

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

# PROTOKOLE DAYALI TEDAVİNİN AĞIR SEPSİS MORTALİTESİNE ETKİSİ



Uzmanlık Tezi

**Dr. Elif Çopuroğlu**

İstanbul-2008

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**PROTOKOLE DAYALI TEDAVİNİN AĞIR SEPSİS  
MORTALİTESİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

**Dr. Elif Çopuroğlu**

**İstanbul-2008**

Bu tez Prof. Dr. Yalım Dikmen denetiminde hazırlanmıştır.

Asistanlık eğitimim sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmam boyunca, her aşamada yardım aldığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yalım Dikmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mois Bahar'a ve eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Dikmen Dolar, Prof. Dr. Güner Kaya, Prof. Dr. Işık Aydınli, Prof. Dr. Hüseyin Öz, Prof. Dr. Hülya Erolçay, Prof. Dr. Saffet Karaca, Prof. Dr. Pervin Bozkurt, Prof. Dr. Ercüment Yentür, Prof. Dr. Fatış Altıntaş, Doç. Dr. Oktay Demirkıran, Doç. Dr. Ziya Salihoğlu, Doç. Dr. Lale Yüceyar, Doç. Dr. Ercan Türeci, Doç. Dr. Yusuf Tunalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca, her aşamada yardım aldığım, Doç. Dr. Oktay Demirkıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan Uz. Dr. Tuğhan Utku, Uz. Dr. Seval Ürkmez,

Sadi Sun Yoğun Bakım Hemşireleri ve tüm personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlarımıza; desteğini ve dostluğunu hissettiğim asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde büyük emeği olan, her türlü özveriyi, sevgiyi ve desteği benden esirgemeyen; yaşamım boyunca örnek aldığım değerli annem Yıldız Karabacak ve babam Hüseyin Karabacak'a, bana kardeş sevgisini dolu dolu yaşatan hep yanımda olan biricik kardeşim Mehmet Karabacak'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımı güzelleştiren, etrafımı çepeçevre sevgi ile kuşatan eşim Cem Çopuroğlu ve kızım Ecem Çopuroğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif opuroğlu

İstanbul,2008

## KISALTMALAR

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

**ACCM:** American College of Chest Physicians

**SCCM:** The Society of Critical Care Medicine

**SIRS:** Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

**SAB:** Sistolik Arter Basıncı

**OAB:** Ortalama ArterBasıncı

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı

**FiO<sub>2</sub>:** İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu

**MODS:** oklu Organ Yetersizliği Sendromu

**EGDT:** Erken Hedefe Yönelik Tedavi

**Ark.:** Arkadaşları

**FDA:** Food And Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)

**rhAPC:** Recombinant Human Activated Protein C

**ESICM :**The European Society of Intensive Care Medicine

**ISF :**The Interneational Sepsis Forum

**SSKK:** Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası

**ALİ:** Akut Akciğer Hasarı

**ARDS:** Erişkinin Sıkıntılı Solunum Sendromu

**IHI:** Institute of Healthcare Improvement

**VHA:** Volunteer Hospitals Association

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

**APTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

**HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat

**SSYBÜ:** Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi

**SVB:** Santral Ven Basıncı

**ScVO<sub>2</sub>:** Santral ven kateterinden ölçülen O<sub>2</sub> satürasyonu

**GİS:** Gastro İntestinal Sistem

**PKUB:** Pulmoner Arter Uç Basıncı

**PaCO<sub>2</sub>:** Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı

**PRVC:** Pressure Regulated Volume Control

**CPAP:** Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı

**PEEP:** Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

**KŞ:** Kan Şekeri

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>10</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>13</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>17</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>24</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>25</b>
<b>ÖZET</b>	<b>32</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>33</b>
<b>EK 1 AĞIR SEPSİS TEDAVİ PROTOKOLÜ:</b>	<b>34</b>
<b>EK 2: AĞIR SEPSİS TAKİP FORMU:</b>	<b>42</b>

## Giriş ve Genel Bilgiler

Sepsis tanımlanması, tanı konulması ve tedavisi oldukça zor, buna karşın sık karşılaşılan ve yaşamı tehdit eden önemli bir sağlık sorunudur (1) .

Ağır sepsis tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 750.000 kişide sepsis görüldüğü ve bunların 210.000'den fazlasının öldüğü bildirilmektedir (2). Bir başka ifade ile bu sayı Amerika Birleşik Devletlerinde her gün 727 uçak kazasının olması ve bu kazaların tüm yolcularının ölümüyle sonuçlanmasına eşittir (3). Sepsisin yıllık görülme sıklığı 100.000'de 50-95 olgudur ve bu sıklık her yıl %9 oranında artış göstermektedir (4). Bu hastalık tüm hastane yatışlarının % 2' sini oluşturur (5). Sepsis ileri yaşlarda, özellikle 50 yaşın üzerinde daha sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür. Bu farkın sebebi tam bilinmese de erkeklerin daha fazla travmaya maruz kalmaları ve daha fazla ameliyat geçirmelerinin bunu yaratabileceği düşünülmektedir. Sepsis çoğunlukla yaşlı hastalarda görülüyorsa da çocuklarda, özellikle yaşamın ilk yıllarında bir başka tepe noktası oluşturmaktadır (6).

Sepsis, koroner bakım dışındaki yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) rastlanılan ölümlerin en önemli nedenidir (7). Şok belirtilerinin tabloya eklendiği durumlarda, en iyi merkezlerde bile mortalite çok yüksektir (8). Ağır sepsis hastalarında mortalite ile yetersizlik gelişen organların sayısının ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Uluslararası literatürde ağır sepsis mortalitesi %30-50 arasında bulunmaktadır (10). Ülkemizde sepsis mortalitesi üzerine yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bulunmasa da yapılan sepsis araştırmalarında bildirilen mortalite oranları bu sayıların oldukça üzerinde seyretmektedir (11,12). Sepsis hastalarında mortalite riski, hastalığın şiddeti, yaş ve altta yatan hastalıklar gibi farklı faktörlerden etkilenmektedir (6). Gelişen tüm yoğun bakım destek tedavilerine ve yeni kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine rağmen sepsis mortalitesinde çok az bir düşüş sağlanabilmekte iken (10), sepsisin görülme sıklığı artmaya devam etmektedir (4).

Tüm dünyada bu kadar yaygın bir sağlık sorunu olan sepsisin tedavi maliyeti yılda 17 milyar dolara ulaşmaktadır (6). İngiltere’de yapılan çalışmalarda ağır sepsisli hastalar, YBÜ’ne yapılan başvuruların %27’ sini oluşturmakta iken yatış süresi olarak bakıldığında YBÜ yataklarının %33’ünü işgal etmektedirler (13). Maliyet daha fazla organ yetersizliği olan ve ölen hastalarda daha da artmaktadır (14).

Değişmez tanı kriterlerinin eksikliği epidemiyoloji araştırmalarını ve zaman içinde söz konusu durum ile ilişkili gelişmeleri engellemiştir. Bin dokuz yüz doksan iki yılında “American College of Chest Physicians” ve “The Society of Critical Care Medicine” (ACCP-SCCM) tarafından sepsise yönelik bir hastalık süreci tanımlanmış ve ilk kez bu sendromun tanımı belirlenmiştir (1).

### ***ACCP-SCCM Uzlaşısı Tanımları:***

**Enfeksiyon:** Steril olması gereken yerde mikroorganizma olması ya da mikroorganizma olan yerde inflamasyon oluşması olarak ifade edilebilir.

**Bakteriyemi:** Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Virüs (viremi), mantar (fungemi), parazit (parazitemi) ve diğer patojenlerin kanda bulunması, benzer şekilde ifade edilebilir.

### **Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS):**

Ateş  $>38.3^{\circ}$  (veya  $>38.0$  cilt ısısı) veya  $<36.0^{\circ}$  C

Nabız  $>90$ /dk

Solunum frekansı  $>20$ /dk

Lökosit sayısı  $>12.000$  mm<sup>3</sup> veya  $<4.000$  mm<sup>3</sup> veya lökosit formülünde  $>10$  immatür nötrofil

Bu dört bulgudan iki veya daha fazlasının bulunması SIRS olarak kabul edilir.



**Sepsis:** Şüphelenilen ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığında SIRS gelişimi olarak adlandırılır. Gösterilmiş enfeksiyon: Hasta örneğinden yapılan kültürde, gram boyama, doku boyamada, polimeraz zincir reaksiyonu ya da diğer bilinen yöntemlerin sonucunda bir patojenin objektif olarak tanımlanmış olması.

**Şüpheli enfeksiyon:** Bir enfeksiyonun varlığını düşündürtecek, oldukça güçlü klinik bulguların gözlenmesi. Pnömoni, kolanjit, kolesistit ve perforo viskus gibi abdominopelvik sendromlar; cerrahi yara ve diğer deri enfeksiyonları, ürosepsis ya da purpura fulminans bu klinik tablolara örnek olarak verilebilir.

**Ağır Sepsis:** Sepsisle beraber bir ya da daha fazla akut organ fonksiyon bozukluğunun mevcut olmasıdır.

Hastalarda, sepsisle ilişkili olarak aşağıda tanımlanan akut organ fonksiyon bozukluklarından en az birinin gözlenmiş olması gereklidir (1,9,15,16,17,18).

**Kardiyovasküler:** Sepsis dışında, ilişkili bir başka neden olmaksızın ortaya çıkan hipotansiyon. Örneğin; sistolik arter basıncının (SAB)  $\leq 90$  mmHg olması, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az bir saatlik süre için ortalama arter basıncının (OAB)  $\leq 65$  mmHg olması, başlangıçtan itibaren SAB'de  $>40$  mm Hg'lik düşüş gözlenmesi ya da SAB'nı  $\geq 90$  mm Hg veya OAB'ı  $\geq 65$  mm Hg düzeyinde koruyabilmek için vazoaaktif bir ajana gereksinim duyulması.

**Pulmoner:** Sepsise bağlı akut akciğer hasarı ve bu durumla ilişkili ciddi hipoksemi. Örneğin; oda havasında  $O_2$  saturasyonunun % 90'ın altında olması,  $PaO_2 \leq 70$  mm Hg veya  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  olması.

**Renal:** Oligürinin gözlenmesi (ortalama idrar miktarı; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen 1 saat için  $< 0.5$  mL/kg/s, 3 saat için  $< 30$  mL veya  $< 700$  mL/24 saat) ya da ağır sepsise bağlı olarak renal replasman tedavisine gereksinim duyulması.

**Hematolojik:** Trombositopeni, örneğin trombosit sayısının  $< 100.000/mm^3$  olması ya da trombosit sayısı ile ilişkili olarak, son 3 gün içinde kaydedilen en yüksek değerde gözlenen %50 oranındaki azalma.

**Açıklanamayan metabolik asidoz:** (1) pH'nın  $\leq 7.30$  olması ya da baz eksikliğinin  $\geq 5.0$  mEq/L düzeyinde gözlenmesi ve/veya (2) plazma laktat düzeyinin normal üst sınır değerinin  $>1.5$  katı olması şeklinde tanımlanan durum. Ölçülen değerler arasında bir neden sonuç ilişkisinin var olabilmesi için, pH veya baz eksikliği ve laktat düzeyi ölçümlerinin klinik olarak anlamlı bir zaman aralığı içinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

**Nörolojik:** Glasgow Koma skorunun  $< 13$  olması gibi, ensefalopati varlığını gösteren bir bulgunun olması.

**Hepatik:** Serum bilirubin değerlerinin belirgin düzeyde artması veya sarılık. Karaciğer enzimlerinin normalin iki katından daha çok artması, total bilirubin  $>4$  mg/dl olması.

#### ***Kapiller dolumun azalması veya beneklenme***

**Septik Şok:** Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon veya hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi septik şok olarak adlandırılır.

**Çoklu organ yetersizliği sendromu (MODS):** Akut hastada organ fonksiyon bozukluğu bulunması ve homeostazın girişimsiz sürdürülememesi

Uzun yıllardır ağır sepsis ile ilgili yapılan özverili, yüksek maliyetli fakat bir o kadar da hekimleri hayal kırıklığına uğraticı çalışmaların ardından, çeşitli merkezlerden mortaliteyi azaltmak ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmeye başlamıştır. Erken Hedefe Yönelik Tedavi (EGDT) (19), drotrecogin alfa (20), düşük doz steroid tedavisi (21), sıkı kan şekeri kontrolü (22), düşük tidal volüm ventilasyonu (23) ve sepsisin erken tanısında tanı kriterleri demetlerinin kullanılması (24) mortaliteyi düşürmeye yönelik yapılan randomize kontrollü çalışmalardır.

Rivers ve ark. (19), acil serviste uyguladıkları ağır sepsis ve septik şok tedavisinde; başvurudan sonraki ilk 6 saatlik süreyi 'altın saatler' olarak değerlendirmişler ve septik şoktaki altın saatlerde daha fazla sıvı replasmanı, erosit transfüzyonu ve inotropik ajanın kullanımını içeren erken hedefe yönelik tedavi protokolü ile 28 günlük hastane mortalitesinde % 16'lık düşüş sağladıklarını bildirmişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan rekombinan insan aktive protein C'si (rhAPC) ya da drotrecogin alfanın mortaliteyi düşürücü etkileri olduğu gösterilmiştir. Bin altıyüz doksan hastada yapılan, prospektif, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, PROWESS çalışmasında (20) rhAPC uygulamasının 28 günlük hastane mortalitesini % 19,4 azalttığı, ancak artan kanama riski ile birlikte olabileceği saptanmıştır.

Annane ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada vazopressör gerektiren, oligürik septik şoklu hastalara, kısa kortikotropin stimülasyonu yaparak adrenal yetersizliklerini sınıflandırıp 7 gün boyunca randomize olarak plasebo veya kortikosteroid uygulanmış; bu çalışmanın sonucunda ise kortikotropin testine yanıtız olup da kortikosteroid uygulaması alan grupta, plasebo uygulanan guruba göre ölüm oranında %10'luk mutlak düşüş gösterilmiştir.

Van den Berge ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada çoğunluğunu cerrahi hastaların oluşturduğu yoğun bakım ünitesinde tedavi görmekte olan hastalarda kan şekeri seviyesini 80-110 mg/dL tutacak şekilde sıkı kan şekeri kontrolü sağlanmış, sonuçta en az 5 gün aynı yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda ölüm oranının %3,7 azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada sıkı kan şekeri kontrolünün septik odağı olan hastalarda da çoklu organ yetersizliklerine bağlı ölüm oranını azaltabileceği vurgulanmıştır.

Ağır sepsis hastalarının çoğunlukla mekanik ventilasyon ihtiyaçları bulunmaktadır (19,20). ARDS Network çalışmasında mekanik ventilasyon uygulanan ALİ veya ARDS hastalarında (23) 6 ml/kg olarak uygulanan akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin uygulanması ile daha az organ yetersizliği gelişimi ve ölüm oranında azalma gösterilmiştir.

“European Association for the Study of Obesity” toplantısında yapılan “Milano Deklerasyonu”nun obesite ve obesitenin yol açtığı problemler hakkında bilgilendirmesindeki başarı, sepsis hakkında ve bu problemler ile baş etmek konusunda bu konuyla ilgilenen 3 büyük yoğun bakım derneğine: ESICM(the European Society of Intensive Core Medicine), SCCM(the Society of Critical Care Medicine) ve ISF(the Interneational Sepsis Forum) bir umut ışığı doğurmuştur. Bu 3 organizasyon bir araya gelerek Sepsiste Sağ Kalım Kampanyası (SSKK)

oluşturmuşlardır. SSKK çalışma stratejisini 3 fazlı oluşturmuştur. İlk faz kampanyanın tanıtımı olmuştur. 2002 yılının Ekim ayında Barcelona’da yapılan ESICM’nin yıllık kongresinde yoğun bakımlarda önemli ölüm nedeni olan sepsise karşı geliştirdikleri planlarını “Barselona Deklarasyonu” olarak sunmuşlardır. 2003 yılındaki SCCM yıllık kongresinde de SSKK’nın planı tekrar anlatılmıştır. 2009 yılında sepsis mortalitesini %25 azaltmayı hedefleyen SSKK’nın 6 hedefi bulunmaktadır (25):

1) Sağlık çalışanlarını, devletin sağlık sektörü sponsorlarını ve halkı sepsisin yüksek görülme sıklığı ve mortalitesi hakkında haberdar etmek.

2) Kolayca anlaşılabilen ve klinikte kolay tanımlamaya yardımcı sepsis tanımlamasını oluşturarak erken tanı ve tedaviyi sağlamak.

3) Doğru tedavilerin geliştirilmesini ve uygulanmasını sağlamak.

4) Sağlık çalışanlarını erken tanı ve doğru tedavi konusunda eğitmek.

5) Yoğun bakım sonrası tedavilerde de danışmanlık sağlamak.

6) Uluslararası alanda rehberlerin geliştirilmesi başlatılıp, bütün ülkelerin kendilerine uyarlayabileceği açık referans rehberlerine olan ihtiyacın farkına varılmasını sağlamak.

Sepsiste Sağ Kalım Kampanyasının 2. fazında 11 uluslararası organizasyon ağır sepsis ve septik şok ile mücadele edebilmek için “Kanıtla Dayalı Rehber” oluşturmak amacıyla toplanmışlardır. Bu rehberde kanıtla dayalı bazı öneriler sunulmuş, bunların bir çoğunun hasta başı uygulama olmasından dolayı tüm olarak yoğun bakım yaklaşımının bu bilimsel verilere uygun olması gerektiği belirtilmiştir. Bu rehberde sunulan veriler: ilk resüsitasyon, tanı, antibiyotik tedavisi, kaynak kontrolü, sıvı tedavisi, vazopresörler, inotropik tedavi, steroidler, rekombinant insan aktive Protein C ve kan ürünü kullanılması, ALI/ARDS’de mekanik ventilasyon, sedasyon-analjezi ve kas gevşeticilerin kullanımı, kan şekeri kontrolü, renal replasman tedavisi, derin ven trombozu profilaksisi, stres ülser profilaksisi, desteğin sınırlandırılmasının değerlendirilmesi olmak üzere 18 adettir. Tüm veriler bilimsel

olarak sınıflandırılarak sunulmuş olup, önerinin bilimsel olarak ne düzeyde kanıt içerdiği belirtilmiştir. (26).

Sepsiste Sağ Kalım Kampanyasının 3. fazındaki amacı tedavi rehberinin kliniğe uyarlanması ve klinisyenlerin eğitilmesidir. Bunun için sepsisle mücadeledeki önerilerini pratiğe uygun bir hale getirecek özet veriler oluşturulmuştur. Institute of Healthcare Improvement (IHI) ve Volunteer Hospitals Association (VHA) işbirliği ile SSKK'nın kanıta dayalı rehberlerine uyarak tedavi demetleri hazırlanmıştır. Bu demetlerin kliniğe uygulanması hakkında çalışmalar başlatılmış ve bu çalışmaların aylık ölçüm şemaları ile denetlenmesi sağlanmıştır (14). Oluşturulan sepsis tedavi demetlerinin 2 amacı bulunmaktadır.

1) Tedavi rehberine klinikte uyumun artırılması.

2) Bu uygulamaların klinikte çalışanlar için daha kolay hale getirilmesi.



*Renato Pettinato 2001 Sicilya. Herkül'ün Cerberus ile savaşı. Cerberus'un üç başı sepsiste görülen hipotansiyon, hipoperfüzyon ve organ yetersizliklerini, Herkül'ün silahı ise tedavi demetlerini simgelemektedir. Crit Care Med 2004; 320(Suppl): S595-S597*

Nguyen ve arkadaşları prospektif olarak yaptıkları çalışmalarında, acil servisteki sepsis ve ağır sepsisli 330 hastayı sepsis tedavi demetlerinden faydalanarak oluşturdukları bir rehber ile tedavi etmişler; sonuçta bu rehberin uygulamaya girmesi ile hastane mortalitesinin %39,5'tan %20,8'e düştüğünü göstermişlerdir (24).

***Bizim çalışmamızda ulaşmayı amaçladığımız hedefler:***

***Birincil Hedef:*** Ağır sepsis tedavi protokolünün uygulanması ile sepsise bağlı mortalitenin 2003 ve 2004 yıllarında aynı yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ağır sepsis hastalarına göre daha düşük olup olmadığının incelenmesi.

***İkincil Hedef:*** Ağır sepsis tedavi protokolünün uygulanmasını denetleyerek, bu protokolün uygulanabilirliğini saptamaktır.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra ( 07 Haziran 2005 tarih, 14613 sayı) 01 Haziran 2005-01 Haziran 2006 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sadi Sun Yoğun Bakım ünitesinde yatan ağır sepsis hastaları dahil edilerek yapılmıştır.

Çalışma; YBÜ’de tedavi gören ağır sepsis hastaları ile ilişkili müdahalesiz, tarihsel kontrollü, prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamızda ağır sepsis tanısı ACCP/SCCM uzlaşa tanımlarına göre belirlendi (Ek 1). Yoğun bakım ünitesine ağır sepsis tanısı ile bir defadan fazla yatan hastalar, her yatışlarında tekrar değerlendirildi. Yoğun bakım ünitemize başka bir yoğun bakımdan ağır sepsis tanısı ile sevk edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesinde ağır sepsis ve septik şok hastalarının tedavilerine yol göstermek amacı ile kanıta dayalı sepsis tedavi rehberine dayanılarak ‘Ağır Sepsis Tedavi Protokolü’ geliştirildi (Ek 1).

Çalışmamıza başlarken Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesinde 2003-2004 yılları arasında tedavi gören 148 ağır sepsis ve septik şok hastaları retrospektif olarak incelendi.

**Veri Toplanması.** Toplanan veriler aşağıdaki hususları içermektedir:

- Hastanın demografik özellikleri
- İlişkili komorbid durumlar
- Hastalık tanı kriterleri
- Hastalığın ağırlığı ile ilgili ölçütler
- Birincil enfeksiyon bölgesi, sepsis odağı
- Başvurudaki organ yetersizliklerinin sayısı

- Hasta ile ilişkili sonuçlar (hastanın yoğun bakımdan taburcu olması ya da ölüm)
- YBÜ’nde uygulanan tedavi biçimleri.

Fakültemiz hastanesi akademik, asistan eğitimi veren bir hastanedir. Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesinde görev alan sorumlu hekimlerin yanında, gündüz ve gece nöbet şartlarında asistan hekimler de görev almaktadırlar. Prospektif çalışma gurubumuzda, protokole dayalı tedaviye başlamadan önce tüm yoğun bakım çalışanlarına ACCM/SCCM uzlaşısına göre sepsisin tanı kriterleri ve ağır sepsis tedavi protokolü hakkında (Ek 1) bilgi verildi. Daha sonra Anabilim Dalımızda çalışan tüm hekimlere kliniğin eğitim toplantılarında aynı konularla ilgili seminer verildi. Katılımcıların hepsine ağır sepsis tedavi protokolü (Ek 1) fotokopi olarak sunuldu. Daha sonrasında protokol, YBÜ sorumlu hekimleri ve asistan doktorlar ile tekrar tartışıldı. Bu toplantıda katılımcılara protokole uyumu takip etmede kullanılacak olan Ağır Sepsis Takip Formu ( Ek 2) anlatıldı. Ağır sepsis tedavi protokolü (Ek 1) YBÜ’de kolay ulaşılabilecek şekilde bırakıldı. Tüm hasta başı klasörlerine sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısını içeren şablonlar yerleştirildi. Ağır Sepsis Takip Formu ( Ek 2) nun ünitemizde tedavi gören tüm sepsis hastaları için özenle doldurulması sağlandı.

- Prospektif dönemde yatan tüm hastaların demografik bilgileri, hastalık ağırlığı ile ilgili bilgiler (APACHE II ve SOFA), sepsis odağı, başvurudaki organ yetersizliklerinin sayısı ve sonuç kaydedildi.

### ***İstatistik***

Çalışmanın birincil hedefine yönelik olarak retrospektif grup (kontrol) ile prospektif grup (çalışma) arasındaki mortalite farkının incelenebilmesi için; retrospektif olarak bilgileri toplanan hastalardan yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, SOFA skoru, organ yetersizliklerinin sayısı ve enfeksiyon odağı açısından prospektif gruba uyan eşit sayıda hasta seçildi. Bu seçilen hasta grubu ile çalışma grubu arasında sayılan parametreler ve mortalite verilerinden parametrik olanlar Student T testi ile, nonparametrik olanlar ise  $\chi^2$  testi ve Fischer’s Exact testi ile karşılaştırıldı. Veriler parametrik değerler için ortalama  $\pm$  standart sapma-SD (% 95 güvenirlilik aralığı)



olarak, nonparametrik değerler ise median (minimum-maksimum) olarak sunuldu, tüm testlerde  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Protokole uyum, çalışma grubundaki her hasta için kaydedilen formlarda yer alan girişimlerden, uygulanması beklenenlerin sayısı ile uygulananların sayısının oranları hesaplanarak kontrol edildi. Bu girişimler aşağıda sıralanmıştır:

***İlk 6 saatlik tedavi demetinde:***

- Laktat düzeyinin bakılması
- Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce hemokültür alınması
- Acilden kabul edilen hastalarda 2, diğer servislerden gelen hastalarda 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması

- Ağır sepsise bağlı perfüzyon yetersizliği olan hastalarda:
  - Sıvı replasmanı yapılması
  - Vazopresör başlanması
  - ScVO<sub>2</sub> düşük olanlarda dobutamin başlanması
  - Eritrosit transfüzyonu yapılması
- Vazopresör uygulanan hastalada düşük doz steroid başlanması

İlk 6 saat tedavi demetine ortalama uyum

***24 saatlik tedavi demetlerinde***

- Apache II'si 25'in üstünde olanlarda Drotrecogin Alfa başlanması
- Medyan kan şekeri düzeyinin 150 mg/dL'nin altına düşürülmesi
- Medyan havayolu basıncının 30 cmH<sub>2</sub>O'nun altında olması.

## BULGULAR

Çalışmamıza başlarken Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2003-2004 yılları arasında tedavi gören 148 ağır sepsis ve septik şok hastaları retrospektif olarak incelendi. Bu grubun demografik verileri (yaş ortalaması, cinsiyet dağılımları), hastalığın ağırlığı ile ilgili bilgiler (APACHE II, giriş SOFA değerleri), ölüm oranları tablo I'de sunulmuştur.

Ağır Sepsis	148
Yaş	55,32±20,28
Kadın/Erkek	58/90
APACHE II	23,85 ±8,93
SOFA (giriş)	8,52 ±4,07
Mortalite	% 64

Retrospektif grup infeksiyon odağına göre akciğer, intraabdominal, üriner ve diğer olarak gruplandırıldı. Hastaların sonuçları yoğun bakım ünitesinden taburcu olmaları (şifa) ya da ölüm (ex)olarak değerlendirildi(tablo II).

<b>Tablo II. Retrospektif grupta infeksiyon odağına göre mortalite dağılımı</b>				
		<b>Sonuç</b>		
		<b>Ex</b>	<b>Şifa</b>	<b>Total</b>
<b>İNFEKSİYON ODAĞI*</b>	Akciğer	39	19	58
	İntraabdominal	33	24	57
	Üriner	4	7	11
	Diğer	20	2	22
<b>Total</b>		96	52	148

Retrospektif kontrol grubunda mortalite ile organ yetersizlikleri arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Organ yetersizliklerinin sayısına göre mortalite dağılımı tablo III'te gösterilmiştir.

<b>Tablo III. Retrospektif grupta organ yetersizliklerinin sayısına göre mortalite dağılımı</b>				
	<b>Organ</b>	<b>2 Organ</b>	<b>3 Organ</b>	<b>&gt; 4 Organ</b>
<b>Mortalite (%)</b>	33	41,2	63,5	87,7

Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01 Haziran 2005-01 Haziran 2006 tarihleri arasında tedavi gören ağır sepsis ve septik şok hastaları çalışma grubumuzu oluşturdu. Bu grupta 62 ağır sepsis ve septik şok hastası bulunmaktadır. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $59,02 \pm 18,17$  'dur. Hastalığın ağırlığı retrospektif grup incelenirken olduğu gibi APACHE II ve giriş SOFA değerleri ile belirlenmiştir. Çalışma grubunun ortalama APACHE II değeri  $24,77 \pm 7,45$ ; SOFA değeri  $7,84 \pm 3,56$  bulunmuştur. Bu grupta tedavi gören hastaların 40'ı erkek, 22'si kadındır. Bu grubun başvuru anındaki organ yetersizlikleri sayısı ortalama 4'tür. Çalışma grubundaki hastaların sepsis odakları incelendiğinde 9'u akciğer, 31'i intraabdominal, 6'sı üriner, 16'sı diğer kaynaklı olduğu görülmüştür. Kontrol grubunu oluştururken retrospektif olarak bilgileri toplanan 148 hastalık gruptan APACHE II ve SOFA skorları, yaş, infeksiyon odağı ve organ yetersizliklerinin sayısı açısından çalışma grubu ile sayıca eşleştirilen 62 hasta seçilmiş ve bu grup çalışma grubu ile karşılaştırılmıştır (tablo IV ve V)

	AKCİĞER	İNTRAABDOMİNAL	ÜRİNER	DİĞER
<b>Kontrol</b>	9	31	6	16
<b>Çalışma</b>	9	31	6	16

	Kontrol	Çalışma	p değeri
Yaş (ort±SS) (% 95 Güven Aralığı)	61,19±14,06 (57,62-64,76)	59,02±18,17 (54,40-63,63)	0,457
Cinsiyet (K/E)	24/38	22/40	0,96
APACHE II (ort±SS) (% 95 Güven Aralığı)	26,13±8,38 (24,00-28,26)	24,77±7,45 (22,88-26,67)	0,343
SOFA (ort±SS) (% 95 Güven Aralığı)	8,98±4,21 (7,91-10,05)	7,84±3,56 (6,94-8,74)	0,105
Organ yetersizliklerinin sayısı Ortalama (min-maks)	4 (2-5)	4 (2-6)	0,725

Kontrol ve çalışma grubu klinik sonuç olarak incelendiğinde kontrol grubunda 16 hastanın, çalışma grubunda ise 28 hastanın şifa ile yoğun bakım ünitemizden taburcu olduğu saptanmıştır. Kontrol grubundaki ölüm oranı %74,19 iken çalışma grubundaki ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ( $p < 0,005$ )(tablo 5).

	Şifa	Exitus
<b>Kontrol (n, %)</b>	16 (25,81)	46 (74,19)
<b>Çalışma (n, %)</b>	28 (45,16)	34 (54,84)
P Değeri	0,038	

#### **Protokole uyum incelendiğinde;**

##### **İlk 6 saatlik tedavi demetinde:**

- Laktat düzeyinin bakılması % 98,41
- Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce hemokültür alınması % 98,41
- Acilden kabul edilen hastalarda 2, diğer servislerden gelen hastalarda 1 saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması % 73,02
- Ağır sepsise bağlı perfüzyon yetersizliği olan hastalarda:
  - Sıvı replasmanı yapılması % 96,43
  - Vazopresör başlanması % 93,75

- ScVO<sub>2</sub> düşük olanlarda dobutamin başlanması % 50
- Eritrosit transfüzyonu yapılması % 83,33
- Vazopresör uygulanan hastalarda düşük doz steroid başlanması % 82,35

İlk 6 saat tedavi demetine ortalama uyum % 84,46'dır.

***24 saatlik tedavi demetlerinde***

- Apache II'si 25'in üstünde olanlarda Drotrecogin Alfa başlanması %  
12,5
- Medyan kan şekeri düzeyinin 150 mg/dL'nin altına düşürülmesi %  
66,13
- Medyan havayolu basıncının 30 cmH<sub>2</sub>O'nun altında olması % 100

24 saatlik tedavi demetlerine ortalama uyum % 59,54'tür.

## TARTIŞMA

Ağır sepsis tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Tanı konulması ve tedavisi zor olan sepsisin tanı ve tedavisinde gecikildikçe, hızla çoklu organ yetersizliği ve Şok tablosu kliniğe eklenmekte, böylelikle yüksek olan ve klinisyenler için büyük problem oluŐturan ölüm oranı, daha da artmaktadır.

Brun-Buisson'un, sepsisin görülme sıklığı ve ölüm oranı ile ilgili yayınlanmış çalıŐmalardan yapılan derlemesinde (27), hastaneye baŐvuran 1000 hastanın 45'inde, yoğun bakıma baŐvuran 1000 hastanın 494'nde sepsis geliŐtiđi belirtilmektedir. Tüm dünyada her gün 1400 hastanın sepsis nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (28). Sepsisli hastalarda ölüm nedenlerinin en sık sebeplerini septik Şok ve çoklu organ yetersizliği oluşturmaktadır (29). Sepsisli hastalarda mortalite %30'larda (20) iken, septik Şoklu hastalarda bu oran % 40-70' lere kadar yükselmektedir (30).

D Tony Yu ve arkadaşlarının (31) 8 akademik merkezde aynı anda yürüttükleri prospektif çalışmada, 1028 ağır sepsis hastasını özellikle hastanede yatış süreleri ve bu hastaların toplam hastane maliyetlerini değerlendirmişler; bu değerlendirme sırasında sepsisli hastaların 28 günlük takibinde bütün hastalarda çeşitli komplikasyonların geliŐtiđini gözlemlemişlerdir. Bu hastaların %45,4'ünde Şok, %19,72'sinde böbrek yetersizliği, %18,9'unda Santral Sinir Sistemi fonksiyon bozukluğu, %12,2'sinde karaciğer yetersizliği, %10,3'nde dissemine intravasküler koagülasyon, %9,1'inde ARDS geliŐtiđini gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada sepsis geliŐtikten sonraki günlerde komplikasyon gelişen hastalarda, ventilatör desteği uygulaması ve/veya albumin infüzyonu uygulaması gibi tedavi gereksinimleri olmuŐ ve bu hastalarda toplam hastane maliyeti daha fazla ve hastaların yoğun bakımda kalıŐ süreleri daha uzun bulunmuştur .

Sepsisin tanı ve tedavisinde, patofizyolojisindeki bilgilerin geliştirilmesi kadar, tüm klinisyenlerin sepsisin erken teŐhisi ve tedavisi hakkında bilgilendirilmeleri de önemlidir. Nitekim yoğun bakım sorumlu hekimlerinin bu

konuda bilgilendirilmeleriyle sepsisli hastaların yaşama şanslarının artışının ilişkili olduğu gösterilmiştir(32).

Poeze ve arkadaşlarının(33) Avrupa ve Amerika'dan randomize olarak seçtikleri yoğun bakım sorumlu hekimleri veya hastanedeki çalışma zamanlarının en az % 50'sini yoğun bakım hastalarının tedavisi ile geçiren 1058 klinisyene telefonla sepsis hakkında sorular yönelterek yaptıkları çalışmada; hekimlerin % 67'si sepsisin ortak tanımının kullanımının eksik olduğunu; % 83' ü sepsisin klinik bulgularının kolaylıkla birçok hastalığın bulguları ile karışabileceği için sepsis vakalarının sıklıkla atlandığını düşünmektedir. Klinisyenlerin % 71'i ateşin, sepsisin ilk klinik bulgularından olduğunda hemfikir iken, % 29'u taşikardiyi, % 20'si lökositoz veya lökopeniyi, % 14'ü hipotermiyi, % 9'u taşipneyi de klinik bulgular arasında olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmanın sonucunda klinisyenlerin çoğunun sepsisin yayınlanmış uzlaş tanı kriterlerini tanımlayamadıkları ve sepsisin yoğun bakım ölümlerinin önde giden sebeplerinden olmaya devam ettiği belirtilmiştir.

Geçmişte de yoğun bakım hastalarının tedavi çeşitliliklerinin (pulmoner arter kateteri uygulanması, ventilatör destek tedavileri, damar içi vazopresör ve inotrop ajan kullanımı) klinik sonucu etkilemeleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (19,34,35,36,37,38). Genel olarak literatüre bakıldığında yakın geçmişte yapılan oksijenasyon ve kan basıncının normal sınırlara erken hedefe yönelik tedavi doğrultusunda getirilmesini kapsayan çalışmada (19) tedavi çeşitliliklerinin klinik sonucu etkilemelerinin gösterilmesinin dışında bu konuda net sonuçlar belirten yayına rastlanmamaktadır.

Son yıllarda, sepsisin tanı ve tedavisinin çeşitliliklerinin mortaliteyi etkilemesi kadar sepsiste, erken ve etkin tedavinin de ölüm oranını azaltabileceğini belirten çalışmalar dikkatimizi çekmektedir.

Larche ve arkadaşlarının ara yoğun bakımda tedavi gören 88 septik şoklu kanser hastasında yaptıkları çalışmalarında, ağır sepsis başlangıcından itibaren antibiyotik tedavisinde 2 saatten fazla olan gecikmelerin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(39). Birçok diğer çalışmacılar gecikmiş antibiyoterapinin

toplum kökenli pnömonilerde (40,41,42,43), hastane kökenli pnömonilerde (44,45) ve bakteriyel menenjitlerde (46,47) mortalite ile ilişkisini göstermişlerdir.

Meehan ve arkadaşları (48) toplum kökenli pnömonili hastalarda acil servise başvuru sürelerinden itibaren 8 saatten fazla antibiyoterapi gecikmelerinin mortaliteyi arttırdığını yaptıkları çalışma ile göstermişlerdir.

Agresif sıvı resüsitasyonunun septik şokta sağ kalımı arttırdığı Rivers ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(19). Şok ortaya çıktıktan sonraki erken ve etkin tedavileri inceleyen birçok hayvan çalışması da yapılmıştır. Bunun en iyi örneklerinden biri Wiggers'ın (49) hemorajik şok başlangıcından sonraki ilk saatler içinde tedaviye başlanan hayvanlarda ölüm oranlarının azaldığını gösteren çalışmasıdır. Kumar ve arkadaşları (50), E.Coli peritoniti ile oluşturulan septik şok modeli ile yaptıkları çalışmalarında hipotansiyon gelişiminden sonraki erken tedavi ile mortalitenin azaldığını göstermişlerdir.

Klinikte erken ve etkin tedavinin önemini vurgulayan, 'altın saatler' terimini tanımlayan ve kullanan çalışmalar ön plana çıkmaktadır. Travmaya bağlı hipovolemik şokta (51), miyokard infarktüsüne bağlı kardiyojenik şokta (52), masif pulmoner embolizme bağlı obstrüktif şokta (53), Rivers ve arkadaşlarının erken hedefe yönelik tedavinin önemini belirttikleri sepsis çalışmasında (19), hep 'altın saatler'deki tedavilerin mortaliteyi azaltması üzerinde durulmaktadır.

Klinik rehberlere dayalı tedavi tüm sağlık çalışanları için son yılların ilgi çekici konuları arasında gelmektedir. Çalışma grubumuzda uyguladığımız Ağır Sepsis Tedavi Protokolümüzü oluştururken farklı klinik problemler ile ilgili rehberler, tedavi demetleri ve bunların kliniğe uygulanmalarını içeren birçok literatüre rastladık.

Klinik rehberlerin, "Institute of Medicine" tarafından yapılan tanımlamasına göre bunlar, klinisyenlerin uygun hasta başı tedavilerini ve özel klinik durumlarındaki kararlarını vermede yardımcı olmak için sistematik olarak düzenlenmiş bildirilerdir. Klinik rehberlerin uygulamaya girmesi ile bu rehberleri düzenleyen, geliştiren ve uygulayan, konuyla ilgili yoğun çalışmaları olan klinisyenlerin bilgilerinden daha kolaylıkla faydalanılması sağlanmıştır (54). Klinik rehberlerin kullanımı hasta tedavilerinin gelişimi için iyi bir seçenektir (55).



Klinik rehberler; klinisyenlerin, hastalarında prospektif ve retrospektif olarak uyguladıkları testler, tedaviler, tedavi hedeflerinin ortak noktalarından faydalanılarak oluşturulan bildirilerdir. Klinik rehberlerin kullandığı en önemli dezavantajları; tıpkı konfeksiyon dikim kıyafetlerin her insana aynı muntazamlıkta uymaması gibi, rehberlerde yazılanların da klinisyenlerin tedavi ettikleri farklı hastalara tam uymayı, gerek hastaların klinik durumlarının, gerek tedavi araç ve ortamlarının çeşitliliklerinin olması ile açıklanabilir (54).

Klinik rehberlerin hastalara uygunsuzluğu bu rehberleri hazırlayan ilgili kişilerce en aza indirilmeye çalışılsa da; bu rehberlere dayalı tedavilerdeki rehberlere uyumlardaki gecikmeler, bir diğer önemli sorundur. Amerika’da yapılan çalışmalarda da en acil ve uygun tedavi edilmesi gereken, hayatı tehdit eden laboratuvar anormalliklerinin bulunduğu hastalarda bile uygulanan tedavilerde gecikmeler sıklıkla (56). Hastanın kliniğini en kısa sürede değerlendirip en kısa sürede uygun tedaviye başlamak tüm klinisyenlerin çalışmalarındaki ana hedefdir. Fakat çoğu zaman klinisyenler hastalarını tanımak ve tedavi etmekte kararsız kalmakta ve yaşanan bu kararsızlıklar gecikmelere yol açmaktadır. Özellikle sepsis gibi yüksek mortalite ile seyreden ve çok çeşitli klinik tablo ile karşımıza çıkan hastalık durumlarında tüm hastalık seyrindeki çeşitliliğin iyi analiz edilmesi klinisyenlerin kararsızlıklarını azaltmada faydalı olacaktır (57).

Sepsis tedavi rehberinin kliniğe oturtulması ile ilgili çalışmaların ilki, 2005 Kasım’da İngiltere’den gelmiştir. İngiltere’de iki hastanede 11’i acil serviste tedavi gören 101 hastada, Gao ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada, 6-saatlik resüsitasyon tedavi demetine tam uyum ile tedavi gören hastalar ile, bu tedavi demeti ile tedavi görmeyen hastalar karşılaştırıldığında, protokole uygun olarak tedavi edilen hastaların ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (58). Yirmi dört saatlik tedavi demetine uyan grupta da ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da % 21’lik düşüş saptanmıştır. Bu çalışmada 6 saatlik tedavi demetine uyum % 52, 24 saatlik tedavi demetine uyum % 30 olarak bildirilmiştir.

Shapiro ve arkadaşlarının Beth Israil Deaconess Hastanesi’nde yaptıkları tarihsel kontrollü prospektif çalışmalarında “çoklu acil sepsis tedavileri” (MUST)

protokolü oluşturmuşlardır. Bu protokol Erken Hedefe Yönelik Tedavi, erken antibiyotik kullanımı , kortikosteroidler, rhPC ve kan şekeri kontrolünü içermektedir. Bu çalışmanın ana amacının protokolün, ek klinik çalışana gereksinim duyulmadan uygulanabildiğinin gösterilmesi olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada protokole dayalı tedavi ile ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamasalar da, bunun sebebini kontrol grubundaki % 29'luk ölüm oranının literatüre göre oldukça düşük olması ile açıklamışlardır (59).

Trzeciak ve arkadaşları (60) New Jersey'de bir üniversite hastanesinde bir yıl boyunca acil servis ve yoğun bakımlarında erken hedefe yönelik tedavi gören 22 septik şok hastasından oluşan hasta grubunu retrospektif olarak incelemişler; bu grubu yine aynı hastanede daha önceki yıllarda standart tedavi uygulanan septik şok hastaları ile karşılaştırdıklarında toplam hastanede yatış sürelerini 4 gün daha kısa olduğunu ve ölüm oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da % 25,6 daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Kortgen ve arkadaşlarının(61) “Standard Operating Procedure” olarak adlandırdıkları, erken hedefe yönelik tedavi, kan şekeri kontrolü, kortikosteroid uygulaması, rhAPC tedavisini içeren protokole dayalı tedavi uygulanan 30 yoğun bakım hastasını tarihsel kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlardır.

Micek ve arkadaşlarının standardize hastane rehberine göre tedavi ettikleri 60 septik şok hastasının, 60 hastalık tarihsel kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarında; acil serviste rehber dayalı olarak tedavileri başlanan grupta, daha fazla sıvı tedavisi,daha erken antibiyoterapiye başlama ve daha az vazopressör kullanımı sağlandığını saptamışlardır. Yine bu grupta kontrol grubuna göre %18 daha düşük mutlak ölüm oranı bildirmişlerdir(62).

2007 yılında Amerika'da iki yıl süresince 330 hastaya 6 saatlik sepsis demeti uygulaması ile yapılan çalışmada erken antibiyoterapinin başlanması, erken hedefe yönelik tedavinin acil servislerde başlatılmasının mümkün olacağı belirtilmektedir (63). Bu çalışmaya başlangıçta tedavi demetine uyum sıfır iken 2 yılın sonunda %51'e

yükselmiş ve bu tedavi demetine tam uyum ile tedavi gören hastalarda ölüm oranı, uyum gösteremeyenlere göre %19 daha düşük saptanmıştır.

Her ne kadar ağır sepsis ve septik şokta rehberlere dayalı tedavi uygulanan literatürlerde (58,59,60,61,62), protokollere uyumdan çok bahsedilmese de; protokole uyumumuzu incelerken bizi en çok rahatsız eden antibiyotik kullanımımızdaki gecikme oldu. Bu gecikmeye acil servisin kalabalık ortamında yaşanan karışıklıklar; acilde ve diğer servislerde hekimlerimizin sepsisin tanı kriterlerini gözden kaçırmaları ve yeterli antibiyoterapiye başlamada gecikmeleri; yoğun bakım ünitesi dahil hastanemizde tedavi edilen hastaların bir bölümünün sağlık sigortalarının bile olmaması veya bulunan sağlık sigortalarının akademik hastane olan hastanemizde tüm ilaç ücretini karşılamamasının neden olduğu ileri sürülebilir. Yapılan çalışmalar antibiyoterapiye başlamadaki gecikmelerin hastane mortalitesini arttırdığını göstermektedir(50,64,65,66).

Literatürde sepsiste protokole dayalı tedavi ile yapılan çalışmaları incelediğimizde (58,59,60,61,62) oluşturulan protokole uyumları bildiren iki çalışmaya rastlamaktayız. Bunlardan birincisi 2005 yılında Gao ve arkadaşlarının(58) İngiltere’de yaptıkları prospektif çalışmadır. Bu çalışmada ilk 6 saatlik tedavi demetine uyum % 52, 24 saatlik tedavi demetine uyum % 30 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışma 2007 yılında Amerika’da yapılan çalışmadır. Bu çalışmada başlangıçtaki tedavi demetine uyum sıfır iken iki yılın sonunda % 51’e yükselmiştir. Bizim çalışmamızda protokole uyum oldukça yüksektir. İlk 6 saatlik tedavi demetine ortalama uyum % 84,46; 24 saatlik tedavi demetine ortalama uyum % 59,54 olarak bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmalar (39, 58, 59, 60, 61, 62) genel olarak daha az sayıda hastayı kapsayan çalışmalar olduğundan mortalite azalması yönünde bulgular istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olabilir. Bizim çalışmamızda ise daha fazla hasta sayısı çalışmaya alınmıştır ve mortalite farkı anlamlılık düzeyine varmıştır.

İspanya’da Miguel-Yones ve arkadaşlarının(67) üniversite hastanesinin acil servisinde protokole dayalı tedavi uyguladıkları çalışmalarında, tedavi ettikleri 53 sepsis hastasının 23’ünde organ yetersizliğinin olmadığını, 15’nde 1 organ, 9’unda 2 organ ve 6’sında 3 organ yetersizliği bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde 4 veya 5 organ yetersizliği olmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar genel olarak çoklu organ yetersizliği gelişmiş ve mortalite riski çok yüksek olan hastalardır. Bu nedenle hem kontrol grubu (tarihsel grup) hem de çalışma grubunda görülen mortalite oranları literatürde bildirilen oranların çok üzerindedir. Bu sorun bize sepsis tedavisi ile ilgili protokollerin yalnızca sepsis tedavisi ile sınırlı kalmaması gerektiğini; bunun yanında hastanenin servislerinde yatarken sepsis gelişen hastaların erken dönemde tanınmasını ve tedavisinin başlanmasını sağlayacak araçların da geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın eleştiriye açık bir yanı kontrol grubumuzu hastaları retrospektif inceleyerek oluşturmuş olmamız ve bu grupta uygulanan tedavilerin standartlaştırılması ve karşılaştırılmasındaki zorluktur. Ancak klinik düzeyde kabul gören bir tedavi rehberi oluşturulduktan sonra bu rehberin dışında uygulamalar yapılması mümkün olmadığından eş zamanlı bir kontrol grubu oluşturmak etik olarak olanaksızdır. Yine de kontrol grubundaki hastaların da aynı yoğun bakım şartlarında, aynı klinisyen ekiple tedavilerinin sağlanması, tarihsel kontrollü karşılaştırma yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında avantaj olarak belirtilebilir.

## **SONUÇ**

Çalışmamızda, klinik olarak çok önemli ve neden olduğu mortalite riski açısından etkin tedavi uygulamasının yaşamsal önem taşıdığı ağır sepsis olgularında tedavi rehberinin ve buna uygun tedavi uygulamasının mortalitenin azaltılmasına etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1: Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ.. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
- 2: Murphy SL. Deaths: final data for 1998. *National Vital Statistics Report*. 2000 24;48:1-105.
- 3: Rivers E. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock: what a sepsis pilot must consider before taking flight with your next patient. *Crit Care Med*. 2006; 34: 1247.
- 4: Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 17; 348:1546-54.
- 5: Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis*. 1998 ;27:185-90.
- 6: Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
- 7: Margaux Conference on Sepsis and Coagulation. 2000. *Crit Care Med* 28:S1–S89.
- 8: Hines DW, Bone RC. Septic Shock. In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. Second Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992; 544-48.
- 9: Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
- 10: Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. 1998;26:2078-86.
- 11: Bodur HA, Koca U. Ağır sepsiste mortaliteyi etkileyen faktörler. *TARK* 2005 Antalya.

- 12: Çopuroğlu E, Bilgili B. Ve ark. Ağır sepsiste organ yetersizliklerinin mortaliteye etkisi. TARK 2006 Antalya.
- 13: The Intensive Care National Audit and Research Centre: Prevalence of Severe Sepsis Between 1995 and 2000 from 91 Adult ICUs in England, Wales and Northern Ireland 2003
- 14: [www.IHI.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/ImprovementStories/SepsisCareEnterNewEra.htm](http://www.IHI.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/ImprovementStories/SepsisCareEnterNewEra.htm)).
- 15: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829.
- 16: Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957–2963.
- 17: Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. 1995. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23:1638–1652.
- 18: Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R. 2002. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108–121.
- 19: Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- 20: Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub J, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med* 344:699–709.
- 21: Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862-71.

- 22: van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 8; 345(19):1359-67.
- 23: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301-8.
- 24: Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* 2007 Apr;35(4):1105-12.
- 25: Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care.* 2003 Feb;7(1):1-2. Epub 2003 Jan 8.
- 26: Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP, Ramsay G. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11 Suppl):S595-7.
- 27: Brun-Buisson. Anonymus: Summary of recommendations. *Intensive Care Med* 2001, 27:S128-S134.
- 28: Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med.* 1993 Oct 11;153(19):2241-7.
- 29: Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, Hudson L, Schein R, Summer W, Wright P, Walley KR. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med.* 2000 Oct;28(10):3405-11.
- 30: Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 15;168(2):165-72.
- 31: Yu DT, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS, Lanken PN, Kahn KL, Snyderman DR, Parsonnet J, Moore R, Platt R, Bates DW; Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care.* 2003 Jun;7(3):R24-34. Epub 2003 Mar 17.



- 32: Carson SS, Stocking C, Podszadecki T, Christenson J, Pohlman A, MacRae S, Jordan J, Humphrey H, Siegler M, Hall J. Effects of organizational change in the medical intensive care unit of a teaching hospital: a comparison of 'open' and 'closed' formats. *JAMA*. 1996 Jul 24-31;276(4):322-8.
- 33: Martijn Poeze, Graham Ramsay, Herwig Gerlach, Francesca Rubulotta. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Critical Care* 2004, 8:R409-R413.
- 34: Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1025-32.
- 35: Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994 Jun 16;330(24):1717-22.
- 36: Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, Halpern N, Raphaely RC, Cerra F, Kaye W. Descriptive analysis of critical care units in the United States: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med*. 1993 Feb;21(2):279-91.
- 37: Rapoport J, Teres D, Steingrub J, Higgins T, McGee W, Lemeshow S. Patient characteristics and ICU organizational factors that influence frequency of pulmonary artery catheterization. *JAMA*. 2000 May 17;283(19):2559-67.
- 38: Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Meade P, Ordog GJ, Wasserberger J, Wo CJ, Rimle DA, Kram HB, Umali R, et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma*. 1995 May;38(5):780-7.
- 39: Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1688–1695
- 40: . McGarvey RN, Harper JJ: Pneumonia mortality reduction and quality improvement in a community hospital. *QRB Qual Rev Bull* 1993; 19:124-130.
- 41: Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: Prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28:686-691.

- 42: Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278:2080-2084.
- 43: Houck PM, Bratzler DW, Nsa W. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164:637-644.
- 44: Iregui M, Ward S, Sherman G. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268.
- 45: Mathevon T, Souweine B, Traore O. ICU-acquired nosocomial infection: Impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:831-835.
- 46: Proulx N, Frechette D, Tuye B, et al: Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005; 98:291-298.
- 47: Miner JR, Heegaard W, Mapes A. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001; 21:387-392.
- 48: Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al: Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278:2080-2084.
- 49: Wiggers CJ: The present status of the shock problem. *Physiol Rev* 1942; 22:74.
- 50: Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- 51: Blow O, Magliore L, Claridge JA. The golden hour and the silver day: Detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999; 47:964-969.
- 52: Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-775.
- 53: Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905

- 54: Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington, DC: National Academy Press, 1992.
- 55: Steven H Woolf, Richard Grol, Allen Hutchinson, Martin Eccles and Jeremy Grimshaw. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-530.
- 56: Kuperman GJ, Boyle D, Jha A, Rittenberg E, Ma'Luf N, Tanasijevic MJ, Teich JM, Winkelman J, Bates DW. How promptly are inpatients treated for critical laboratory results? *J Am Med Inform Assoc.* 1998;5:112-9.
- 57: Wennberg JE. Understanding geographic variations in health care delivery. *N Engl J Med.* 1999;340:52-3.
- 58: Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):653-4.
- 59: Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
- 60: Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest.* 2006;129:225-32.
- 61: Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based Standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943-9.
- 62: Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-13.
- 63: Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.

64: Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.

65: Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida blood stream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.

66: Institute of Medicine: *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

67: Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, Gonzalez-Ramallo VJ, Pastor L, Munoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *American Journal of Emergency Medicine* 2006;24:553-9.

## ÖZET

Çalışmamızın amacı, protokole dayalı tedavinin ağır sepsis mortalitesi üzerine etkisi ve bu protokole uyumun incelenmesi idi.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki ağır sepsis ve septik şok hastalarının tedavilerine yol göstermek amacı ile, kanıta dayalı sepsis tedavi rehberine dayanılarak 'Ağır Sepsis Tedavi Protokolü geliştirildi .

Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesinde 2003-2004 yılları arasında tedavi gören 148 ağır sepsis ve septik şok hastaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışma grubumuzu, 01.Haziran 2005- 01.Haziran 2006 tarihleri arasında aynı yoğun bakım ünitesinde, Ağır Sepsis Tedavi Protokolü uygulanarak tedavi gören 62 ağır sepsis ve septik şok hastası oluşturdu.

Retrospektif grup, APACE II ve SOFA skorları, yaş, infeksiyon odağı ve organ yetersizliklerinin sayısı açısından çalışma grubu ile sayıca eşleştirilerek 62 hastalık kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma grubundaki ölüm oranında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır( $p<0.05$ ). İlk 6 saatlik tedavi demetinde protokole uyum ortalama %84,46; 24 saatlik tedavi demetinde ise % 59,54 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, ağır sepsis ve septik şok hastalarında protokole dayalı tedavinin ölüm oranını düşürdüğünü göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Protokol, Mortalite

## Summary

The aim of our study was to investigate the effect of protocol based therapy to the severe sepsis patients and to investigate the accordance with this protocol .

According to the evidence based guideline therapy, ‘ Ağır Sepsis Tedavi Protokolü’ was evaluated in order to lead the therapy of severe sepsis and septic shock patients.

148 severe sepsis and septic shock patients that underwent therapy between 2003-2004 at Sadi Sun Yoğun Bakım Ünitesi were investigated retrospectively .

The study group was performed on 62 severe sepsis patients, that had taken ‘Ağır Sepsis Tedavi Protokolü’ based therapy at the same intensive care unit, between 01.Haziran 2005- 01.Haziran 2006, after taken approval of the ethical commity.

The retrospective group was evaluated matching the APACHE and SOFA scores, ages, infection source, and the organ failures features of the study group.

Mortality rate was decreased significantly in the study group as compared to the control group( $p<0,05$ ). The accordance to the protocol of the first 6 hour therapy bundle and the 24 hour therapy bundle was found % 84,46 and % 59,54 respectively.

Our study shows decreased mortality in severe sepsis and septic shock patients underwent to protocol based therapy.

Key Words: Sepsis, Protokol, Mortality

## **EK 1 Ağır Sepsis tedavi Protokolü:**

Ağır sepsis tanısının zamanında konması ve aşağıda sayılan tedavilerin hızla başlanması sepsis mortalitesinin azaltılması için şarttır. Aşağıda maddeler halinde yazılan işlemlerin hepsi birarada ve etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Maddeler halinde yazılmasının sebebi öncelik sıralaması değildir.

### **1. Ağır Sepsis tanısı ACCP/SCCM uzlaşılı tanımlarına göre konur. Sepsis tarama formuna bakın**

#### **1.1. SIRS kriterleri**

1.1.1. Ateş  $>38.3^{\circ}$  (veya  $>38.0$  cilt ısı) veya  $<36.0^{\circ}$  C

1.1.2. Nabız  $>90$ /dk

1.1.3. Solunum frekansı  $>20$ /dk

1.1.4. Lökosit sayısı  $>12.000$   $\text{mm}^3$  veya  $<4.000$   $\text{mm}^3$  veya lökosit formülünde  $>10\%$  immatür nötrofil

#### **1.2. İnfeksiyon varlığı veya şüphesi (titreme, ürperme veya ense sertliği ve baş ağrısı vb)**

#### **1.3. Organ fonksiyon bozukluğu**

1.3.1. Sistolik arter basıncı  $<90$ mmHg veya 40 mmHg'dan fazla ani düşüş veya ortalama arter basıncı  $<65$  mmHg ve/veya Laktat  $>4$  mmol/L.

1.3.2.  $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg veya  $\text{O}_2$  saturasyonu  $< 90\%$  veya  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$

1.3.3. İdrar çıkışı  $< 0.5$  mL/kg/saat ve/veya kreatinin  $>2$  mg/dL

1.3.4. Trombosit sayısı  $<100.000$   $\text{mm}^3$

1.3.5. Total bilirubin düzeyi  $>2$  mg/dL

1.3.6. Koagülasyon testlerinde INR  $>1.5$  veya APTT  $> 60$  sn

1.3.7. Ani gelişen şuur değişiklikleri (konfüzyon, psikoz, stupor, koma)

1.3.8. Kan gazında metabolik asidoz ( $\text{pH} < 7.35$  ve  $\text{HCO}_3 < 22$  mEq/L)

## 2. Ağır sepsis tanısı konan hastada yapılacak işlemler:

### 2.1. Kan gazı analizi yapılacak

2.1.1. Maske ile oksijen

2.1.2. Endikasyonu varsa noninvazif ventilasyon veya intübasyon ve mekanik ventilasyon (SSYB protokollerine göre)

**2.2. Arter kanülüve santral ven kateterizasyonu yapılacak. Sistolik arter basıncı  $< 90$  mmHg veya  $40$  mmHg'dan fazla ani düşüş veya ortalama arter basıncı  $< 65$  mmHg ve/veya Laktat  $> 4$  mmol/L ise**

2.2.1. İntravenöz sıvı  $\geq 20$  mL/kg Laktatlı Ringer veya % 0.9 NaCl veya 5 mL/kg Voluven 30 dakikada gidecek şekilde verilecek.

2.2.1.1. Bu uygulamaya SAB  $> 90$  mmHg veya OAB  $> 65$  oluncaya veya santral ven basıncı 15 mmHg'ya çıkıncaya kadar devam edilecek.

2.2.1.2. Eğer SVB 15 mmHg olduğu halde arter basıncı düşük ise vazopresör infüzyonu başlanacak.

2.2.1.2.1. Noradrenalin ilk tercih  $0.05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  ile başlanarak doz  $2$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  kadar  $0.5$   $\mu\text{g}$  her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.2.2. Noradrenalin bulunamıyorsa Dopamin  $5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  ile başlanarak  $20$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  kadar  $5$   $\mu\text{g}$  aralıklarla her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.3. Santral ven kateterinden ölçülen O<sub>2</sub> satürasyonu % 70'in altındaysa

2.2.1.3.1. Hematokrit % 30 oluncaya kadar eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanacak (kan transfüzyonu protokolüne göre)



2.2.1.3.2. Dobutamin infüzyonu başlanacak 2.5 µg/kg/dk ile başlanarak 20 µg/kg/dk kadar 2.5 µg aralıklarla her 30 dakikada bir arttırılabilir.

2.2.1.4. Steroid başla

2.2.1.4.1. İlk tercih hidrokortizondur. 300 mg/gün 100 mL serum fizyolojik içinde 24 saatlik infüzyon halinde 7 gün boyunca uygulanacak.

2.2.1.4.2. Eğer hidrokortizon bulunamazsa yerine metilprednizolon (Prednol L) 60 mg/gün 100 mL serum fizyolojik içinde 24 saatlik infüzyon halinde 7 gün boyunca uygulanacak.

**2.3. Kan kültürü (1 adet santral kateterden 1 adet perifer veninden), idrar kültürü, entübe edilmişse ETA ve infeksiyon odağı düşünülen başka yerlerden örnek alınmaya çalışılacak. Alınan örnekler İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderilecek.**

**2.4. Düşünülen kaynağa uygun olarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanacak. (Antibiyotik seçimi için ünite uzman hekimlerine danışılacak).**

**2.5. Odak olabileceği düşünülen kateterler çıkartılacak**

2.5.1. Giriş yerinde kızarıklık olan, giriş yerinden pü gelen kateterleri çıkartın ve kateter ucunu steril olarak keserek kültür için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderin.

2.5.2. Belirgin şekilde bulanık idrar, sondanın giriş yerinde akıntı gibi bulgular görürseniz mesane sondasını çıkartın ve yenisi ile değiştirin.

**2.6. Olası bir odağı bulmak için gerekli görüntüleme girişimlerini yapın.**

2.6.1. Her hastadan akciğer grafisi çekilecek.

2.6.2. *İntraabdominal infeksiyon düşünülüyorsa*

2.6.2.1. *Karında distansiyon olup olmadığı kontrol edilecek, barsak seslerinin varlığı kontrol edilecek. İntraabdominal basınç ölçülecek.*

2.6.2.2. *Cerrahi konsültasyon istenecek*

2.6.2.3. *Batın ultrasonografi ve/veya batın bilgisayarlı tomografisi uygulanacak.*

## **2.7. Mekanik ventilasyon**

2.7.1. Hastada kontrendikasyonları yok ise 2 saat süre ile noninvazif mekanik ventilasyon denenebilir. 2 saat sonrasında kan gazlarında belirgin bir düzelme sağlanamıyorsa intübasyon ile mekanik ventilasyona devam edilmelidir.

2.7.1.1. Noninvazif mekanik ventilasyon kontrendikasyonları

2.7.1.1.1. Derin metabolik asidoz ( $\text{pH} < 7.25$ )

2.7.1.1.2.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı  $< 20$

2.7.1.1.3. Şuurun kapalı olması ( $\text{GKS} < 10$ )

2.7.1.1.4. Kardiak arrest

2.7.1.1.5. Üst GIS kanaması

2.7.1.1.6. Septik şok

2.7.1.1.7. Yüzde deformite veya cerrahi girişim

2.7.1.1.8. Fazla miktarda sekresyon

2.7.2. Ağır sepsise bağlı ARDS tanısı varsa

2.7.2.1.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı  $> 200$

2.7.2.2. Akut başlangıçlı solunum yetersizliği

2.7.2.3. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon

2.7.2.4. Sol kalp yetersizliğinin klinik bulgularının bulunmaması veya pulmoner arter kateteri konmuş ise pulmoner arter uç basıncının (PKUB) 18 mmHg'dan düşük olması

- 2.7.3. ARDS'de mekanik ventilasyon
  - 2.7.3.1. Orotrakeal intübasyon
  - 2.7.3.2. Volüm kontrole ventilasyon
    - 2.7.3.2.1. Tidal volüm 6 mL/tahmini vücut ağırlığı
    - 2.7.3.2.2. Frekans PaCO<sub>2</sub> düzeyine göre 12-18/dk arasında ayarlanacak (eğer ekspirasyon kısıtlanmıyorsa 20/dk'ya çıkabilir)
    - 2.7.3.2.3. FiO<sub>2</sub> SpO<sub>2</sub> > %90 ve/veya PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg olacak şekilde ayarlanacak
    - 2.7.3.2.4. Plato hava yolu basıncının 35 cmH<sub>2</sub>O üzerine çıkmasına izin verilmeyecek
      - 2.7.3.2.4.1. Yükselirse PRVC aynı parametrelerle uygulanabilir
      - 2.7.3.2.4.2. İnspirasyon süresi İ:E oranı 2:1'den büyük olmayacak ve ekspirasyon akımı kısıtlanmayacak şekilde arttırılabilir.
  - 2.7.3.3. Basınç kontrole ventilasyon
    - 2.7.3.3.1. "Peak" hava yolu basıncı 35 mmHg aşmayacak şekilde üst basınç limiti ayarlanır.
    - 2.7.3.3.2. Frekans PaCO<sub>2</sub> düzeyine göre 12-18/dk arasında ayarlanacak (eğer ekspirasyon kısıtlanmıyorsa 20/dk'ya çıkabilir)
    - 2.7.3.3.3. FiO<sub>2</sub> SpO<sub>2</sub> > %90 ve/veya PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg olacak şekilde ayarlanacak
    - 2.7.3.3.4. Eğer tidal volüm < 6 mL/kg kalırsa İnspirasyon süresi İ:E oranı 2:1'den büyük olmayacak ve ekspirasyon akımı kısıtlanmayacak şekilde arttırılabilir.
  - 2.7.3.4. Rekrutment manevrası
    - 2.7.3.4.1. Hastalara ARDS tanısı konduğunda rekrutment manevrası uygulaması esastır.

2.7.3.4.2. Rekrutment manevrası FiO<sub>2</sub> 1.0'a çıkartıldıktan sonra bir kez 40-45 saniye süreyle 40-45 cmH<sub>2</sub>O CPAP uygulanarak yapılır. (Bu uygulama sırasında hastanın ventilatörü tetiklemesi ve PSV uygulanması engellenmelidir.)

2.7.3.4.3. Rekrutment manevrası her endotrakeal aspirasyon ve hastanın ventilatörden ayrılmasından sonra ve/veya kan gazlarında bozulma olduğunda tekrarlanmalıdır.

2.7.3.5. PEEP düzeyinin ayarlanması

2.7.3.5.1. Rekrutment manevrası uygulamasının bitmesi ile ventilatör ayarları başlangıç ayarlarına döndürülür.

2.7.3.5.2. PEEP düzeyi 18 cmH<sub>2</sub>O ayarlanır ve 10 dakika sonra PaO<sub>2</sub> kaydedilir. Sonra PEEP düzeyi her 10 dakikada bir PaO<sub>2</sub> kaydedilmek üzere 2 cmH<sub>2</sub>O azaltılır.

2.7.3.5.3. PaO<sub>2</sub>'nin aşırı düzeyde (bir öncekine göre > %20) düştüğü PEEP düzeyi tespit edilir ve yeni bir rekrutment manevrasının ardından bu düzeyin 2 cmH<sub>2</sub>O üstünde ayarlanarak bırakılır. Eğer PaO<sub>2</sub>'de belirgin düşüş tespit edilemezse PEEP 8 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar düşürülerek burada bırakılır (2. kez rekrutment gerekmez)

2.7.3.6. PaCO<sub>2</sub> düzeyinin yükselmesine izin verilir ancak pH'ın 7.3'ün altına düşmesi halinde ve hemodinamik bozukluklar oluşuyorsa bikarbonat tedavisi başlanması düşünülebilir.

2.7.4. Mekanik ventilasyon uygulanan tüm hastalar eğer dolaşım şoku yok ise başları 35° yukarıda kalacak şekilde yatırılmalıdırlar.

## 2.8. Kan şekeri kontrolü

2.8.1. Kan şekeri düzeyi 150 mg/dL altında tutulmalıdır.

	Şeker düzeyi (mg/dL)	İnsülin Dozu (U/saat)
YBÜ girişinde ve takip sırasında	> 220	2-4
	220-110	1-2
	< 110	Başlama, her 4 saatte bir KŞ düzeyi ölçümü

Kan şekeri yatış süresince 4 saatte bir izlenir	80-110	0.1-0.5
	Hızla düşüyor	Dozu yarıya in ve 30 dk'da bir kan şekeri bak
	60-80	İnfüzyonu kes 1 saatte bir kan şekeri bak
	40-60	İnfüzyonu kes, yeterli miktarda glukoz aldığına emin ol ve 30 dk'da bir kan şekeri bak
	< 40	İnfüzyonu kes, yeterli miktarda glukoz aldığına emin ol, 10 g IV glukoz ver ve 30 dk'da bir kan şekeri bak

## 2.9. Drotrekogin Alfa (Xigris tedavisi)

2.9.1.Uygun hastalarda tanıyı takip eden ilk 48 saat içinde infüzyona başlanması esastır.

2.9.1.1. Ağır sepsis tanısı

2.9.1.2. 2 ve daha fazla organ yetersizliği

2.9.1.3. Kontrendikasyonlarının bulunmaması

2.9.1.3.1. İntrakranyal hemoraji, tümör veya herniasyon bulguları

2.9.1.3.2.  $\geq 15$  IU/kg/saat heparin infüzyonu

2.9.1.3.3. Sepsise bağlı koagülopati dışında bilinen kanama eğilimi

2.9.1.3.4. Trombosit sayısı  $< 30.000$  mm<sup>3</sup>

2.9.1.3.5. Kanama riski yüksek olan hastalar (epidural kateteri olan hastalar)

2.9.2.Xigris 24 µg/kg/saat devamlı infüzyon şeklinde 96 saat süresince uygulanır.

2.9.3.Xigris uygulaması süresince hastalar kanama yönünden izlenmelidir.

2.9.4.Eğer hastaya invazif girişim uygulanacaksa Xigris girişimden 2 saat önce kesilmelidir. Tekrar başlamak için

2.9.4.1. Minör girişimler (arter kanülü, femoral ven kateteri, entübasyon) girişim sonrası infüzyon hemen başlanabilir.

2.9.4.2. Daha invazif girişimler (santral ven kateterizasyonu, toraks dreni, lomber ponksiyon vb) iki saat kanama olup olmadığı izlenir yoksa infüzyon tekrar başlanır

2.9.4.3. Laparotomi, torakotomi gibi operasyonlar sonrası infüzyona başlamak için 12 saat beklenmelidir.

2.9.4.4. İnfüzyon tekrar aynı hızla 96 saat tamamlanıncaya kadar verilir.

## 2.10. Sedasyon

2.10.1. Sedasyon düzeyi Ramsay skalasında 3-4 düzeyinde tutulacak şekilde ayarlanır, eğer hastaya akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanıyorsa 5-6 ya kadar derinleştirmek gerekli olabilir.

Hasta uyanık, ajite	<b>1. Düzey</b>
Hasta uyanık, sakin ve koopere	<b>2. Düzey</b>
Hasta uyuyor fakat sesli uyararla göz açıyor	<b>3. Düzey</b>
Uyuyor, yüksek sesli uyarı veya ağırlı uyarı ile gözünü açıyor	<b>4. Düzey</b>
Uyuyor şiddetli ağırlı uyarıya yanıt veriyor	<b>5. Düzey</b>
Uyaranlara hiç yanıt vermiyor	<b>6. Düzey</b>

2.10.2. Sedasyon için Midazolam ve Morfin (şoktaki hastalarda Fentanil) infüzyonları ile sağlanır.

2.10.2.1. Midazolam başlangıç dozu bolus 2.5 mg sonra 2-10 mg/saat

2.10.2.2. Morfin başlangıç dozu 1-10 mg/saat

2.10.2.3. Fentanil 50-100 µg bolus sonrası 100-200 µg/saat infüzyon

2.10.3. Yoğun bakım hastalarında nöromusküler bloker kullanımı tercih edilmez ancak ARDS hastalarında düşük tidal volüm uygulaması nedeniyle solunum eforunun artması ve ventilatör ile uyumsuzluk, hava yolu basınçlarının artması ve gaz değişiminin bozulması söz konusu ise Vekuronyum 4 mg IV bolus lüzumu halinde kullanılır (infüzyondan kaçınılmalıdır)

## Ek 2: Ağır Sepsis Takip Formu:

Tarih:

Yatak No:

Protokol No:	Defter No:	Yaş:	Cins:
Apache II:	SOFA:		

Hasta Ağır Sepsis mi? Evet  Hayır

Hasta Septik Şok mu? Evet  Hayır

Sepsis Odağı?	Akciğer	İntraabdominal	Üriner	Diğer
Hastada immüsupresyon var mı?	Evet <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>	

Sepsis Tanısı ne zaman  
kondu?

Tarih (gün/ay/yıl) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ saat (24 sa):

\_\_\_ / \_\_\_

YBÜ yatış zamanı :

Tarih (gün/ay/yıl) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ saat (24 sa):

\_\_\_ / \_\_\_

Ağır Sepsis tanısı konduğunda laktat bakıldımı?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
---	-------------------------------	--------------------------------

Tarih (gün/ay/yıl) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ saat (24 sa): \_\_\_ / \_\_\_ Değer : \_\_\_\_\_  
mmol/L

Ağır sepsis tanısı konduğunda hemokültür alındımı?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
--	-------------------------------	--------------------------------

Ağır Sepsis tanısı konduğunda geniş spektrumlu antibiyotik başlandı mı?

(Acilden gelenlerde 180 dakika, servisten gelenlerde 60 dakika içinde)

Evet

Hayır

Antibiyotik(ler) : \_\_\_\_\_

Tarih (gün/ay/yıl) \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ saat (24 sa): \_\_\_ / \_\_\_

Sistolik AB < 90 mmHg, Ortalama AB < 65 mmHg veya Laktat > 4 mmol/L'mi?				
Evet <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>		
Sıvı replasmanı: > 20 ml/kg kristalloid veya eşdeğer kolloid başladımı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>
Arter basıncı sıvı replasmanına cevap verdimi?			Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
CVP 8-12 arası oldumu?	Evet <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>	
Vazopresör başladımı ?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>	
Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 sa): ___ / ___				
ScvO2 % 70'in altında mı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	
Dobutamin başladımı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>
Hematokrit < % 30'mu		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	
Eritrosit transfüyonu yapıldımı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>
ScvO2 tanıdan sonra 6 saat içinde > % 70 oldumu?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	
Düşük doz steroid başladımı?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>	
İlaç :		Hidrokortizon <input type="checkbox"/>	Metilprednizolon <input type="checkbox"/>	
Tarih (gün/ay/yıl) ___ / ___ / ___ saat (24 sa): ___ / ___				
Ağır sepsis tanısından sonra 24 saat içinde Drotrecogin Alfa başladımı?				
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>	Kontrendikasyon <input type="checkbox"/>	İlaç yok <input type="checkbox"/>
Daha uzun bir süre içinde Drotrecogin Alfa başladımı?				
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gerek yok <input type="checkbox"/>	Kontrendikasyon <input type="checkbox"/>	İlaç yok <input type="checkbox"/>



İlk 24 saat içinde medyan kan şekeri düzeyi < 150 mg/dl mi?	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
İlk 24 saat içinde en düşük kan şekeri düzeyi : _____ mg/dl		
İlk 24 saat içinde medyan plato basıncı (volüm kontrole) veya peak basınç (basınç kontrole) < 30 cmH2O' mu		
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	
Hastanın çıkış durumu:		
Çıkış Tarih (gün/ay/yıl) ____ / ____ / ____ saat (24 sa): ____ / ____		