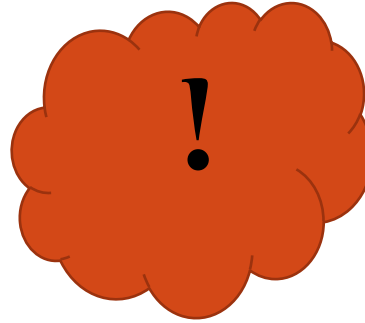


Ağır Sepsis ve Septik Şokta Erken Hedefe Yönelik Tedavi

Prof. Dr. Başar CANDER

Sepsis farkındalığı
Zamanında şüphe
Tanı



Erken hedefe yönelik tedavi

Sepsis

- Yıllık insidansı %0.3
 - Her yıl insidans %1.5
- Dünyada yılda 18 milyon olgu (2000)
- Ölüm riski yüksek: ↑
 - Dünyada günde 1400 ölüm
 - Avrupada 135.000, ABD'de 215.000 ölüm/y
- Masraflı
 - AB €7.6 milyar, ABD €17.4 milyar

Sepsiste Mortalite

Hastalık	Mortalite
Sepsis	%28-50
AMI	%2.7-9.6
Inme (SVO)	%9.3

Sepsis

- **Sepsis, kanıtlamış veya şüphelenilen infeksiyon varlığına aşağıdakilerin bazılarının bulunması:**
- **Genel:**
 - Ateş (Kor $>38.3^{\circ}\text{C}$)
 - Hypothermia (Kor $<36^{\circ}\text{C}$)
 - Nabız $>90\text{ min}^{-1}$ veya yaşa göre normal değerin $>2\text{ SD}$ üstünde
 - Taşipne
 - Bilinç değişikliği
 - Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte $>20\text{ mL/kg}$ üstü)
 - Diabet olaksızın hiperglisemi (kan glukozu $>120\text{ mg/dL}$)
- **Inflamatuvar:**
 - Lökositoz (BK $>12,000\text{ }\mu\text{L}^{-1}$)
 - Lökopeni (BK $<4000\text{ }\mu\text{L}^{-1}$)
 - Normal BK sayımı ve $>10\%$ dan fazla immatür formlar
 - Plazma C-reactive proteinin normalin $>2\text{ SD}$ üstünde olması
 - Plazma procalcitonin normalin $>2\text{ SD}$ üstünde olması

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Sepsis**Infection, documented or suspected, and some of the following:**

General variables

Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$)Heart rate $> 90/\text{min}^{-1}$ or more than two sd above the normal value for age

Tachypnea

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance ($> 20\text{ mL/kg}$ over 24 hr)Hyperglycemia (plasma glucose $> 140\text{ mg/dL}$ or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

Leukocytosis (WBC count $> 12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)Leukopenia (WBC count $< 4000\ \mu\text{L}^{-1}$)

Normal WBC count with greater than 10% immature forms

Plasma C-reactive protein more than two sd above the normal value

Plasma procalcitonin more than two sd above the normal value

Hemodynamic variables

Arterial hypotension (SBP $< 90\text{ mm Hg}$, MAP $< 70\text{ mm Hg}$, or an SBP decrease $> 40\text{ mm Hg}$ in adults or less than two sd below normal for age)

Organ dysfunction variables

Arterial hypoxemia ($\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 300$)Acute oliguria (urine output $< 0.5\text{ mL/kg/hr}$ for at least 2 hrs despite adequate fluid resuscitation)Creatinine increase $> 0.5\text{ mg/dL}$ or $44.2\ \mu\text{mol/L}$ Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT $> 60\text{ s}$)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4\text{ mg/dL}$ or $70\ \mu\text{mol/L}$)

Tissue perfusion variables

Hyperlactatemia ($> 1\text{ mmol/L}$)

Decreased capillary refill or mottling

Ciddi Sepsis

Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon veya hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis.

- **Organ disfonksiyon parametreleri:**

- Arter hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$)
- Akut oligüri (En az 2 saat boyunca idrar çıkışı $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ veya 45 mmol/L)
- Kreatinin $> 2.0 \text{ mg/dL}$
- Pıhtılaşma anormallikleri ($\text{INR} > 1.5$ or $\text{aPTT} > 60 \text{ secs}$)
- Trombositopeni (platelet sayısı $< 100,000 \mu\text{L}^{-1}$)
- Hiperbilirubinemi (plasma total bilirubin $> 2.0 \text{ mg/dL}$ or 35 mmol/L)

- **Doku perfüzyon parametreleri:**

- Hiperlaktatemi ($> 2 \text{ mmol/L}$)
- Kapiller dolum azalması veya livedo reticularis

- **Hemodinamik parametreler:**

- Arteriyel hipotansiyon ($\text{SBP} < 90 \text{ mm Hg}$, $\text{MAP} < 65 \text{ mm Hg}$, veya $\text{SBP} > 40 \text{ mm Hg}$ den fazla azalması)
- $\text{CI} > 3.5 \text{ L/min/m}^2$

TABLE 2. Severe Sepsis

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)

Sepsis-induced hypotension

Lactate above upper limits laboratory normal

Urine output < 0.5 mL/kg/hr for more than 2 hrs despite adequate fluid resuscitation

Acute lung injury with $Pao_2/FiO_2 < 250$ in the absence of pneumonia as infection source

Acute lung injury with $Pao_2/FiO_2 < 200$ in the presence of pneumonia as infection source

Creatinine > 2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)

Bilirubin > 2 mg/dL (34.2 μ mol/L)

Platelet count < 100,000 μ L

Coagulopathy (international normalized ratio > 1.5)

Adapted from Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

Şok / Septik şok

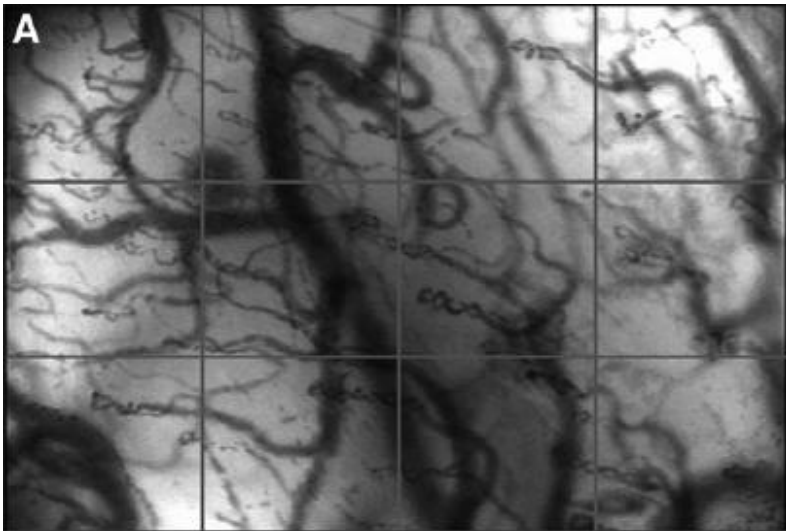
- Kardiyovaskülersistemin etkin doku perfüzyonunu sağlayamaması sonucu hücrel disfonksiyon ve akut organ sistem yetmezliği sendromu
 - Makrodolaşım
 - Yeterli sıvı replasmanına rağmen persistan arteryel hipotansiyon (SBP <90 mmHg, MAP <60, veya SBP >40 mm Hg den fazla azalması)
 - Mikrodolaşım
- Septik şok: Başka nedenlerle açıklanamayan akut dolaşım yetmezliği

Early Microcirculatory Perfusion Derangements in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: Relationship to Hemodynamics, Oxygen Transport, and Survival

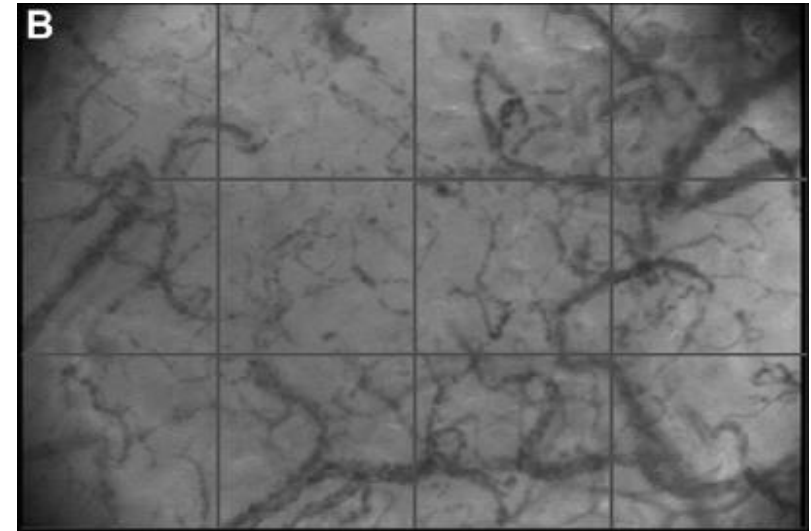
Stephen Trzeciak, MD, MPH
R. Phillip Dellinger, MD
Joseph E. Parrillo, MD
Massimiliano Guglielmi, MD
Jasmeet Bajaj, MD
Nicole L. Abate, MD
Ryan C. Arnold, MD
Susan Colilla, PhD, MPH
Sergio Zanotti, MD
Steven M. Hollenberg, MD

From the Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators, Division of Cardiovascular Disease and Critical Care Medicine, and the Department of Emergency Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey–Robert Wood Johnson Medical School at Camden, Cooper University Hospital, Camden, NJ.

Annals of Emergency Medicine Volume 49, NO. 1 : January 2007



Yüksek kapiller dansite



Düşük kapiller dansite

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:

- 1) Measure lactate level
- 2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
- 3) Administer broad spectrum antibiotics
- 4) Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg
- 6) In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Measure central venous pressure (CVP)*
 - Measure central venous oxygen saturation (Scvo₂)*
- 7) Remeasure lactate if initial lactate was elevated*

*Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of ≥ 8 mm Hg, Scvo₂ of $\geq 70\%$, and normalization of lactate.

- Hedefe yönelik tedavi,
 - Ağır sepsis ve septik şok olgularında yoğun bakım ünitelerinde uygulanmakta olan bir yaklaşımdır.

- Kardiyak amaç;
 - Önyük,
 - Artyük,
 - Kontraktilite
 - Oksijen sunumu-kullanımı arasındaki dengeyi

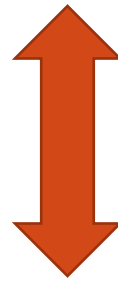
sağlamaktır

- Erken hedefe yönelik tedavi ile
- Şok tanısı konulan hastaların yatak başı tedavisinde ve klinik takibinde fayda sağlanmıştır.

"Systemic inflammatory response syndrome"



organizma tarafından sınırlandırılabilir



Ağır sepsis -Septik şok

- Dolaşım ile ilgili problemler
 - Damar içi sıvı eksikliği,
 - Periferik vasodilatasyon,
 - Miyokard depresyonu,
 - Metabolizma artışı,

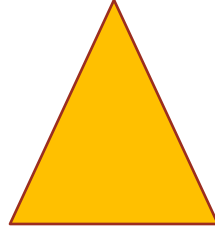
- Dolaşım problemler,
 - Sistemik oksijen sunumu
 - Kullanımı arasındaki dengenin bozulmasına neden olur



sonuçta....

Oksijen Sunumu

Oksijen Kullanımı



global bir doku hipoksisi,



ŞOK

- Global doku hipoksisi
 - Hastalığın şiddeti
 - Çoklu organ yetersizliği
 - Ölümde

anahtar rol oynamaktadır.

Seri olarak organ bozukluklarının başladığı bu saatlere



"altın saatler"

Altın saatlerdeki

- maksimum tedavi
- iyileşme

prognozu belirler

- Altın saatler ise;
 - hastanın acile başvurusu,
 - oradan herhangi bir servise alınmaları

arasında kaybedilebilir.

- Temel olarak,
 - Erken hemodinamik değerlendirme,
 - Fiziksel bulguların değerlendirilmesi,
 - Santral ven basıncı,
 - İdrar çıkımı
- Bu parametrelerdeki bozukluklar bize kalıcı doku hipoksisinin saptanmasında yararlı olur.

- Tedavi stratejisini daha ayrıntılı olarak tanımlarsak
 - Kardiyak Ön-ardYük
 - Kontraktilite
 - Oksijen sunum ve kullanımın dengelenmesi de

bu tanımın içine girer.

- Balansın dengelenmesinde Mikst Venöz Oksijen Satürasyonunun,
- Baz Defisiti ve pH değerlerinin düzeltilmeside önemli rol oynar.

Mikst venöz oksijen satürasyonu

- Hemodinamik tedavisinde kardiyak indeks takiplerinde önemlidir.
- Bu vakalarda pulmoner arter kateterinin takılması pratik değildir.
- Bu nedenle venöz oksijen satürasyonu santral dolaşımdan ölçülebilir.
- Scvo2 doku oksijen tüketim oranının indirekt göstergesidir.

Sepsis ve septik şok tedavisindeki tüm bu gelişmelere

rağmen

Mortalitede sadece çok az bir azalma sağlanabilmiştir.

- Son yıllarda septik şok ile yapılan çalışmalarda
 - İmmunoterapi,
 - Hemodinamik optimizasyon,
 - Pulmoner arter kateterinin üzerinde durulmuştur.

(yoğun bakım ünitelerine alınan hastalarda ilk 72 saatte)

Ağır sepsis ve septik şokta

ilk 6 saat içinde

erken hedefe yönelik tedaviyi de içine almaktadır.

- Uygun diagnostik çalışmalar ile erken dönemde antibiyotik başlamadan önce etken mikroorganizma belirlenmeli,
- Uygun antibiyoterapiye başlanıp bu tedavide genellikle 7-10 gün sürmelidir.

- Ortalama 20-30 ml/kg
 - Kristalloid-kolloid 30 dakika içinde
- CVP 8-12 mmHg
 - Oluncaya kadar tekrarlanarak intravenöz olarak verilmelidir.

- Mikrosirkülasyon dolma basıncı takip edilmeli,
 - Norepinefrin
 - Dopamin
- Düşük doz dopamin böbrekleri korumak amaçlı kullanılmamalıdır.

- İnotropik tedavi olarak bazı klinik durumlarda dobutamin tercih edilmelidir.

- MAP
- CVP
- Hb

hedefte

$Scvo_2 < 70\%$ ise dobutamin

- Supranormal oksijen sunumundan kaçınılmalıdır.

- Septik şokta;

Stres dozda steroid kullanılmalı!

- Yüksek ölüm riski olan hastalarda

Rekombinant aktive protein C kullanılabilir.

- Doku hipoperfüzyon bozukluğuyla birlikte
(Scvo2 <70% ise)

- Koroner arter hastalığı
- Akut kanama olgularında

Hedef hemoglobilin seviyesi 7-9 g/dl olmalı,

gerekirse....

taze donmuş plazma
trombosit

- Mekanik ventilasyon uygulanması gereken olgularda;
 - Akut akciğer hasarı ve
 - ARDS'den korunmak için
 - Düşük tidal volüm inspiratuvar plato basıncı limitli parametreler kullanılmalıdır.
- Hastada herhangi bir kontrendikasyon yok ise weaning protokolü uygulanmalıdır.

- Sedasyon aralıklı veya sürekli olarak yapılabilir
 - Fakat hergün uyandırılabilmelidir.
- Nöromusküler bloker ajanlardan kaçınılmalıdır.

- Kan şekeri düzeyi 150 mg/dl'nin altında,
- pH 7.15'in üzerinde

- Derin ven trombozu
- Stres ülser proflaksisi



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of **MEDICINE**

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*

- Rivers ve arkadaşları, 263 hasta üzerinde yaptıkları ağır sepsis ve septik şok tedavisinde hedefe yönelik tedavi protokolü geliştirmişlerdir.
- İlk 6-72 saatte uygulanmaya başlanan bu protokolde hastaların APACHE II, SAPS II ve MODS skorları değerlendirilmiştir.

- Açık, randomize, kısmi kör çalışma
- Primer etkinlik parametresi:
 - Hastane mortalitesi
- Sekonder etkinlik parametresi:
 - Resüsitasyon hedefleri,
 - Organ disfonksiyon skorları,
 - Koagülasyon değişkenleri,
 - Uygulanan tedavi ve sağlık kaynaklarının kullanımı

SIRS kriterleri ve Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg ve laktat ≥ 4 mmol/l

Değerlendirme ve Kabul

Acilde standart tedavi

Randomizasyon
(n=263)

Erken yönelik tedavi
(n=130)

Vital bulgular, lab., venler, kardiyak
monitörizasyon, puls oksimetre,
idrar çıkımı, arter, santral ven kateteri

CVP $\geq 8-12$ mmHg
MAP ≥ 65 mmHg
İdrar ≥ 0.5 ml/kg/s

Standart
bakım

Sürekli ScvO₂,
erken hedefe
yönelik tedavi
 ≥ 6 saat

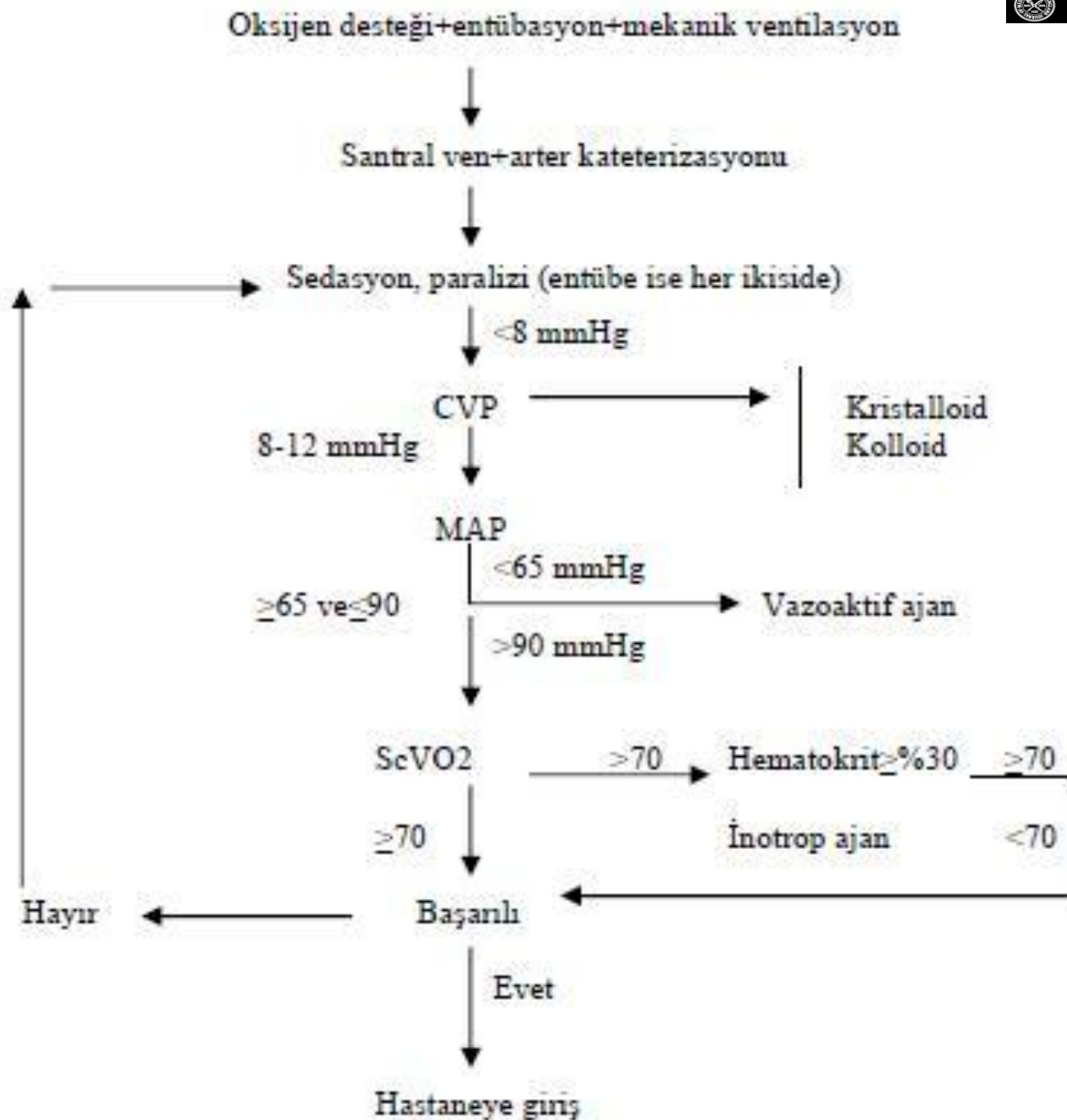
CVP $\geq 8-12$ mmHg
MAP ≥ 65 mmHg
İdrar ≥ 0.5 ml/kg/s
ScvO₂ $\geq 70\%$
SaO₂ $\geq 93\%$
Hematokrit ≥ 30
VO₂

Hastaneye Kabul

6 saat tamamlanmadan

Vital bulgular,
lab verileri
72 saat boyunca
12 saat aralıklarla
takip

6 saat tamamlanmadan



TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
Standard therapy	3499±2438	10,602±6,216	13,358±7,729
EGDT	4981±2984	8,625±5,162	13,443±6,390
P value	<0.001	0.01	0.73
Red-cell transfusion (%)			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
Any vasopressor (%)†			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
Inotropic agent (dobutamine) (%)			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
Mechanical ventilation (%)			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
Pulmonary-artery catheterization (%)‡			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

VARIABLE AND TREATMENT GROUP	BASE LINE (0 hr)	HOURS AFTER START OF THERAPY			VARIABLE AND TREATMENT GROUP	BASE LINE (0 hr)	HOURS AFTER START OF THERAPY		
		6	0-6†	7-72‡			6	0-6†	7-72‡
Heart rate (beats/min)					MODS				
Standard therapy	114±27	105±25	108±23	99±18	Standard therapy	7.3±3.1	6.8±3.7	—	6.4±4.0
EGDT	117±31	103±19	105±19	96±18	EGDT	7.6±3.1	5.9±3.7	—	5.1±3.9
P value	0.45	0.12	0.25	0.04	P value	0.44	<0.001		<0.001
Central venous pressure (mm Hg)					Hematocrit (%)				
Standard therapy	6.1±7.7	11.8±6.8	10.5±6.8	11.6±6.1	Standard therapy	34.7±8.5	32.0±6.9	—	30.1±4.1
EGDT	5.3±9.3	13.8±4.4	11.7±5.1	11.9±5.6	EGDT	34.6±8.3	33.3±4.8	—	32.1±4.2
P value	0.57	0.007	0.22	0.68	P value	0.91	0.03		<0.001
Mean arterial pressure (mm Hg)					Prothrombin time (sec)				
Standard therapy	76±24	81±18	81±16	80±15	Standard therapy	16.5±6.3	17.5±8.1	—	17.3±6.1
EGDT	74±27	95±19	88±16	87±15	EGDT	15.8±5.0	16.0±3.6	—	15.4±6.1
P value	0.60	<0.001	<0.001	<0.001	P value	0.17	0.02		0.001
Central venous oxygen saturation (%)					Partial-thromboplas- tin time (sec)				
Standard therapy	49.2±13.3	66.0±15.5	65.4±14.2	65.3±11.4	Standard therapy	32.9±12.0	37.6±21.0	—	37.0±14.2
EGDT	48.6±11.2	77.3±10.0	71.6±10.2	70.4±10.7	EGDT	33.3±20.4	32.6±8.7	—	34.6±14.1
P value	0.49	<0.001	<0.001	<0.001	P value	0.17	0.01		0.06
Lactate (mmol/liter)					Fibrinogen (mg/dl)				
Standard therapy	6.9±4.5	4.9±4.7	5.9±4.2	3.9±4.4	Standard therapy	361±198	319±142	—	358±134
EGDT	7.7±4.7	4.3±4.2	5.5±4.2	3.0±4.4	EGDT	370±209	300±157	—	342±134
P value	0.17	0.01	0.62	0.02	P value	0.51	0.01		0.21
Base deficit (mmol/liter)					Fibrin-split products (μg/dl)				
Standard therapy	8.9±7.5	8.0±6.4	8.6±6.0	5.1±6.7	Standard therapy	39.0±61.6	54.9±84.0	—	62.0±71.4
EGDT	8.9±8.1	4.7±5.8	6.7±5.6	2.0±6.6	EGDT	44.8±71.3	45.8±66.0	—	39.2±71.2
P value	0.81	<0.001	0.006	<0.001	P value	0.76	0.13		<0.001
Arterial pH					D-Dimer (μg/ml)				
Standard therapy	7.32±0.19	7.31±0.15	7.31±0.12	7.36±0.12	Standard therapy	3.66±8.45	5.48±11.95	—	5.65±9.06
EGDT	7.31±0.17	7.35±0.11	7.33±0.13	7.40±0.12	EGDT	4.46±10.70	3.98±9.41	—	3.34±9.02
P value	0.40	<0.001	0.26	<0.001	P value	0.71	0.05		0.006
APACHE II score					Platelet count (per mm ³)				
Standard therapy	20.4±7.4	17.6±6.2	—	15.9±6.4	Standard therapy	205,000± 110,000	164,000± 84,000	—	144,000± 84,000
EGDT	21.4±6.9	16.0±6.9	—	13.0±6.3	EGDT	220,000± 135,000	156,000± 90,000	—	139,000± 82,000
P value	0.27	<0.001		<0.001	P value	0.65	0.001		0.51
SAPS II									
Standard therapy	48.8±11.1	45.5±12.3	—	42.6±11.5					
EGDT	51.2±11.1	42.1±13.2	—	36.9±11.3					
P value	0.08	<0.001		<0.001					

*Plus-minus values are means ±SD. EGDT denotes early goal-directed therapy, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, and MODS Multiple Organ Dysfunction Score.

†For the period from base line (0 hours) to 6 hours, the area under the curve was calculated, except for noncontinuous variables (as indicated by dashes).

‡For the period from 7 to 72 hours, the adjusted mean value was obtained from a mixed model.

Hastanedeki ölüm nedenleri ve Kaplan-Meier eğrisine göre mortalite

	Standart Tedavi	EGDT	Relatif Risk	P
Hastane mortalitesi*				
Tüm hastalar	59(46.5)	38(30.5)	0.58(0.38-0.87)	0.009
Ağır sepsis	19(30.0)	9(14.9)	0.46(0.21-1.03)	0.06
Septik şok	40(56.8)	29(42.3)	0.60(0.36-0.98)	0.04
Sepsis	44(45.4)	35(35.1)	0.66(0.42-1.04)	0.07
28 günlük mortalite*	61(49.2)	40(33.3)	0.58(0.39-0.80)	0.01
60 günlük mortalite*	70(56.9)	50(44.3)	0.67(0.46-0.96)	0.03
Ölüm nedeni**				
Ani kardiyovasküler kollaps	25/119(21.0)	12/117(10.3)		0.02
MOF	26/119(21.8)	19/117(16.2)		0.27

** : Başlangıçtaki 6 saatlik periyotta her gruptaki hasta sayısına göre değerlendirme

- Erken hedefe yönelik tedavi başarılıdır
- Acil servislerden başlayarak uygulanmalıdır

