değişmediği için bir çok yerde yaygın olarak kullanılmaya devam ediyor.
- **Aktive protein C (APC):** Sepsis ve septik şok için lisanslandı—Fakat gösterilmiş mortalite üzerine etki **YOK**
- **Cisatricurium:** Nondepolarizan kas gevşetici, endotrekeal tüpten uygulanıyor, erken uygulama- 'ventilatör free days' öngörüyor.
- **Konservatif sıvı tedavisi ve kortikosteroid verilmesi:** - 'ventilatör free days' öngörüyor.
 - Fakat 14 günden uzun kortikosteroid kullanımı --artmış mortalite ile birlikte,
 - konservatif sıvı tedavisi --uzun dönem kognitif bilinç bozuklukları ile muhtemel birlikteliği var.
- **Levosimendan:**
 - kardiyak troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığını artırıyor -inotropik etki
 - ATP bağımlı potasyum kanallarını açıyor-- sistemik ve pulmoner vazodilatasyon
 - Bolus 4 - 24 mikrogram/kg, İnfüzyon 0.05 - 0.4 mikrogram/kg/dk

Activated Protein C for Sepsis

Susanne Toussaint, M.D., M.A., and Herwig Gerlach, M.D., Ph.D.

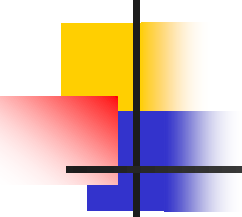
- Koagülasyon ve fibrinolitik sistemin proenflamatuvar etkilerini vurgulamış, Aktive protein C (APC) nin bu etkilerine atıfta bulunmuş, özellikle koagülasyon problemleri ile giden sepsis hastalarına kullanımını tartışmış.
- Aktive protein C nin ayrıca nitrik oksit üzerine etkilerinden bahsetmiş ve nitrik oksit üzerinden yürüyen vasküler disfonksiyona, lenfosit ve endotelial hücrelerin apoptozuna ve nötrofil aktivasyonuna etkisi bulunduğunu tartışmış.
- Surviving Sepsis Campaign in 2004 ve German Sepsis Society in 2006 guidelinelerine atıfta bulunmuş.



Aspirin as a potential treatment in sepsis or acute respiratory distress syndrome.

Toner P¹, McAuley DF^{2,3}, Shyamsundar M^{2,3}.

- Trombositlerin sepsis, sepsis komplikasyonları ve ARDS gelişinde belirgin etkileri ortaya konmuş (inflamatuvar ve hemostatik faktörlerin kesişim kümesi)
 - Sepsis ve ARDS kliniğinde 'platelet aktivasyonu anahtar role sahiptir' deniliyor
 - MODS gelişiminde mikrosirkülasyon ve trombus oluşumu etkindir deniliyor.
 - Klinik çalışmaların sonuçları TARTIŞMALI,
1. **COX inhibisyonu**-- tromboksan hem platelet aktivasyonundan hem de plateletlerin agregasyonundan sorumlu olmasından dolayı tromboksan üretiminin ve inhibisyonun sepsis ve ARDS sürecinde kilit role sahip olduğu düşünülmektedir.
 2. **Nükleer faktör kappa B (NFB) üretimi inhibisyonu**-- Proinflamatuvar sitokinlerin üretimi üzerindeki downregülasyon etkisidir. NFB proinflamatuvar interlökinlerin ve sitokinlerin üretiminde önemli bir transkripsiyon faktörüdür
 3. **Nitrik oksit (NO) üretimi**-- Nitrik oksitin belirgin özelliği olan anti-adheziv etkinliği sayesinde özellikle septik durumlarda hem lökositlerin migrasyonu ve infiltrasyonu inhibe edilmekte hem de mikrotrombüs oluşumu engellenmektedir.
 4. **Lipoksin üretimi**-- lipoxinin belirgin olarak antiinflamatuvar etkinliği olduğu²⁷



Surviving Sepsis Campaign

- Sepsise bağlı mortaliteyi azaltmak için kurulmuş dünya çapında bir profesyonel organizasyon
- 6 yaklaşım üzerine odaklanmış:
 - Farkındalık
 - 'Tanı' nın geliştirilmesi
 - Uygun tedavi veriminin artırılması
 - Sağlık profesyonellerinin eğitimi
 - Yoğun bakım tedavii sonrası bakımın düzenlenmesi
 - Bakım guidelinelerinin oluşturulması, data toplanması ve feed backlerin oluşturulması
- Bazı tedavi demetleri ile hastaya yaklaşım öngörüyor
- Time Zero -Tanı ve tedavi hasta ilk görüldüğünde başlıyor, Acil servis yaklaşımı önemli

Surviving Sepsis Campaign

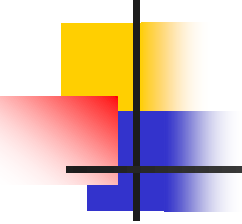
- **A: Resustasyonu başlat:** Sepsise bağlı doku hipoperfüzyonu=septik şok varlığında halen erken hedefe yönelik tedavi yaklaşımını öneriyor
- **B: Sepsis taraması ve Performans gelişimi:** Sepsis gelişebilecek hastaların yakın takibi, sepsisle savaşta hastane bazlı yaklaşım
- **C:Tanı:** Antimikrobial tedavisi öncesi kültür alımı (uygun vucut bölgeleri ve en az 2 seri (aerob-anaerob) kan kültürü, potansiyel enfeksiyon kaynağının görüntüleme ile doğrulanması)

A. Initial Resuscitation

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration ≥ 4 mmol/L). Goals during the first 6 hrs of resuscitation:
 - a) Central venous pressure 8–12 mm Hg
 - b) Mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg
 - c) Urine output ≥ 0.5 mL/kg/hr
 - d) Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70% or 65%, respectively (grade 1C).
2. In patients with elevated lactate levels targeting resuscitation to normalize lactate (grade 2C).

C. Diagnosis

1. Cultures as clinically appropriate before antimicrobial therapy if no significant delay (> 45 mins) in the start of antimicrobial(s) (grade 1C). At least 2 sets of blood cultures (both aerobic and anaerobic bottles) be obtained before antimicrobial therapy with at least 1 drawn percutaneously and 1 drawn through each vascular access device, unless the device was recently (<48 hrs) inserted (grade 1C).
2. Use of the 1,3 beta-D-glucan assay (grade 2B), mannan and anti-mannan antibody assays (2C), if available, and invasive candidiasis is in differential diagnosis of cause of infection.
3. Imaging studies performed promptly to confirm a potential source of infection (UG)



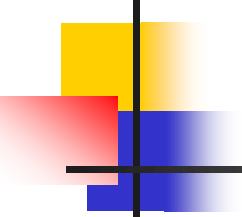
Surviving Sepsis Campaign

■ D: Antimikrobiyal tedavi:

- Septik şoklu hastalarda tedavinin ilk 1 saatinde antimikrobiyal tedavi başlanması (1B),
- Tedavi etkinliğini değerlendirmede **prokalsitonin kullanımı**,
- Nötropenik hastalarda asinetobakter ve pseudomonasın cover edilmesi (2B),
- 3-5 günden fazla ampirik kombinasyon tedavisi kullanılmaması, mümkünse monoterapiye dönülmesi
- **7-10 günlük tedavi** verilmesi, yavaş seyirli cevap vermeyen hastalarda daha uzun süreli tedavi
- **Viral sepsis düşünülen hastalada erken antiviral kullanımı**
- **Nonenfeksiyöz ciddi inflamasyon ile seyreden hastalarda antibiyotik kullanılmamalı**

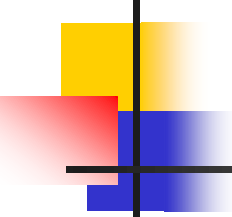
■ E: Kaynak Kontrolü

- Enfeksiyonun spesifik bir anatomik loklizasyonu mevcutsa bunun tespiti, acil kaynak kontrolü gerekiyorsa **tanıdan sonraki 12 saatte** yapılması
- Peripankreatik nekroz durumunda demarkasyon hattının belirlenmesi,
- Apse varlığında perkütan yaklaşımın cerrahi yaklaşıma tercih edilmesi
- Sepsis kaynağı bir intravasküler bir alet veya yol ise bunun uzaklaştırılması



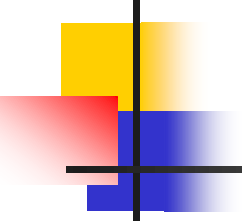
Surviving Sepsis Campaign

- **F: Enfeksiyondan korunma:**
 - Orofarengeal dekontaminasyon için chlorhexidine kullanımı
 - Entübe hastalarda ventilatör bağımlı pnömoniden korunma için gastrik residü olmamasının sağlanması
- **G: Sıvı tedavisi:**
 - **Kristaloidler başlangıç tedavisi (1B)**
 - Septik şok ve hipovolemi durumunda **30 mL/kg dan kristaloid yükleme** (bazı hastalarda çok daha fazla sıvı ihtiyacı olabilir) (1C)
 - Yeterli sıvı tedavisi sonrası albumin verilmesi (2C)
 - Dinamik ve statik ölçümlerle sıvı ihtiyacını tekrar gözden geçirme



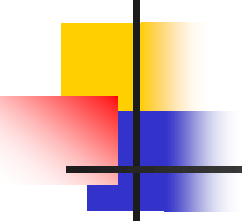
Surviving Sepsis Campaign

- **H: Vazopressör tedavi:**
 - MAP ın 65 mm Hg üzerinde olması amaçlanıyor
 - Norepinefrin ilk tercih ajandır.
 - Epinefrin ek ajandır; gerektiğinde norepinefrine eklenebilir.
 - Dopamin bazı seçili hastalarda NE e alternatiftir. Gereğinde NE'e eklenebilir; (MAP artışı veya NE dozunun azaltılması için)
 - Fenilefrin kullanımı önerilmiyor.
 - Arterline ile yakın TA takibi
- **I: Inotropik tedavi:**
 - 20 micrograms/kg/dk a kadar **dobutamin infüzyonu**
- **J: Kortikosteroid kullanımı**
 - Septik şok durumunda önce yeterli sıvı ve vazopressör tedavi daha sonra **hidrokortizon 200 mg/gün tek doz**, daha sonra azaltılarak kesilmesi



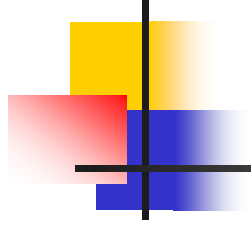
Surviving Sepsis Campaign

- **K: Kan ürünleri replasmanı:**
 - Hayati tehlike yaratan durumlar (hipoksemi, myokardial iskemi vb) haricinde hb 7 nin altına düşünce 7-9 aralığına çekmek için ES replasmanı (1B)
 - Eritropoetin, antitrombin kullanımı önerilmiyor (1B)
 - Akut kanama, invaziv prosedür, koagulasyon anormalliği olan durumlar dışında TDP rutin kullanımı önerilmiyor (2D)
 - Trombosit replasmanı: (2D)
 - $<10,000/\text{mm}^3$ —kanama yoksa bile
 - $< 20,000/\text{mm}^3$ —belirgin kanama ihtimali durumunda
 - $\geq 50,000/\text{mm}^3$ —aktif kanama, cerrahi, invaziv prosedür
- **L: İmmunglobulin:** kullanımı önerilmiyor (2B)
- **M: Selenyum:** kullanımı önerilmiyor (2C)
- **N: Aktive protein c (rhAPC)** önerilmiyor (üretimi de durdu)



Surviving Sepsis Campaign

- **O: Sepsise bağlı ARDS durumunda mekanik ventilasyon:**
 - Tidal volume 6 mL/kg (1A)
 - Plato basıncı ≤ 30 cm H₂O (1B)
 - Prone pozisyon özellikle Pao₂/Fio₂ ratio ≤ 100 mm Hg ise
 - Yatak başının 30-45 derece açılması
- **P: Gereğinde Sedasyon, Analjezi, Nöromusküler blokaj**
- **Q: Glukoz kontrolü: 110-180 mg/dl**
- **R: Renal replasman terapi:**
- **S: Bikarbonat tedavisi:** Hipoperfüzyon ilintili laktik asidemide yeri yok (2B)
- **T: Derin ven trombozu profilaksisi**
- **U: Stres ülser profilaksisi**
- **V: Beslenme:** Enteral parenteralden önde (2B)
- **W: Tedavi hedeflerini gözden geçirme**



İlginiz İçin Teşekkürler...