

Yeni Sepsis Kılavuzu ve Sepsiste Yeni Belirteçler

Dr. Bora ÇEKMEN

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği

Giriş

- Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal olarak verdiği anormal enflamatuvar yanıtla seyreden klinik bir sendromdur.
- 1990'lardan beri yüksek mortalitesi nedeniyle klinik araştırmaların ve konsensüs toplantılarının odak noktalarından olan sepsis için tartışmalı terminoloji ve tanımlamalar son yıllarda netleştirilmeye çalışılmıştır.
- 2004, 2008, 2012 ve 2016

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair)¹; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair)²; Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair)³; Mitchell M. Levy, MD, MCCM⁴; Massimo Antonelli, MD⁵; Ricard Ferrer, MD, PhD⁶; Anand Kumar, MD, FCCM⁷; Jonathan E. Sevransky, MD, FCCM⁸; Charles L. Sprung, MD, JD, MCCM⁹; Mark E. Nunnally, MD, FCCM³; Bram Rochwerf, MD, MSc (Epi)³; Gordon D. Rubenfeld, MD (conflict of interest chair)¹⁰; Derek C. Angus, MD, MPH, MCCM¹¹; Djillali Annane, MD¹²; Richard J. Beale, MD, MB BS¹³; Geoffrey J. Bellinham, MRCP¹⁴; Gordon R. Bernard, MD¹⁵; Jean-Daniel Chiche, MD¹⁶; Craig Coopersmith, MD, FACS, FCCM⁸; Daniel P. De Backer, MD, PhD¹⁷; Craig J. French, MB BS¹⁸; Seitaro Fujishima, MD¹⁹; Herwig Gerlach, MBA, MD, PhD²⁰; Jorge Luis Hidalgo, MD, MACP, MCCM²¹; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM²²; Alan E. Jones, MD²³; Dilip R. Karnad, MD, FACP²⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS, FCCM²⁵; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM²⁶; Thiago Costa Lisboa, MD²⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD²⁸; John J. Marini, MD²⁹; John C. Marshall, MD, FRCSC³⁰; John E. Mazuski, MD, PhD, FCCM³¹; Lauralyn A. McIntyre, MD, MSc, FRCPC³²; Anthony S. McLean, MB ChB, MD, FRACP, FJFICM³³; Sangeeta Mehta, MD³⁴; Rui P. Moreno, MD, PhD³⁵; John Myburgh, MB ChB, MD, PhD, FANZCA, FCICM, FAICD³⁶; Paolo Navales, MD³⁷; Osamu Nishida, MD, PhD³⁸; Tiffany M. Osborn, MD, MPH, FCCM³¹; Anders Perner, MD³⁹; Colleen M. Plunkett²⁵; Marco Ranieri, MD⁴⁰; Christa A. Schorr, MSN, RN, FCCM²²; Maureen A. Seckel, CCRN, CNS, MSN, FCCM⁴¹; Christopher W. Seymour, MD⁴²; Lisa Shieh, MD, PhD⁴³; Khalid A. Shukri, MD⁴⁴; Steven Q. Simpson, MD⁴⁵; Mervyn Singer, MD⁴⁶; B. Taylor Thompson, MD⁴⁷; Sean R. Townsend, MD⁴⁸; Thomas Van der Poll, MD⁴⁹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM⁵⁰; W. Joost Wiersinga, MD, PhD⁵¹; Janice L. Zimmerman, MD, MACP, MCCM⁵²; R. Phillip Dellinger, MD, MCCM²²

*See also p. 553.

¹St. George's Hospital London, England, United Kingdom.

²New York University School of Medicine New York, NY.

³McMaster University Hamilton, Ontario, Canada.

⁴Brown University School of Medicine Providence, RI.

⁵Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy.

⁶Wall d'Hebron University Hospital Barcelona, Spain.

⁷University of Manitoba Winnipeg, Manitoba, Canada.

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine
DOI: 10.1097/CCM.0000000000002256

⁸Emory University Hospital Atlanta, GA.

⁹Hadassah Hebrew University Medical Center Jerusalem, Israel.

¹⁰Sunnybrook Health Sciences Centre Toronto, Ontario, Canada.

¹¹University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory Pittsburgh, PA.

¹²Hopital Raymond Poincaré Garches, France.

¹³Saint Thomas Hospital London, England, United Kingdom.

¹⁴University College London Hospitals London, England, United Kingdom.

¹⁵Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN.

¹⁶Service de Réanimation Médicale Paris, France.

¹⁷CHIREC Hospitals Braine l'Alleud, Belgium.

¹⁸Western Hospital Victoria, Australia.

Tanımlar



Tanımlar

- Erken Sepsis: Enfeksiyon ve bakteriyemi belkide sepsise ilerleyecek bir enfeksiyonun erken formudur.
- Enfeksiyon: Steril canlı dokularda patojen organizmaların yaptığı invazyon sonucu oluşan durum
- Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri bulunması durumu

Tanımlar

- **Sepsis:** Enfeksiyona uygunsuz enflamatuvar yanıt sonucu oluşan hayati tehdit edici organ disfonksiyonu
- **Organ disfonksiyonu:** 2 veya daha fazla SOFA skoru (Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment) olması

SOFA skoru

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.

MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

Tanımlar

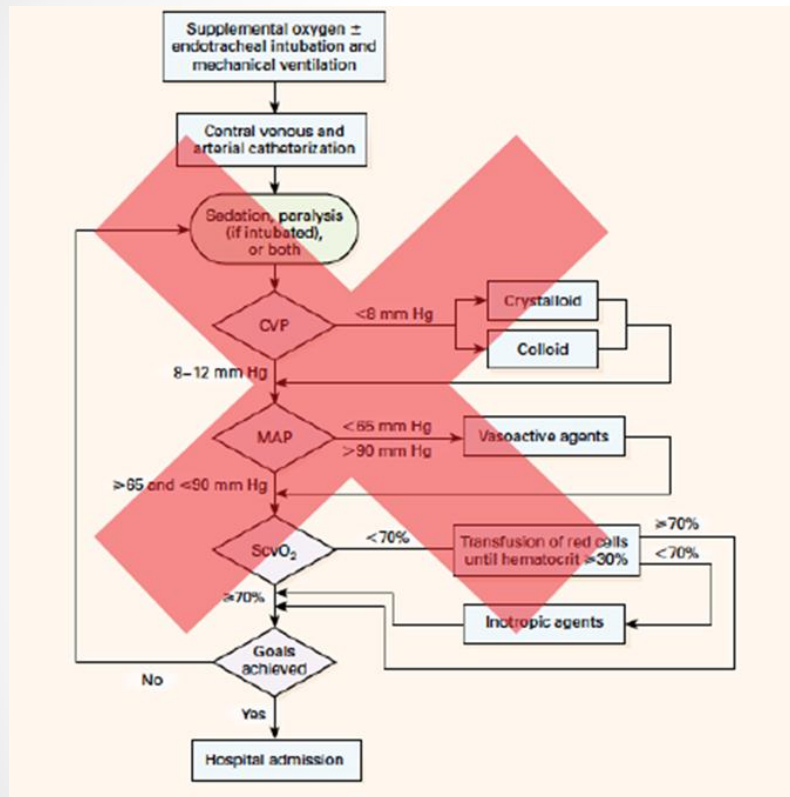
- **Septik şok:** Distribütif şok tiplerinden biridir. Klinik olarak; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB ≤ 65 mm Hg ve Laktat düzeyinin ≥ 2 mmol/L den fazla olması
- **MODS:** İlerleyici multipl organ yetmezliği (MOY) ile seyreden akut hastalık hali

Yönetim

- Erken antibiyotik ve sıvı yönetimi sepsis ve septik şok hastalarında köşe taşı tedaviyi oluşturur.
- Fizyolojik anormalliklere göre destek tedavisinin verilmesi de önemlidir (hipoksemi ve hipotansiyonun tedavisi).

- Güncel kılavuzda (Surviving Sepsis Campaign; European Intensive Care Medicine ve Critical Care Medicine) kanıt ve öneri düzeyleri diğer klavuzlardan farklılık göstermektedir.

	2016 Tanım
Güç	Güçlü Zayıf
Kalite	Yüksek Orta Düşük Çok düşük
Derecelendirilmemiş güçlü öneri	Bildirilen en iyi uygulama (BPS)



 Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EGTD), mortalitede anlamlı bir düşüş sağlamadığı için artık **önerilmemektedir.**

Başlangıç Resüsitasyonu

- Sepsis ve septik şok acil durumlardır ve resüsitasyon ve tedavisine hemen başlanmalıdır. (BPS)
- Başlangıç sıvı tedavisi olarak ilk 3 saatte 30ml/kg kristalloid sıvılar (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi)
- İdame sıvı tedavisi yakın hemodinamik takip (BPS)

Başlangıç Resüsitasyonu

- Takipte statik ölçümler yerine dinamik değişimler (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)
- OAB veya $MAP \geq 65$ mmHg olmalı, gerekirse sağlamak için vazopressör destek (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Laktat seviyesini normalize et (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Antimikrobiyal Tedavi

- Tanı aldıktan sonra en geç bir saat içinde antimikrobiyal tedaviye başla (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Geniş spektrumlu tedavi (tek ve kombine) tüm olası patojenleri kapsamalı (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Patojen belirlendiğinde ve klinik iyileşme varsa tedaviyi daralt (PBS)
- Enfeksiyon dışı hastalarda uzamış profilaktik tedavi önerilmiyor (PBS)

Antimikrobiyal Tedavi

- Septik şokta ampirik kombine, şok yok ise tekli (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)
- Nötropeniklerde kombine önerilmiyor (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Sık görülen enfeksiyonlarda 7-10 gün;
- Nötropeni, bazı mantar ve viral, S.aureus, drene olmayan apse gibi durumlarda daha uzun;
- İntraabdominal veya ürosepsis, nonkomplike pyelonefritte daha kısa tedavi;
- Tedavi süresini kısaltmada prokalsitonin düzeyi (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Sıvı tedavisi

- Başlangıç resüsitasyonu ve sonrasında damariçi volüm replasmanında kristalloidler (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Daha fazla ihtiyacı varsa tedaviye ek olarak albumin ekle (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi)

Vasoaktif ilaç kullanımı

- İlk tercih Norepinefrin (0.01-3 mcg/kg/dk IV infüzyon) (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Diğer bir tercih Vasopressin ($\geq 0,03$ U/dk), Vasopressin ve Epinefrin, Norepinefrin dozunu düşürmek için veya ek olarak kombine verilebilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi)
- Seçilmiş hastalarda alternatif olarak Dopamin (5-20 mcg/kg/dk IV inf.) (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi)
- Böbrek koruyucu düşük doz dopamin önerilmez (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi)
- Bunlara rağmen dirençli hipoperfüzyon durumunda Dobutamin (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Ek Tedaviler

- Sıvı ve vasopressör ajanlarla tedavi mümkün olmuyorsa 200 mg/gün IV Hidrokortizon (zayıf öneri, zayıf kanıt kalitesi)
- Hemoglobin < 7.0 g/dL olan hastalarda eritrosit transfüzyonu (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi)
- Pıhtılaşma bozukluğunda TDP verilmesi önerilmez (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi)
- Platelet < 10.000/mm³ , kanama riski var ise <20.000/mm³ sınırında profilaktik platelet transfüzyonu (zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi)

Ek Tedaviler

- VTE karşı farmakolojik profilaksi UFH veya DMAH (özellikle) önerilir (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- GİS kanaması için risk faktörleri olanlarda ülser profilaksisi(PPI veya H2 res. ant.) verilmesi önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi)
- Sepsis ve akut böbrek hasarı olanlarda devamlı RRT (CRRT) veya aralıklı RRT'nin ikisi de tavsiye edilir (zayıf öneri, orta kanıt kalitesi)

Mekanik Ventilasyon

Sepsise bağlı ARDS de

- Hedef tidal volüm 6mL/kg
- Plato basıncı ≤ 30 cm H₂O
- Yüksek PEEP
- Recruitment manevrası
- Prone pozisyonu
- Nöromusküler blokaj kısa tutulmalı
- Sıvı yüklemesine dikkat edilmeli

Mekanik Ventilasyon

- Bronkospazm durumunda B2 agonistlerden kaçınılmalı (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- ARDS olmasa bile düşük tidal volüm tercih edilmeli (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)
- 30-45 derece arası yatak başı elevasyonu (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi)
- Weaning hazırlığı için spontan solunuma yatkın modlar kullanılmalı (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi)
- Sedasyon hedefe uygun en düşük dozda uygulanmalı (BPS)

Glukoz kontrolü

- Ardışık iki ölçümde glukoz düzeyi > 180 mg/dL ise insülin ile kontrol ; Hedef glukoz düzeyi 110-180 mg/dL (güçlü öneri, yüksek kanıt kalitesi)
- İnsülin infüzyonu alan hastalarda 1-2 saate bir kan şekeri takibi (BPS)
- Hastada arteriyel kateter mevcutsa ölçümün buradan yapılmalı (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Nutrisyon

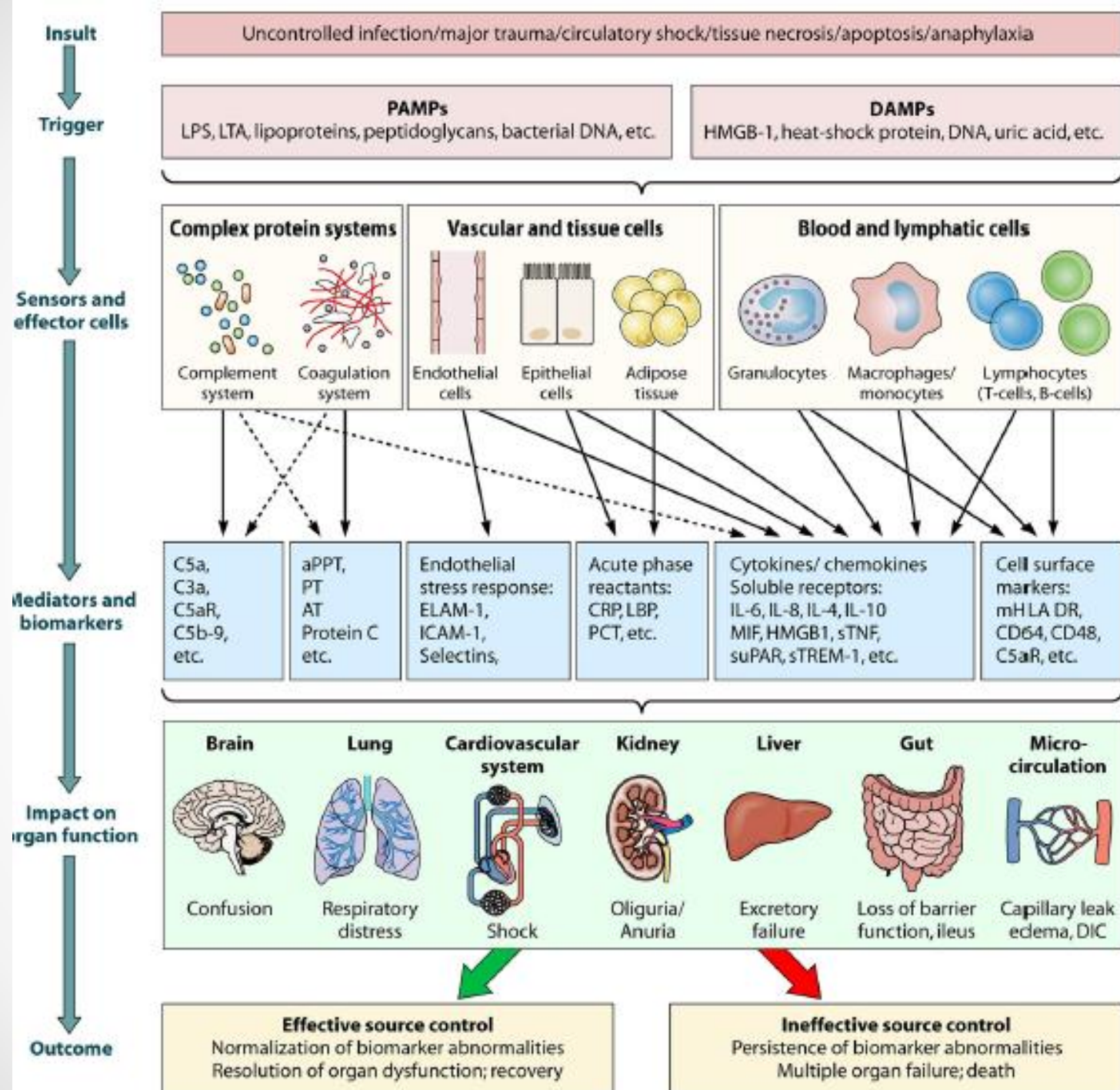
- Oral alabilen hastalarda parenteral nütrisyon önerilmez (güçlü öneri, orta kanıt kalitesi)
- Bu hastalarda prokinetik ajanlar kullanılabilir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)
- Parenteral nütrisyona ek olarak, arginin, glutamin, selenyum, omega 3 önerilmemektedir (zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Hedef

- OAP ≥ 65 mmHg
- Laktatın normalize edilmesi

Sepsiste Yeni Belirteçler

- Sepsiste genetik yatkınlığı olan konak ve etken mikroorganizma arasındaki etkileşim sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt, prognozu etkileyebilen biyobelirteçlerin salınımına neden olmaktadır.
- Klinik semptomların özgül olmaması ve tanı testlerinin sınırlılıkları nedeniyle, biyobelirteçler, gerek tanı konulurken, gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve prognozun belirlenmesinde, popülaritesi ve kullanımı giderek artan biyolojik moleküllerdir.



Sepsiste Yeni Belirteçler

İdeal bir biyobelirteç:

- Biyokimyasal olarak stabil ve küçük kan hacminde çalışılabilmesi
- Örneklem zamanı geniş (>48 saat) olmalı
- Sonuçları laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilmesi ve eşik değeri iyi belirlenmiş olmalı
- NPD $\approx$ %100 ve PPD >%85 olmalı
- Bakteriyel ya da viral patojeni ayırt edebilmeli
- Sepsis ve infeksiyöz dışı durumları ayırt edebilmeli
- İnflamatuvar yanıt ve/veya organ disfonksiyonuyla bağlantısı olmalı
- Prognoz tayininde komplikasyonlu gidişi öngördürebilmeli
- Tedavinin etkinliğini gösterebilen özelliklere sahip olmalı

Sepsiste Yeni Belirteçler

- Sepsisli hastaların serumlarında yüzden fazla biyobelirtece ilişkin çalışma yapılmıştır.
- Bunlar arasında akut faz proteinleri, sitokinler/kemokinler, vazodilatatörler, organ disfonksiyonuyla ilgili biyobelirteçler, vasküler hasar biyobelirteçleri, hücre yüzey biyobelirteçleri, koagülasyon biyobelirteçleri, reseptör biyobelirteçler ve laktat gibi birçok farklı molekül yer alır.

Sepsiste Yeni Belirteçler

- Biyobelirteçler tanıda öngörüs el değeri olanlar ya da prognozun belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılanlar olarak ikiye ayrılabilirler.

C-Reaktif Protein

- C-reaktif protein (CRP) doku hasarı ve inflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteinidir.

Tanısal:

- Viral ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt eder.*
Enfeksiyonun bir göstergesidir.**

Prognostik:

- Yüksek CRP artmış organ yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkili***
- Dirençli yüksek CRP kötü sonuçlarla ilişkili***

*Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol*. 1991;44(7):596–99.

**Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(1):6–11.

• ***Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123(6):2043–49.

Prokalsitonin

- PCT normalde plazmada <0.1 ng/ml düzeylerinde olan ve hormonal etkisi olmayan öncül bir akut faz proteindir.

Tanısıl:

- Sepsis ve non-enfeksiyöz sebepleri ayırt etme potansiyeli*
- Bakteriyel enfeksiyonda önemli artış**

Prognostik:

- Seri PCT düzeyleri sepsis sonuçlarının izlenmesinde (PCT klirensi)***

*O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al; Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330–49.

**Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(6):489–511.

● ***Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartín A, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva*. 2012;36(7):475–80.

Angiopoietins 1-2

- Angiopoietinler, endotel hücre aktivasyonu antagonistisi olarak salınırlar.
- Vasküler geçirgenlik, enflamasyon ve mikrovasküler endotelde parçalanma ile ilişkilendirilmiştir.

Tanısal:

- Ang-2:Yatışın ilk saatinde enfeksiyon şüphesi olan hastalarda artar.*
- Sepsis ve ciddi sepsis arasında ayırım**

David S, Mukherjee A, Ghosh CC, et al. Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(11):3034–41.

● **Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med*. 2007;35(1):199–206. ● 32

Angiopoietins 1-2

Prognostik:

- Kabulde, Ang-1 seviyeleri kötü sonuç ve 28 günlük mortalite ile ilişkili*
- Ang-2 seviyeleri organ disfonksiyonu ve hasarı ile birlikte olan hastalık şiddeti ile korele*

Endocans

- Akciğerde ve daha az ölçüde böbrek dokusunda saptanan, vasküler endotelden salınan bir proteoglikandır.(endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1))

Tanısal:

- Sepsisli hastaların plazmasında artar.*

Prognostik:

- Sepsis şiddeti ve organ-spesifik yetmezlik için prediktif**

*Scherpereel A, Depondieu F, Grigoriu B, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(2):532-7

**Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine*. 2015;73(2):213-8. ● 34

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)

- Myeloid hücrelerden salınan, akut inflamasyon sırasında nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositler tarafından salınan ve immünoglobulin ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür.(TREM-1/sTREM-1 (soluble))

Tanısal:

- Plazma sTREM-1 >60 ng/mL enfeksiyonun göstergesi*
- Septik hastalarda sTREM-1, non-enfeksiyöz hastalardan anlamlı derecede daha yüksek**

*Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):9–15.

● **Oku R, Oda S, Nakada TA, et al. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine.* 2013;61(1):112–7. ● 35

Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1)

Prognostik:

- Plazma sTREM-1 düzeyi ile şiddet skoru pozitif korele*
- Yaşayanlara kıyasla, ölen tüm sepsis hastalarında plazma sTREM-1 düzeyleri yüksek**
- Başvuru sırasındaki plazma sTREM-1 düzeyi, ciddi sepsiste başlangıç resüsitasyonuna rağmen kötü prognoz ile ilişkili***

*Oku R, Oda S, Nakada TA, et al. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SIRS. *Cytokine*. 2013;61(1):112–7.

**Su L, Han B, Liu C, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12:157.

• ***Jeong SJ, Song YG, Kim CO, et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. *Shock*. 2012;37(6):574–8.

Circulating free DNA (c-DNA)

- Tümör orijinli bir marker
- ICU, inme, miyokard enfarktüsü ve travma hastalarında yükseldiği gösterilmiş

Prognostik:

- Erken risk sınıflaması, morbidite ve mortalitenin tahmini için kullanışlıdır.*
- İlk 96 saatte ölçülen maksimum plazma DNA konsantrasyonu, organ disfonksiyonunun derecesi ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir.**

*Saukkonen K, Lakkisto P, Pettilä V, et al; Finnsepsis Study Group. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clin Chem*. 2008;54(6):1000–7.

**Saukkonen K, Lakkisto P, Varpula M, et al. Association of cell-free plasma DNA with hospital mortality and organ dysfunction in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1624–7.

Cytokine/chemokine Signaling

- Sepsis iki aşamaya ayrılabilir:
 - Hiperinflamatuvar faz (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8)
 - İmmünsüpresyon fazı (IL-10, CARs, Lymphocyte loss)

Tanısal:

- Septik olmayan hastalara kıyasla sitokin düzeyleri yüksek*

Prognostik:

- IL-6 ve IL-8, septik hastaların şiddeti ve sonuçları ile yakından ilişkili*
- TNF- α düzeyleri, ölenlerde daha yüksek**
- IL-10 düzeyi, kötü sonuç ve mortalite ile korele**

*Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57(3):332–6.

**Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000;181(1):176–80. ● 38

Uzamış Lemfopeni

- Lenfosit kaybı, patojenlerle mücadele ve ortadan kaldırma kapasitesi azalır ve kritik hastalardaki immünsüpresyonun temel özelliğidir.
- Etkili eliminasyon olmaz ve sekonder enfeksiyon gelişir.

Tanısal:

- Düşük lenfosit sayıları postoperatif sepsiste prediktif*

Prognostik:

- 4. günde devam eden lenfopeni erken ve geç mortaliteyi öngörür.**

*De Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.

● **Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*. 2014;42(5):383–391.

Tregs

- Düzenleyici T hücreleri (Tregs), otoimmüniteyi önlemede rol oynayan lenfosit alt popülasyonudur.
- CD4+CD25+, CD39+

Tanısal:

- SIRS hastaları ile karşılaştırıldığında septik hastalarda CD39 + dolaşımdaki seviyeleri anlamlı olarak yüksek*

Prognostik:

- CD4+ CD25 + Treg hücre sayısı dolaşımda artmakta ve kötü sonlanım ile ilişkili**
- CD39+ ekspresyonu ile SOFA skoru arasında kötü prognoz ile ilişkili olarak anlamlı pozitif korelasyon*

*Huang H, Xu R, Lin F, et al. High circulating CD39(+) regulatory T cells predict poor survival for sepsis patients. *Int J Infect Dis.* 2015;30:57–63.

● **Chen K, Zhou Q-X, Shan H-W, Li W-F, Lin Z-F. Prognostic value of CD4(+)CD25(+) Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU. *World J Emerg Med.* 2015;6(1):40–3.

Genişletilmiş Genom Ekspresyon Analizi

- Bir hücrenin veya dokunun tüm transkriptomunun araştırılması ve önceden mevcut değişikliklerin değerlendirilmesi avantajını sunar.
- Mevcut yöntemler, ciddi yaralanmalar ve farklı klinik yollar ile ilişkili olan gen ekspresyon paternlerini tanımlar, lökosit gen ekspresyonundaki global değişiklikleri değerlendirir.

Genişletilmiş Genom Ekspresyon Analizi

Tanısal:

- Steril inflamasyonlu hastalardan sepsisi ayırmak için sepsis gen ekspresyon veri analizi*

Prognostik:

- Uzun dönem sonuçları ve olumsuz klinik sonuçları tahmin edebilen, risk altında olan hastaları belirleyebilen yeni hızlı multipleks gen dizisi geliştirilmesi**

*Sweeney TE, Shidham A, Wong HR, Khatri P. A comprehensive time-course-based multicohort analysis of sepsis and sterile inflammation reveals a robust diagnostic gene set. *Sci Transl Med*. 2015;7(287):287ra71.

** Cuenca AG, Gentile LF, Lopez MC, et al; Inflammation and Host Response to Injury Collaborative

●Research Program. Development of a genomic metric that can be rapidly used to predict clinical outcome in severely injured trauma patients. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1175–85.

