

Sepsis-Değişiklikler *Sepsis– Current Changes*

Ü.Aygen TÜRKMEN

Özet:

Sepsis her türlü mikroorganizma ve/veya onların ürünleri ile ortaya çıkabilen kompleks inflamatuvar bir hastalıktır. Sepsis ve septik şok tanımı, en son 2001 de yapılmış, epidemiyoloji, patobiyoloji ve sepsis yönetimindeki değişikliklerin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir. Sepsis 3.0'ın erken tanıma, farkındalık ve zamanında sepsis yönetimi sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: sepsis, inflamatuvar hastalık, güncel değişiklikler

Abstract:

Sepsis is a complex inflammatory disease that can occur with all kinds of microorganisms and / or their products. The most recent definition of sepsis and septic shock was made in 2001, requiring changes in epidemiology, pathology, and sepsis management to be revisited. Sepsis 3.0 in is thought to provide early recognition, awareness, and timely sepsis management.

Keywords: sepsis, inflammatory disease, current changes

Giriş

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın oluşturduğu düzensiz immünolojik yanıt sonucu oluşan organ disfonksiyonudur (1). Sepsis, her türlü mikroorganizma ve/veya onların ürünleri ile ortaya çıkabilen kompleks inflamatuvar bir hastalıktır (2). Sepsis sıklığı, artmış sistemik hastalıklar ile birlikte yaşlı popülasyonun artışı, daha fazla tanı konulması ve özellikle bazı ülkelerde kodlama sisteminin uygulanmasının yaygın hale gelmesi ile giderek artmaktadır. Tüm dünyada yoğun bakım ünitelerinde en önde gelen ölüm nedenidir (2, 3).

Sepsis tarihçesine bakıldığında, ilk defa Homeros'un şiirinde “çürüme” anlamında kullanılmıştır. Hipokrat MÖ 400’de çürümüş dokular nedeniyle yarada iltihap olarak, Galen ise MS 129–199’da yara iyileşmesi olarak tanımlamışlardır. 19. yüzyıl başlarında Semmelweis, ve Pasteur ise, mikroorganizmaların konağı invazyonu sonucu, kanda yayılması ile ortaya sistemik bir enfeksiyonun çıkması olarak değerlendirmişlerdir (4).

Sepsisin ilk tanımlamaları 1991’de yapılan konsensus konferansında yapılmıştır. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) kriterleri ile birlikte enfeksiyon varlığı sepsis olarak bildirilmiştir. SIRS, Ağır Sepsis ve Septik Şok sepsis ile ilişkili olarak tanımlanmıştır(5). Sepsisin ikinci tanımlaması, 2001’de revize edilmiştir (6). Ancak 2001’de bu tanımlamalardaki kısıtlamalar nedeni ile geniş bir diagnostik kriter listesi geliştirilmiş ve sepsis /septik şok tanımlarını güncellemek ve değerlendirmek için 31 dernek tarafından Delphi süreçleri, elektronik sağlık kayıt veri tabanlarının analizi ve oylamayı takiben uluslararası mesleki topluluklara dağıtılmış, akran değerlendirmesi ve onay talep edilmiştir. Daha önceki tanımlamaların kısıtlılıkları, inflamasyona aşırı odaklanma, sepsis, ağır sepsis ile septik şok ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) kriterlerinin yetersiz spesifitesi ve duyarlılığı yanıltıcı modeli içermektedir. SIRS kriterleri, mutlaka, düzensiz, hayatı tehdit eden bir yanıtı belirtmez. Hastaneye hiç yatırılmamış, enfeksiyon gelişmeyen ve asla olumsuz sonuçlara yol açmayacak olan hastalarda

da SIRS ölçütleri mevcut olabilir (7). Özgüllüğünün düşük olması, yaşlı, beta-bloker kullanan, bağışıklığı azalmış, enfeksiyon kaynağı tespitinde sorun yaşanan olgularda (SIRS negatif) tanı koymada problem yaşanmaktadır.

Bir hastalığa sepsis diyebilmek için genetik, hücresel anormallikler ve biyolojik bileşenlerinin tanımlanması gerekliliği, klinisyenlere yardımcı olabilecek, tanıyı ve tedaviyi hızlandıracak kriterlerin gereksinimi, sepsisin gerçek insidansının ve mortalitesinin daha güvenilir olarak belirlenmesi için yeni tanımlamalara ihtiyaç duyulmuştur(8). Mevcut tanımları gözden geçirme ihtiyacı olduğunun bilincinde olarak, Avrupa Yoğun Bakım ve Critical Care Medicine Derneği, Ocak 2014'te, 19 kritik bakım, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi ve göğüs hastalıkları uzmanlardan oluşan sınırsız fon desteği ve tam özerkliği olan bir grup oluşturmuştur. Organ fonksiyonları, morfoloji, hücre biyolojisi, biyokimya, immünoloji ve dolaşımdaki sepsis ile indüklenen değişikliklerin güncel anlayışına dayanan bir uzlaşma süreci, güncellenmiş tanım ve ölçütlerinin klinik alanda test edilebilmesi için çalışılmıştır (7).

Mortalite oranları, hem enfeksiyon şiddetine hem de konakçının enfeksiyona cevabına bağlıdır. Sepsiste çoklu mediyatörler ve yollara yer verilmesine rağmen, sadece birkaç bileşen hedeflenmektedir ve bu, klinik araştırmaların başarısız olmasının başlıca nedeni olabilir.

Sepsis, septik şok ve organ işlev bozukluğu gibi nedenlerle ortaya çıkabilen bu tablonun insidans bildirimleri ve mortalite tahminlerinde tutarsızlıklara neden olabileceği için sepsisin üçüncü tanımlanmasında, çoklu tanımlar, terminolojiler ve ciddi sepsis teriminin gereksiz olduğu sonucuna varıldı (7). Organ bozukluğunun şiddeti, klinik bulgulara, laboratuvar verilerine veya terapötik müdahalelere göre anormallikleri belirleyen çeşitli skorlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. Bu puanlama sistemindeki farklılıklar da raporlamada tutarsızlıklara neden olmuştur. Mevcut kullanımda olan Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) (Sepsis ile ilgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) 'dir (Tablo 1).

Tablo 1: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi –SOFA
(Sepsis ile ilgili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)

SOFA skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Billurubin mg/dl Billurubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<7 0	Dopa≤5 Dobu	Dopa>5 Epi≤0.1 Nor≤0.1	Dopa>15 Epi>0.1 Nor>0.1
Merkezi sinir sistemi Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin (mg/dl) Kreatinin (µmol/l) İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

SOFA'nın yeterince yaygın olmaması ve bilinmemesi sepsis tanı ve sıklığını izlemede zorluklar getirmiştir (7, 9).

Klinik tanı; organ işlev bozukluğu, SOFA skorunda 2 puan veya daha fazla bir artış ile takip edilebilir ve hastane içi mortalitesi % 10'dan fazladır. Septik şok, vazopressör kullanımını gerektiren hipotansiyon ve yüksek laktat seviyeleri ile doku hipoperfüzyonuyla sonuçlanan bir tanımdır. Septik şok, altında yatan dolaşım ve hücre metabolik anormalliklerin mortalite oranını büyük ölçüde artırdığı bir sepsis alt kümesi olarak tanımlanmaktadır. MAP (Ortalama arter basıncı) ≥ 65mmHg üzerinde tutabilmek için vazopressör ihtiyacı olan ısrarlı hipotansiyon, yeterli hacim resüsitasyonuna rağmen >2mmol/L (18mg/dL) serum laktat seviyesi septik şoku tanımlayan kriterlerdir. Bu kriterler ile hastane mortalitesi % 40'dan fazladır (7). Sepsis yönetimi, enfeksiyonun, hemodinamik sorunların ve diğer organ işlev bozukluğunun erken tanınması ve yönetimini gerektiren karmaşık

bir klinik tablodur (1). Sepsis ve septik şokun erken tanınması ve birbirinden ayrılması klinikde önem taşımaktadır (Şekil 1) (6).

Hastane dışı, acil servis veya genel hastane koğuşunda, enfeksiyon şüphesine sahip yetişkin hastalar, quickSOFA (qSOFA) olarak adlandırılan yeni bir başucu klinik skoru ile birlikte değerlendirildiğinde klinik kriterlerden en az 2'sine sahipse, hastanın sepsis tanısına sahip olma olasılığı daha hızlı belirlenebilir. qSOFA; solunum hızı 22/ dk veya daha fazla, değişen mental durum veya 100 mm Hg veya daha düşük sistolik kan basıncı ise sepsis tanısı için SOFA skor değerlendirilmeli ve organ disfonksiyonu açısından hasta takip edilmelidir (Tablo 2) (7).

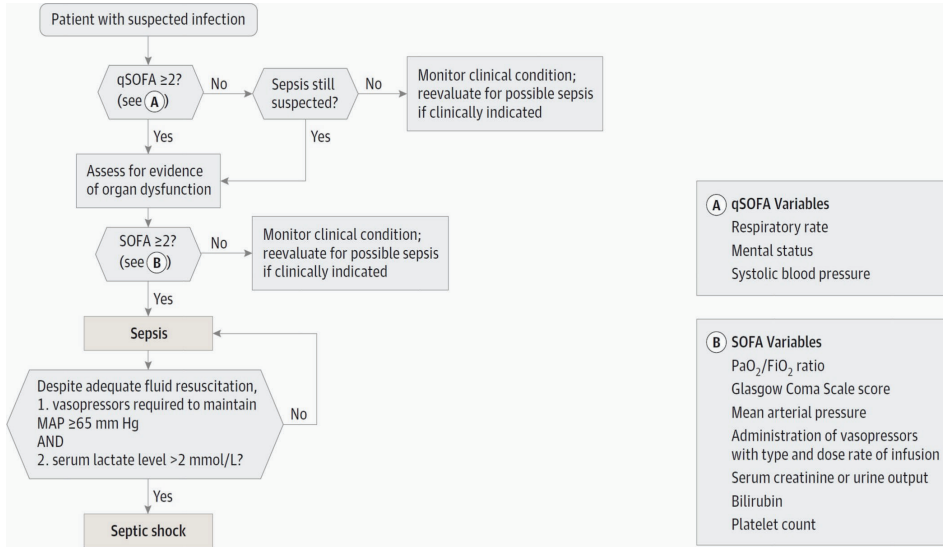
Tablo 2: qSOFA Skoru

Hipotansiyon \leq 100 mmHg	1 puan
Bilinç bozukluğu GKS \leq 13	1 puan
Takipne \geq 22/dk	1 puan

Sepsiste, klinik tanı kriterleri için görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Enfeksiyon odağının saptanması, enfeksiyona yönelik cerrahi veya radyolojik girişimlerin yapılması, enfeksiyon kaynağından örnek alınması, alternatif tanılarının dışlanması için hızlı bir şekilde görüntüleme tekniklerinden yararlanılmaktadır. USG, sepsis olgularında enfeksiyon odağının belirlenmesinde, hemodinamik monitorizasyonda ve kesin tedavinin sağlanmasında yapılan girişimlerde rehber olarak kullanılabilir. İntraabdominal ya da retroperitoneal enfeksiyon odağından süpheleniliyorsa BT ya da MRI tercih edilmelidir (3).

Sepsisin tek bir kritik mediatörünün tanınamaması, sepsisin zayıf terapötik müdahalesinin altta yatan nedeni olabilir. Bu nedenle, sepsis halen tedavisi araştırılan bir hastalık olarak kabul edilir (2, 10). Birçok biyobelirteç sepsiste kullanım için değerlendirilmiştir. Rutin olarak klinik uygulamada kullanılacak yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip

Şekil 1: Sepsis ve Septik Şok Klinik Ayırıcı Tanı Kriterleri (7)



biyobelirteç yoktur. PCT ve CRP en yaygın olarak kullanılan kabul edilmiş, ancak bunlar bile diğer inflamatuvar durumlardan sepsisi ayırt etmekte sınırlı bulunmuştur (11).

Sepsis yönetimi, enfeksiyon, hemodinamik sorunlar ve diğer organ işlev bozukluklarının erken tanı ve tedavisini gerektiren karmaşık bir klinik zorluktur (12).

2016'da yayınlanan klinik uygulama rehberi, şiddetli sepsis ve septik şok yönetimi için 2012 Sepsis Surviving Campaign (SSC) rehberlerinin bir revizyonudur. İlk SSC rehberi, 2004 yılında yayınlanmış, 2008 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir. Bu rehberlerdeki tavsiyeler, hastanın klinik değişkenleri ile sunulduğunda klinisyenlerin karar alma yeteneğinin yerini alamaz. Rehberler hastanede yatan hastalar için uygundur. Bu rehberler **best practice** (klinik uygulamaya yönelik bir hedef olarak düşünüldü) olması için tasarlanmış ve standart bakımı temsil etmesi için düzenlenmiştir (13). 2016'da yayınlanan bu rehberde 32 güçlü öneri, 39 zayıf öneri ve 18 en iyi uygulama bildirim tavsiyeleri yer almıştır. Erken hedefe yönelik tedavinin, klasik tedaviden

üstün olmadığı gösterildiği için artık önerilmemektedir. Bunun yerine hastaya ilk 3 saatte 30 ml/kg kristalloid ile resüsitasyona başlanması ve hedef ortalama arter basıncının yine 65 mmHg üstü olması önerilmektedir. Sıvı yanıtılığını değerlendirmede ve bundan sonraki sıvı titrasyonunun ayarlanmasında statik yerine dinamik ölçümler gereklidir. Laktat ve ortalama arter basıncı ile takip de gerekirse vasopressörler başlanabilir. Kültür için tavsiye edilen maksimum gecikme süresinin 45 dakika olması ve antimikrobiyal tedavinin ilk 1 saat içerisinde başlanması önerilmektedir. En az 2 set aerob ve anaerob kültür alımı yapılmalıdır. Kültür sonucuna göre antimikrobiyallerin daraltılması ve gerektiğinde kesilmesi önerilmektedir. Birçok ciddi enfeksiyonda 7-10 günlük tedavinin yeterli olduğu öne sürülmektedir. Sıvı tedavisinde kristalloidler önerilmekte, kesinlikle HES gibi kolloidlerin kullanımı önerilmemektedir. Vazoaktif tedavide Noradrenalin birinci seçenektir. Noradrenaline vasopressin veya adrenalin eklenmesi zayıf öneri olarak tedavide yer almaktadır. Yeterli sıvı resüsitasyonu ile hedeflenen ortalama arter basıncına ulaşılamaz ise hidrokortizon kullanımı kılavuzda yer almaktadır. Kan ürünlerinin kullanılmasında eritropoetin yeri yoktur. Eritrosit süspansiyonu, Hb konsantrasyonu 7 gr/dl altında ise verilmelidir. Hedeflenen kan glukoz düzeyi üst sınırı 180 mg/dl olarak bildirilmiş ve bu sınırın üstünde insulin tedavisi önerilmiştir. pH > 7.15 üzerindeki hastalarda NaHCO₃ tedavisinin kullanımı önerilmemektedir. Mekanik ventilasyon tedavisinde, akciğer hasarını koruyucu ilkeler yine ön planda tutulmaktadır. Venöz tromboemboli profilaksisinde farmakolojik ve mekanik yöntemlerin birlikte uygulanması uygundur. Stres ülser profilaksisi, gastrointestinal kanama riski varsa önerilmekte, sepsis ve septik şok tedavisinde immunglobulin kullanımı önerilmemektedir. Sepsis ve akut böbrek yetersizliği bulunan hastalarda renal replasman tedavisi zayıf öneriler içerisinde yer almaktadır. Nutrisyon ilkelerinde enteral olarak beslenebilen hastalarda parenteral beslenmenin eklenmesine karşı çıkılması güçlü öneri olarak karşımıza çıkmaktadır (13, 14, 15).

KAYNAKLAR:

- [1] Michael D. Howell, MD, MPH, Andrew M. Davis, MD, MPH Management of Sepsis and Septic Shock JAMA. 2017;317(8):847-848. doi:10.1001/jama.2017.0131
- [2] Lakshmikanth CL, Jacob SP, Chaithra VH, de Castro-Faria-Neto HC, Marathe GK. Sepsis: in search of cure. *Inflamm Res*. 2016 Aug;65(8):587-602. doi: 10.1007/s00011-016-0937-y.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580–637.
- [4] Funk DJ1, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009 Jan;25(1):83-101, viii. doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.003.
- [5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20(6):864–874.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4):530–538.
- [7] Singer M, Deutschman CS2, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. [12] The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [8] Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868):774–775. [PubMed: 23472921] <http://adelaideemergencyphysicians.com/2016/02/sepsis-3-0-and-the-quick-sofa/>

- [9] Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, Joffe AR; Alberta Sepsis Network. Development of metabolic and inflammatory mediator biomarker phenotyping for early diagnosis and triage of pediatric sepsis. *Crit Care*. 2015 Sep 9;19:320. doi: 10.1186/s13054-015-1026-2
- [10] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15. doi: 10.1186/cc8872. Epub 2010 Feb 9.
- [12] Thompson GC, Macias CG. Recognition and Management of Sepsis in Children: Practice Patterns in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2015 Oct;49(4):391-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.03.012.