



stop
sepsis
save
lives



**SEPSİS
2021**

Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği
9. Ulusal Sepsis Sempozyumu

Ekim 2021

İÇİNDEKİLER

- 4 ÖNSÖZ
PROF. DR. LEVENT YAMANEL
- 6 BAŞKANDAN MESAJ
PROF. DR. N. DEFNE ALTINTAŞ
- 10 SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ, TANI VE KLİNİK KARAR VERME
- 12 SEPSİSTE GÜNCEL GELİŞMELER
- 16 SEPSİS VE İMMÜNOMODULATUAR TEDAVİLER
- 18 FİZYOPATOLOJİ, SİTOKİN FIRTINASI VE İLİŞKİLİ
TERAPÖTİK KONSEPTLER
- 22 DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ
- 26 10 DERNEKTEN ORTAK SEPSİS MESAJI
- 28 COVID-19 TEDAVİSİ, ELİMİZDE NE VAR?
- 32 SEPSİS, COVID-19 VE KOAGÜLASYON
- 36 COVID-19 SALGININDA NEREDEYİZ?
NEREYE GİDİYORUZ? HANGİ AŞIYI OLALIM?
- 40 SEPSİS KAYNAKLI AKUT BÖBREK HASARI, GÜNCEL KAVRAMLAR,
EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ, KORUNMA VE TEDAVİ
- 42 SEPTİK ŞOK İÇİN SIVI VE VAZOPRESSÖR TEDAVİ,
SEPSİSTE İDEAL KAN BASINCI? YENİ NE VAR?
- 44 SEPSİSTE BESLENME, İMMÜNONÜTRİSYON VE METABOLİK DESTEK
- 54 SEPSİSTE HEMŞİRELİK BAKIMI

Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği
(TÜYUD) adına
MedPublish Yayıncılık tarafından
hazırlanmıştır.

Genel Yayın Yönetmeni:
Fatma Ergüzeloğlu

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Funda Ergüzeloğlu El

Redaksiyon
Duygu Sırakaya Çavuş

Reklam ve Pazarlama
MedPublish Yay.
Eğitim Dan. ve Org.

Yönetim Adresi
P.K. 06460 1159 sokak 5/3
Çankaya Ankara
www.med-publish.com
İletişim: +90 541 426 67 09

klınıkiletişim

Yayın Tarihi
Ekim 2021

MedPublish Yayıncılık
tarafından T.C. yasalarına
uygun olarak
yayımlanmaktadır. Dergide yayınlanan
yazı ve fotoğrafların her hakkı saklıdır.
İzinsiz ve kaynak gösterilmeden alıntı
yapılamaz.
Yazıların bilimsel sorumluluğu
yazar(lar)a aittir. Daha önce yayımlanmış her-
hangi bir materyalin (metin, tablolar, şekiller vb.)
yazarlarından ve yayıncılarından yazılı izin almak
yazarın sorumluluğundadır.

Reklam sayfalarının içeriği ve
markalar konusunda sorumluluk
reklam verene aittir.
Bu dergi Basın Meslek İlkelerine
uymayı taahhüt eder.

MedPublish
www.med-publish.com

kurumsal iletişim çözümleri

yayıncılık | basılı, görsel ve dijital grafik tasarım
medya planlama | marka iletişimi | organizasyon

www.med-publish.com

ÖNSÖZ



Prof. Dr. Levent Yamanel
9. Ulusal Sepsis Sempozyumu Başkanı
S.B.Ü. Gülhane Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı

Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği tarafından her yıl düzenlenen Sepsis Sempozyumunun dokuzuncusunu bu yıl 13 Eylül 2021 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesinde gerçekleştirdik. Bu sempozyum uzun bir aradan sonra gerçekleştirdiğimiz ilk yüz yüze toplantıydı. Ayrıca bu sempozyumda daha çok genç yoğun bakımçıları dinleme fırsatı bulduk. Yine KLİMİK başkanı Prof. Dr. Alpay AZAP COVID-19 seyri ve aşılarla ilgili güncel bilgileri kapsayan yararlı bir konuşma gerçekleştirdi. Vicenza Renal Araştırma Enstitüsü direktörü Prof. Dr. Cladio Ronco da çok popüler bir konu olan sepsiste kan pürifikasyon yöntemleri ile ilgili tecrübelerini aktardı. Bilimsel açıdan çok zengin bir içeriğe sahip olan sempozyumda sepsis enine boyuna tartışıldı.

Sepsis, enfeksiyona karşı organizmanın verdiği disregüle yanıt nedeniyle oluşan organ yetmezliğidir ve milyonlarca insanı etkilemektedir. Sepsis tablosu gelişen kişilerin 3-6'da biri kaybedilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde daha da ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hem kaynak kontrolüne yönelik cerrahi uygulamalardaki hem de farmakolojik alandaki gelişmelere rağmen sepsis görülme sıklığı artmaya devam etmektedir. Yine sepsis tanı ve tedavisine yönelik harcanan maliyet de büyük boyutlara ulaşmaktadır.

Tüm dünyayı saran COVID-19 hastalığı da temelde viral sepsis tablosu oluşturmakta ve kayıpların önemli bir bölümü de sepsiste çok net gördüğümüz sitokin fırtınası nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle sepsis tanısı ve tedavisinin önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Septik ve özellikle de septik şok yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmektedir. Sepsis, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de yoğun bakım uzmanlık eğitiminin önemli konularının başında gelmektedir ve yoğun bakım uzmanlarımız sepsis yönetiminde büyük bir beceriye sahiptir. Yine yoğun bakım çalışanları olarak hepimiz erken tanı ve tedavinin ne kadar önemli olduğunun farkındayız. Sepsis için hız, mutluluk getirmektedir. Ancak sepsisli ya da septik şoklu hastayla yoğun bakım uzmanının karşı karşıya gelmesi gecikmeli olabilmektedir. Bu sürenin kısalması hem halkın hem de tüm sağlık çalışanlarının farkındalığının artmasıyla mümkündür.

Sepsis; 1989 yılında Roger C. Bone ve arkadaşları tarafından tanımlanmasının ardından geçen 30 yılda önemli yol kat edilmiştir. Gelecek yıllarda görülme sıklığında artış öngörülmektedir. Mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yoğun bakım çalışanları olarak bundan sonra da yapmamız gereken ülkemizde hem halkımızın hem de sağlık çalışanlarının farkındalığını arttırmanın yanı sıra bilgilerimizi güncel tutmak ve sepsis ile ilgili çalışmaları hızlandırmak olmalıdır.

Sepsis etkinliklerinin bir uzantısı olarak dergimizin Sepsis Özel Sayısını oluşturduk. Bu sayıda sepsise yönelik detaylı güncel bilgilere ulaşabilirsiniz. Emeği geçen tüm bilim insanlarına teşekkür ederim.



multi**Filtrate**PRO

**Multifonksiyonel takım oyuncumuz.
İhtiyaçlarınıza odaklanır.**



Değerli Okuyucularımız,

Prof. Dr. N. Defne Altıntaş
Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı

Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği olarak 9. Ulusal Sepsis Hibrit Sempozyumunu çok değerli hocamız Prof. Dr. Levent Yamanel başkanlığında, Dr. Öğr. Üyesi Gürhan Taşkın'ın da desteğiyle yoğun bir katılım ile gerçekleştirmiş bulunuyoruz.

COVID-19 pandemisi ile beraber hayatımızı etkileyen birçok değişiklikten biri de bilimsel toplantıların çevrimiçi ya da hibrit olarak düzenlenmeye başlaması oldu. Bu toplantılar yüz yüze toplantıların samimiyet ve sıcaklığının yerini alamazken; çevrimiçi toplantılar ile yer ve zamandan bağımsız olarak herkese ulaşabilmek de daha önceden hayal edemediğimiz bir iletişim kolaylığı sağlamaktadır. Bu toplantımıza da bu sayede hem tüm Türkiye'den dinleyici katılımı sağlanmış, hem de kan purifikasyon sistemleri üzerinde yoğun çalışmaları bulunan değerli İtalyan meslektaşımız Prof. Dr. Claudio Ronco da bilgilerini paylaşmak üzere çevrimiçi olarak katılabiliştir. Ayrıca, iş yoğunluğu nedeniyle oturumları takip edemeyen meslektaşlarımız için derneğimizin youtube kanalından oturumların izlenmesine olanak sağlanmıştır.

Yıllar içerisinde sağlık çalışanları arasında sepsis farkındalığının arttığını sevinerek gözlemlemekteyiz. Ancak, enfeksiyondan korunmaya verilen önemin artmasıyla sıklığının azalmasını beklesek de ileri yaştaki nüfusun artması, immünsüpresif tedavi alan, nakil yapılan, invaziv cihaz kullanan hasta sayılarının artması ile beklenen azalma gözlenememektedir. Uygun olmayan ve gereksiz antibiyotik kullanımı da enfeksiyonların direnç paternlerini olumsuz etkilemektedir. Bütün bunların sonucunda sepsis insidansı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Sepsis insidansının azaltılması için epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi, enfeksiyon ve sepsis insidansının azaltılması için başta aşılamlar olmak üzere uygun önlemlerin alınması, gereksiz antibiyotik kullanımından, gereksiz invazif işlemlerden kaçınılması gerekmektedir. Bunun için de tüm sağlık çalışanlarının beraber hareket etmeleri ve titizlikle çalışmaları gerekmektedir.

Bu seneki toplantımızda sepsis tanısı, epidemiyolojisi ve fizyopatolojisinde yenilikler paylaşılmış; antibiyotikler ve destek tedaviler yanı sıra immünmodülatuar tedaviler üzerinde detaylı durulmuştur. Bunların yanı sıra, günümüz koşullarında dikkate alınması gereken sepsis nedenlerinden biri olan COVID-19 da detaylı olarak tartışılmıştır. COVID-19'un fizyopatolojisi ve aşı seçimi ile ilgili oturumlar günlük uygulamalarımız için önemli bilgiler içermiştir. Dergimizin bu sayısında 9. Ulusal Sepsis Sempozyumundan özetler bulacaksınız.

Sempozyumun düzenlenmesinde büyük emegi olan Prof. Dr. Levent Yamanel ve Dr. Öğr. Üyesi Gürhan Taşkın başta olmak üzere tüm konuşmacılarımıza ve katkılarıyla oturumları zenginleştiren tüm katılımcılara teşekkür ederim.

Keyifli okumalar dilerim.

Nutrison Advanced Cubison¹

Yüksek Protein, Arginin ve Lif



Hacim 500 ml
İzokalorik 520 kcal
Protein 27,5 g
Arginin 4,3 g
Lif 7,5 g

Nutrison Advanced Dison²

Düşük Glisemik İndeksli ve Lifli



Hacim 500 ml
İzokalorik 515 kcal
Protein 21,5 g
Lif 7,5 g

Nutrison³

İzokalorik, Standart, Tam ve Dengeli



Hacim 500 ml
İzokalorik 500 kcal
Protein 20 g
DHA+EPA 0,17 g *

Nutrison Advanced Peptisorb⁴

Peptid Yapılı, Sindirim & Emilim Bozukluğu ve İnatçı Diyare



Hacim 500 ml
İzokalorik 500 kcal
Protein 20 g

Nutrison Multi Fibre⁵

Lifli, Standart, Tam ve Dengeli



Hacim 500 ml
İzokalorik 515 kcal
Protein 20 g
DHA+EPA 0,17 g *
Lif 7,5 g

Nutrison Protein Plus⁶

Yüksek Enerji ve Protein



Hacim 500 ml
Hiperkalorik 625 kcal
Protein 31,5 g
DHA+EPA 0,25 g *

sol'dan sağ'a: Doç. Dr. Melde Türkoğlu ve Prof. Dr. Sema Turan



Prof. Dr. Claudio RONCO

9. ULUSAL SEPSİS SEMPOZYUMU

13 Eylül 2021
SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi,
Halil Akçiçek Toplantı Salonu,
Ankara

Aerogen®
Pioneering Aerosol Drug Delivery



Neonate → Paediatric → Adult

Every Patient, Every Setting

Aerogen is a high performance drug delivery device that can cross multiple modalities for ventilated and non-ventilated patients. By delivering more aerosol than any other device, Aerogen can improve patient outcomes at any phase of the patient's care.

LUCAS® Chest Compression System

I AM LUCAS



- Güvenli**
- Kaliteli CPR**
- Kesintisiz Kullanım**

stryker

SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİ, TANI VE KLİNİK KARAR VERME



SEPSİS ARAŞTIRMALARINA HARCANAN BÜTÇELER EPEYİ DÜŞÜKTÜR. KANSER ARAŞTIRMALARINA HARCANAN BÜTÇENİN YAKLAŞIK 25'TE BİRİ, KALP HASTALIKLARI ARAŞTIRMALARI İÇİN HARCANANIN 10'DA BİRİ VE HIV ENFEKSİYONU ARAŞTIRMALARI İÇİN YAPILAN HARCAMANIN DA 30'DA BİRİ KADAR BÜTÇE, SEPSİSİ KONU ALAN ARAŞTIRMALARA AYRILMAKTADIR.

Dr. Öğr. Üyesi Gürhan Taşkın
S.B.Ü. Gülhane Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı., Yoğun Bakım Bilim Dalı

Sepsis oldukça sık görülen hastalıklardan biri olmasına karşın yeterli bilimsel ilgiyi görmemektedir. Maalesef sepsis araştırmalarına harcanan bütçeler kıyaslanamayacak oranda düşüktür. Yaklaşık olarak; kanser araştırmalarına harcanan bütçenin 25'te biri, kalp hastalıkları araştırmaları için harcananın 10'da biri ve HIV enfeksiyonu araştırmaları için yapılan harcamanın da 30'da biri kadar bütçe sepsisi konu alan araştırmalara ayrılmaktadır. Oysa ki; günümüzde sepsis giderek büyüyen bir global toplum sağlığı sorunudur ve sepsis tanı ve tedavi stratejilerine yönelik araştırmaların nicelik ve niteliğinin artırılması ancak bu konudaki bilincin artırılması ile mümkün gözükmektedir.

Sepsis insidansı ve kötü sonuçları belirleyen başlıca faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- 1-Konağa ait faktörler (ırk ve cinsiyet, immünite, malnütrisyon vb.)
- 2-Sağlık hizmeti ile ilişkili faktörler (düşük aşı oranları, kötü sanitasyon ve hijyen koşulları, düşük farkındalık, yetersiz yoğun bakım olanakları vb.)
- 3-Patojene ait faktörler (bilginin az olduğu olağandışı patojenler, antimikrobiyal direnç, virulans faktörleri vb.)
- 4-Diğer faktörler (sepsis rehberlerinin uygulanabilirliğindeki engeller vb.)

Patojene ait faktörler hariç tutulduğunda diğer faktörlerle ilgili belirgin hem coğrafi hem de ekonomik farklılıklar ve eşitsizlikler dikkati çekmektedir. Muhtemelen ağır sepsis vakalarının %80'i düşük ya da orta gelirli ülkelerde gözlenmektedir. Ancak bu ülkelerdeki kayıt eksikliği, tanı koymadaki engeller ve düşük farkındalık seviyeleri gibi nedenlere bağlı olarak global sepsis yükünü tahmin etmeyi amaçlayan araştırmaların neredeyse tamamı yüksek gelirli ülkelerin verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Son olarak Rudd ve ark. 2020 yılında yayınladıkları 4 ülkeden 109

milyon ölüm kaydı ve 10 ülkeden 8.7 milyon sepsis kaydını inceledikleri araştırmalarında oldukça ürkütücü bir tablo ortaya koymuşlardır. Yılda yaklaşık 50 milyon kişi sepsise yakalanmakta ve bu vakaların da yaklaşık %20'si (11 milyon) sepsis nedeniyle ölmektedir. Bu modelleme araştırmasında sahra altı Afrika ülkelerinde tüm nedenlere bağlı ölümlerin yarısından fazlasının sepsis ilişkili olduğu, ülkemizde ise her 10 ölümden birinin sepsis ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.

Sepsis insidansı 2 yaş grubunda pik yapmaktadır. Bunlar neonatal dönem ve 60-90 yaş aralığıdır. Sepsis ilişkili ölümlerin nedenleri sosyodemografik indekse göre incelendiğinde ise, düşük sosyodemografik indeksten yükseğe doğru ilerledikçe sepsis nedeni olarak enfeksiyonların azaldığı bulaşıcı olmayan hastalıkların ise arttığı görülmektedir. Bu noktada bulaşıcı olmayan hastalık olarak ifade edilen hastalıklar komorbid nedenler değil bilhakis sepsis nedeni olan durumlardır (travma, KOAH, diyabet, inme vb.). Sepsis nedenleri içerisinde pnömoni (%16.4) halen listenin en başında yer almaktadır. Özellikle son dönemde karşı karşıya kaldığımız COVID-19 pandemisi de düşünüldüğünde pnömonilerin daha büyük bir oranda sepsis nedeni olmaya devam edeceği öngörülebilir.

Sepsis aynı zamanda oldukça önemli bir morbidite nedenidir. Bir başka pencereden bakıldığında yılda yaklaşık 40 milyon kişi sepsisten sağ kalmaktadır. Ancak sepsisten sağ kalan hastalar kognitif bozukluklarda 3 kat risk artışı, 1 veya 2 yeni fonksiyonel kısıtlılık edinme riski artışı ve takip eden 3 ay içerisinde %40 yeniden hastane yatışı riski ile karşı karşıyadır. Ayrıca bu hastaların yaklaşık %20'si takip eden 2 yıl içerisinde ölmektedir. Sepsis sonrası ölüm riskindeki bu artışı sadece ileri yaş ve sepsis öncesinde var olan komorbiditeler ile açıklamak mümkün değildir.



Sepsisin hangi durumda ve kimde ortaya çıktığı yani konağa ait faktörler önemli bir rol oynasa da, sepsis sürecinde sunulan sağlık hizmetinin niteliğinin mortalite ve morbiditelerle doğrudan ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

Sepsis tanımının yıllar içerisinde gösterdiği evrimi özetlemek gerekirse; ilk sepsis tanımı 1992 yılında Bone ve ark. tarafından yapılmıştır. 2001 yılında oluşturulan sepsis görev gücü tarafından Sepsis-2 tanımı yapılmış ve 2004 yılında ilk Sepsiste Sağkalım Kampanyası rehberi yayınlanmıştır. Bu tarihten beri güncellenen rehberler birbirini izlemiş ve son olarak 2016 yılında Sepsis-3 tanımı yayınlanmıştır. Bu son tanıma göre sepsis enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak ifade edilmiştir. Septik şok ise altta yatan ciddi dolaşım ve hücresel/metabolik anormalliklere bağlı olarak mortalitenin önemli ölçüde arttığı sepsis alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Güncellenen sepsis tanımı ile ifade edilmek istenen her enfeksiyonun sepsis olmadığı ve sepsis hastasında hayatı tehdit eden durumun doğrudan enfeksiyon nedeni ile değil vücudun enfeksiyona verdiği düzensiz yanıtın kaynaklandığıdır. Ancak bu konsept tanımlar klinik karar vermede kullanışlı olmadığından beraberinde sepsis tanısı için klinik kriterler de önerilmiştir. Bu önerilere göre sepsis tanısı şüpheli veya dökümente enfeksiyon varolan bir hastada SOFA puanında ≥ 2 artış ile ifade edilmektedir. Bu klinik kriter yalnızca sepsis tanısına değil beraberinde artmış mortalite öngörüsüne de olanak tanımaktadır. Ayrıca tarama testi amacıyla Quick SOFA (q-SOFA) testinin kullanımı da önerilmiştir. Ancak bu öneri özellikle yoğun bakım dışındaki hastalarla sınırlıdır. q-SOFA testi bilinç durumu, solunum sayısı ve kan basıncı değerlendirmesinden oluşmaktadır. q-SOFA değerlendirmesinden sonra ise iki akış söz konusudur. Bunlar; q-SOFA ≥ 2 ise sepsise bağlı organ disfonksiyonunu değerlendirmek için SOFA skorunun kullanılması, q-SOFA < 2 ancak sepsis şüphesi klinik olarak devam ediyor ise hastanın yine SOFA skoru ile değerlendirilmesidir.

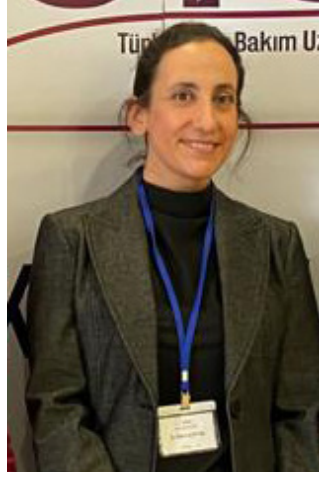
Sonuç olarak sepsis tanısı için SOFA skorunun kullanımı şart koşulmuştur. Çok sayıda prospektif ve retrospektif kohort araştırmaları q-SOFA'nın mortalite öngörüsünde spesifitesinin yüksek ancak sensivitesinin düşük olduğunu ortaya koymuştur. Ancak kılavuz önerisinin q-SOFA'nın mortalite öngörüsü amacıyla değil tarama testi olarak kullanımını işaret ettiği akıldan bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, sepsisin klinik tanısında en az şüpheli ya da dökümente edilmiş enfeksiyonun tespiti kadar, akut organ disfonksiyonunun tanınması da önemlidir. Gün geçtikçe sepsise yakalanan, ölen ve sağkalan hasta sayısında artış devam etmektedir ve sepsis giderek büyüyen bir toplum sağlığı yükünü temsil etmektedir. Toplum ve sağlık çalışanları nezninde sepsis farkındalığının artırılması global sağlık politikalarının önceliği olmalıdır.

Referanslar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11.
3. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission Diagnoses After Hospitalization for Severe Sepsis and Other Acute Medical Conditions. JAMA. 2015;313(10):1055-7.
4. Prescott HC, Angus DC. Postsepsis Morbidity. JAMA. 2018;319(1):91.
5. Machado FR, Azevedo LCP. Sepsis: A Threat That Needs a Global Solution. Crit Care Med. 2018;46(3):454-9.

SEPSİSTE GÜNCEL GELİŞMELER



Prof. Dr. N. Defne Altıntaş
Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

YILDA YAKLAŞIK 50 MİLYON KİŞİ SEPSİS TANISI ALMAKTA, HASTALARIN YAKLAŞIK BEŞTE BİRİ TEDAVİYE YANIT VERMEYEREK KAYBEDİLMEKTEDİR.

Sepsis, enfeksiyon sırasında immün sistemin disregülasyonu sonrasında ortaya çıkan ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Antik Yunan'dan beri bilinmekte olup, yoğun araştırmaların yapıldığı, her gün gelişmeler olduğu bir alan olmasına rağmen halen sepsisten kayıpların önüne geçilememiştir. Yılda yaklaşık 50 milyon kişi sepsis tanısı almakta, hastaların yaklaşık beşte biri tedaviye yanıt vermayerek kaybedilmektedir ⁽¹⁾.

Sepsis farkındalığını arttırmak ve bu alanda yapılan çalışmalarını derleyip, klinik pratiğe yönelik kanıta dayalı önerilerde bulunmak üzere 2002 yılından itibaren Sepsiste Sağkalım Kampanyası Rehberleri Avrupa ve Amerika yoğun bakım dernekleri önderliğinde her 4 yılda bir güncellenmektedir. Bu amaçla 2020 yılında COVID-19 tanısı ile izlenen hastalara yönelik önerilerin bulunduğu bir rehber yayınlanarak 2021 başında revize edilmiş; sonrasında da 2021 yılı rehberi bu ay içerisinde yayınlanmıştır ^(2,3).

Son rehber hastane ve sağlık sistemleri için performans iyileştirme ölçütlerinin geliştirilerek kullanılması; bu ölçütlerin bileşenleri arasında yüksek riskli akut hastalar için tarama yapılması ve standart tedavi protokollerinin olması önerisi ile başlamaktadır. İyileştirme programlarının eğitim, sepsis taraması, paket yaklaşımları, hasta sonlanımlarının takibini ve gerektiğinde aktif girişimleri içermesi önerilmektedir. Bu şekilde, hasta kayıplarında anlamlı azalma sağlanabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.

Sepsisi tarama amacıyla tek başına quickSOFA'nın kullanılması önerilmemektedir. SIRS kriterlerinin, erken uyarı sistemlerinin quickSOFA'ya göre daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir. Sepsis şüphesi ile değerlendirilen hastalardan laktat düzeyinin tanıyı desteklemek amacıyla görülmesi önerilmektedir. Ülkemizde de hem ulusal hem de kurumsal düzeylerde sepsis epidemiyolojisinin değerlendirilmesi, sonrasında da uygun erken tanı sistemlerinin ve tedavi protokollerinin oluşturulması gereklidir.

Güncel sepsis rehberinde sepsisin acil bir durum olduğu hatırlatılmakta, sıvı resüsitasyonuna tanı sonrasında en erken dönemde başlanması hatırlatılmakta ve uygulama önerileri sunulmaktadır. Aynı şekilde odak kontrolünün sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır. Bu seneki kılavuzda antibiyotik tercihleri ve uygulamaları ile ilgili öncekilere göre daha ayrıntılı bilgiler bulunmaktadır. Dirençli mikroorganizmalara ve mantarlara yönelik ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken hangi kriterlerin dikkate alınması gerektiği konusunda detaylı açıklamalar sunulmuştur.

2002 YILINDAN İTİBAREN SEPSİSTE SAĞKALIM KAMPANYASI REHBERLERİ AVRUPA VE AMERİKA YOĞUN BAKIM DERNEKLERİ ÖNDERLİĞİNDE HER 4 YILDA BİR GÜNCELLENMEKTEDİR. EN SON VERSİYONU 2021 EKİM AYI İÇERİSİNDE YAYIMLANDI.

Son yıllarda giderek artan çalışmaların sonuçları ışığında, kritik hastalıkların özellikleri (hipoalbuminemi, organ yetmezlikler, vb) ve uygulanan tedaviler (renal replasman tedavileri, plazmaferez... vb) nedeniyle antibiyotik serum düzeylerinin ve etkinliklerinin değişebileceği vurgulanmış; antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alınarak doz ve süre belirlenmesinin önemi vurgulanmıştır.

Sepsis veya septik şok tanısı kesin ya da yüksek olasılıklı hastalarda, uygun antibiyotik tedavisine tanıdan sonraki ilk 1 saat içerisinde başlanması sağkalım açısından önemlidir. Rehberde antibiyotik başlanma zamanı ile ilgili çok tartışılan bir öneri, şokta olmayan ve sepsis olasılığı düşük olan hastalarda antibiyotik başlama süresinin 3 saate çekilmiş olmasıydı. Ancak kılavuzda da açıklandığı üzere bu 3 saatlik süredeki amaç bu sürede alternatif tanıların araştırılması; pankreatit, kalp yetmezliği ve benzeri sepsisi taklit edebilecek diğer kritik durumların varlığında gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesidir. Amaç hastaları gereksiz ya da uygun olmayan antibiyotiklerin ciddi olabilecek komplikasyonlarından korumak, dirençli mikroorganizma gelişmesini sınırlamaktır. Bu sürede sepsis dışlanamıyorsa antibiyotiklerin hızlıca başlanması önerilmektedir. Antibiyotik başlanması kararında klinik değerlendirmeye ek yararı gösterilemediği gibi ulaşılabilirliği ve maliyeti konusunda çekinceler mevcut olması nedeniyle prokalsitonin kullanılması önerilmemektedir. Ancak tedaviyi takipte kullanımı konusunda bilgilendirmeler detaylandırılmıştır.

Vazopressör tedavi tercihi konusunda norepinefrin ilk tercih edilmesi gereken ajan olarak ön planda sunulmaktadır. Önceki rehberde de yer aldığı üzere, noradrenalin ile hedef kan basıncı düzeylerine ulaşamayan hastalarda tedaviye vazopressin eklenmesi önerilmektedir. Ülkemizde halen vazopressin bulunmaması bu açıdan önemli bir eksiklik. Vazopressin bulunmadığında yerine kullanımı sorgulanan terlipressinin ise yan etki profili nedeniyle septik şoktaki hastalarda kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir ⁽⁴⁾.

Bu rehberde daha önceki rehberlere kıyasla septik hastanın ventilasyon açısından desteklenmesine daha geniş bir yer ayrılmış bulunmaktadır. Oksijen hedefleri konusunda bir öneride bulunmak için yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir. Ancak sepsis nedeniyle ağır hipoksisi olan ve hiperkarbik olmayan hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon yerine öncelikli olarak yüksek akışlı oksijen tedavisi kullanılması önerilmektedir. Entübe olan hastalarda düşük volümler ve düşük basınçlar ile akciğer koruyucu mekanik ventilasyon yaklaşımlarının önemi hatırlatılmaktadır. Sepsise bağlı orta-ağır ARDS'de günde en az 12 saat olacak şekilde pron pozisyonlama; nöromusküler blokaj gerektiğinde infüzyon yerine aralıklı bolusların öncelikli tercih edilmesi önerilmiştir. Sepsis ilişkili ağır ARDS'de, mekanik ventilasyon yetersiz kaldığında alt yapısı uygun tecrübeli merkezlerde VV-ECMO kullanılabileceği düşük kanıtlı rehberde girmiştir. Rehberde ayrıca diğer organ sistemlerinin desteklenmesi ile ilgili detaylı öneriler bulunmaktadır.

Sepsisten sağ kalan hastalarda kalıcı organ hasarının önlenmesi, psikolojik ve fiziksel olarak hastaların desteklenmesi, kas kitlesinin korunması, immün fonksiyonların optimizasyonu dikkat edilmesi gereken diğer noktalara örnek sayılabilir. Rehberde sepsis sonrasında uzun dönemde tedavi hedeflerine değinilmiştir. Yoğun bakımdan çıkarken hasta devrinde dikkat edilmesi gerekenler, taburculuk aşamasında hastanın ilaçlarının yeniden düzenlenmesi, sosyal ve ekonomik destek açısından değerlendirilmesi hatırlatılmıştır. Hasta ve hasta yakınlarının eğitimlerinin önemi vurgulanmış ve sepsis sonrası kritik hastalık sonrası takip üniteleri ve programları oluşturulması önerilmiştir.

Sepsis rehberi dışında yakın zamanlı olarak sonuçlanan çok önemli çalışmalar da sepsiste tedavi yaklaşımlarında geline noktaları tartışmak açısından önemlidir. Bunlardan birisi sepsiste kan purifikasyon sistemleri ile ilgili bir çalışmadır.

ÜLKEMİZDE DE HEM ULUSAL HEM DE KURUMSAL DÜZEYLERDE SEPSİS EPİDEMİYOLOJİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, SONRASINDA DA UYGUN ERKEN TANI SİSTEMLERİNİN VE TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN OLUŞTURULMASI GEREKLİDİR.

ÜLKEMİZDE HALEN VAZOPRESSİN BULUNMAMASI ÖNEMLİ BİR EKSİKLİKTİR. VAZOPRESSİN BULUNAMADIĞINDA YERİNE KULLANIMI SORGULANAN TERLİPRESSİNİN İŞE YAN ETKİ PROFİLİ NEDENİYLE SEPTİK ŞOKTA Kİ HASTALARDA KULLANILMAMASI GEREKTİĞİ BELİRTİLMİŞTİR.

Bu çalışma 'coupled plasma filtration adsorption' (CPFA) kullanılarak yapılan kan purifikasyon işleminin sepsiste zararlı olabileceğini göstermiş olması nedeniyle erken sonlandırılmış olan COMPACT2 çalışmasıdır⁽⁵⁾. Kan purifikasyon sistemleri ile ilgili devam eden birçok çalışma vardır. Bu sistemlerin kullanılması ile kontrolsüz inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan fazla miktardaki sitokinlerin düzeylerinin düşürülebileceği ve ortaya çıkan inflamasyona bağlı doku hasarının en aza indirilebileceği öngörülmektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar doğrultusunda CPFA uygulamaları ile ilgili daha detaylı çalışmalar ile bu olumsuz nedeninin araştırılması gerekmektedir. Sitokinlerin aynı zamanda inflamasyon kontrolünde, hasarı onarımında ve farklı yararlı süreçlerde de görev alıyor olmaları, öte yandan CPFA ile sitokinlerin ayırt etmeden temizleniyor olması bir neden olabileceği gibi sepsis seyrinde uygulanma zamanları ve kişiler *arasında sepsise yanıtta farklılıkların da bu sonucun nedeni olabileceği tartışılmakta. Aynı zamanda, bu uygulamalara bağlı olarak antibiyotik düzeylerinin de düşmesi ve yetersiz kalmasının da olumsuz sonuçların bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.

Sepsis patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile farklı hasta subgruplarının olabileceği fark edilmiştir⁽⁶⁾. Örneğin bir grup hastada inflamasyon daha ön plandayken, başka bir hasta grubunda immunparalizi ön planda olabilmektedir. Ayrıca bazı yollar farklı hastalarda daha aktif ya da pasif olabilmektedir. Dolayısıyla son yıllarda, hastaların hastalık ilişkili biyobelirteçler kullanılarak çalışmalara dahil edilmeleri önerilmektedir. Yakın zamanda sonuçları açıklanan AdrenOSS-2 çalışması bu nedenle önemli bir çalışmadır⁽⁷⁾. Adrenomedullin endotel fonksiyonlarını ve vasküler bütünlüğü düzelter ve koruyan bir hormondur. Laterre ve ark çalışması da adrenomedullin düzeylerine göre hastalar seçilerek yürütülmüş bir Faz II çalışması olup; çalışma hastalarında adrenomedullin antikorü adrecizumabın güvenlik ve etkinliği değerlendirilmiştir. Ciddi bir yan etki saptanmamış, iyi tolere edildiği gözlenmiş klinik etkinliğinin değerlendirilmesinin yolu açılmıştır.

Bahsi geçen çalışmalar dışında daha birçok farklı çalışma sepsis patogenezi için daha iyi anlamak ve hastaları daha başarılı şekilde tedavi edebilmek için yürütülmektedir. Ancak henüz etkin yeni bir tedavi yaklaşımı gösterilememiştir. Rehber ve son yıllardaki çalışmalar aynı zamanda sağ kalanlarda hayat kalitesinin üzerinde de önemle durmaktadır. Elimizdeki veriler ışığında, sepsisle savaşta başarılı olabilmek için çok yönlü bir tedavi yaklaşımı yanı sıra kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarının gerekli olduğu söylenebilir.

Kaynaklar:

- 1-<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
- 2- Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021;49(3):e219-e234.
- 3- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):1974-1982.
- 4- Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. Intensive Care Med. 2018;44(11):1816-1825.
- 5- Garbero E, Livigni S, Ferrari F, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COMPACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial. Intensive Care Med (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06501-3>
- 6- Laterre PF, Pickkers P, Marx G, et al. Safety and tolerability of non-neutralizing adrenomedullin antibody adrecizumab (HAM8101) in septic shock patients: the AdrenOSS-2 phase 2a biomarker-guided trial. Intensive Care Med (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06537-5>
- 7- Cavaillon JM, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. EMBO Mol Med. 2020;12(4):e10128.

SEPSİS VEYA SEPTİK ŞOK TANISI KESİN YA DA YÜKSEK OLASILIKLI HASTALARDA, UYGUN ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNE TANIDAN SONRAKİ İLK 1 SAAT İÇERİSİNDE BAŞLANMASI SAĞKALIM AÇISINDAN ÖNEMLİDİR.

Akut Tedavi Sistemleri

EMiC®2

Enhanced Middle Molecule Clearance

Geliştirilmiş Orta Molekül Klirensi



Ci-Ca® multiIntenseCare

Yoğun bakım ünitesinde sepsis veya septik şok tanısı alan hastalar

Sepsisli hastalarda ABH (Akut Böbrek Hasarı) sık görülen bir komplikasyondur.¹ Septik şok dahil ağır sepsisli hastalarda % 42 oranında ABH görüldüğü bildirilmiştir.² Şiddetli sepsisli hastaların % 20'sinde renal replasman tedavisi başlatılmıştır² ve VANISH çalışmasında da septik şok hastalarının % 30'unda RRT uygulanmıştır.³

Gelişmiş Orta Molekül Klirensi: Sitokinler

Sıvı durumunun kontrolü ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi gibi geleneksel SRRT hedeflerine ek olarak, sitokinlerin High Cut-Off (yüksek geçirgenliğe sahip membrane) bir filtre kullanılarak uzaklaştırıldığı gösterilmiştir.^{4, 5}

Daha yüksek sitokin klirensleri, örneğin IL-6, 72 saatlik SRRT'de geleneksel filtreler ile geniş gözenek boyutlu EMiC®2 hemofiltre karşılaştırıldığında, EMiC®2 hemofiltre ile daha yüksek orta molekül klirensi elde edilmiştir.⁶

Referanslar:

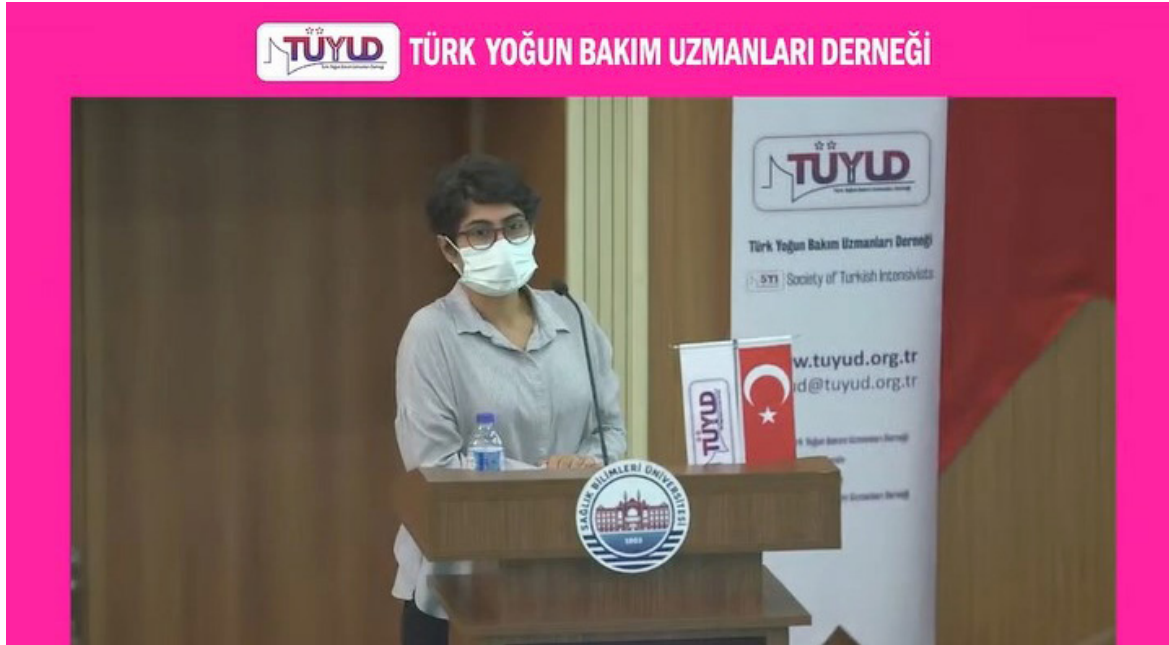
- (1) Bellomo R et al. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med. 2017;43(6):816-828.
- (2) Engel et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2007;33(4):606-618.
- (3) Gordon AC et al. Effect of Early Vasopressin and Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock The VANISH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):509-518.
- (4) Morgera S et al. Renal Replacement Therapy With High-Cut-Off Hemofilters: Impact of Convection and Diffusion on Cytokine Clearances and Protein Status. AJO. 2004;43(3):444-453.
- (5) Eichhorn T et al. Clearance of selected plasma cytokines with continuous veno-venous hemodialysis using Ultraflux EMiC2 versus Ultraflux AV1000S. Blood Purif. 2017;44:260-266.
- (6) Kalb R et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. Ther Apher Dial. 2013;17(2):202-212.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medikal Hizmetler A.Ş. • Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. Haseoğlu Plaza No:39 Kat:7 34805 Kavacık / İstanbul
Tel: +90 212 335 72 00 • Faks: +90 216 680 29 88
www.freseniusmedicalcare.com.tr www.nephrocare.com.tr

SEPSİS VE İMMÜNOMODULATUAR TEDAVİLER



Dr. Öğr. Üyesi Leyla Talan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı

Sepsis; enfeksiyon ile tetiklenen, anormal sistemik bir inflammatuar yanıt tablosudur. Bu anormal yanıt nedeniyle birçok organda hasarlanma ve yetersizlik gelişmektedir. Tedavideki tüm gelişmelere karşın kılavuzlar halen sepsis tedavisi için destekleyici tedavi dışında öneride bulunmamaktadır.

Sepsis immün patofizyolojisinin anlaşılması ile daha etkin tedavilerin geliştirilebileceği düşünülmektedir. Sepsis erken döneminde ortaya çıkan hiperinflammatuar dönemi immün baskılanma ve sürekli inflamasyon dönemleri izlemektedir. Bu mekanizmanın anlaşılması ile ortaya çıkan bu hiper inflamasyonun çeşitli ajanlarla baskılanması ya da immün baskılanma döneminde destek tedavileri gündeme gelmektedir.

Sepsise bağlı ölümlerin erken dönemde (ilk birkaç gün) gelişen hiperinflammatuar tabloya geç dönemde ise immün baskılanma ve fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Son dönemde ölümler 3 faza ayrılmıştır. Inflammatuar yanıtı bağlı solunum ve dolaşım yetmezliği tablosunun olduğu erken faz, inatçı organ hasarı ve immün baskılanmaya bağlı geç faz ve devam eden immün baskılanmayla beraber diğer kronik hastalıkların ve ileri yaşın eklendiği uzun dönem ölümler olarak tanımlanabilir. Adaptif immün hücrelerin fonksiyonları, işlevi mekanizmaları sepsise karşı verilen yanıtta önemli rol oynamaktadır. Dendritik hücreler, makrofaj ve monositlerden T hücrelere antijen sunulması sonrası T hücre klonal çoğalması, sitokin üretimi ve antijene özgü yanıt hücrelerinin oluşturulması ile patojen organizma

temizlenir. Enfeksiyon sonrası T hücrelerin çoğu temizlenir. Bir kısmı ise hafıza T hücreleri olarak kalır. T hücreleri yüzeylerinde taşıdıkları antijenlere göre doğal ve adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde görevli yardımcı (CD4+) T hücreleri ve tümör ve virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesinde görevli sitotoksik (CD8+) T hücreleri olarak ikiye ayrılır. Antikor aracılı immün yanıtlar ise B hücreleri tarafından oluşturulur. Sepsis; HLA-DR ekspresyonunda azalma, lenfositlerin apoptozisinde artış, T lenfositlerin aşırı uyarılmasına ve regülatör T hücrelerin fonksiyon bozukluğuna bağlı T hücrelerde tükenmeye yol açarak hastalarda bir immün paralizi tablosuna yol açar. Bu dönemde gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve viral aktivasyonlar nedeniyle ölüm oranlarında artış gözlenmektedir.

İmmünomodülatuar tedaviler bu immünparalizi tablosunun çözülmesine ve ölüm oranlarının azaltılmasına yönelik geliştirilmesi planlanan tedavilerdir. Bu tedaviler ile T lenfositlerin apoptozisini azaltıp regülasyonunun sağlanması hedeflenmektedir. Sepsis patogenezinin kanser patofizyolojisi ile benzer olması nedeniyle çoğu kanser tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar deneysel olarak oluşturulmuş ya da sepsisi olan hastaların kan numuneleri üzerinde laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar sonucu umut vaat etmektedir. Ancak etkinliğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanması için insanlar üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Congratulation on the Establishment of Jafron World-Class Advisory Board !



Claudio Ronco
Italy



Thomas Rimmel
France



Antoine Schneider
Switzerland



Rinaldo Bellomo
Australia



John Prowle
UK



Olivier Joannes-Boyau
France

For Experience Sharing & Clinical Guidance of Adsorption Technology.
Join us on jafronclub.com!



Scan to register!



FİZYOPATOLOJİ, SİTOKİN FIRTINASI VE İLİŞKİLİ TERAPÖTİK KONSEPTLER



Dr. Öğr. Üyesi Burçin Halaçlı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Koroner dışı yoğun bakımlarda en sık mortalite nedeni olan sepsisin yıllar içinde tanı oranı artsa da son yirmi yılda muğlak ifadelerin kullanılması, sepsis tanımında kafa karışıklıklarına yol açmaktadır. Bu amaçla 2016 yılında “Sepsis-3” tanımı getirilmiştir. Sepsis-3 tanımına göre sepsis, konağın enfeksiyona verdiği düzensiz yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon etkenine ve enfeksiyon ajanının bazı yapılarına karşı vücudun geliştirdiği kontrolsüz inflamatuvar yanıtın baskın olması, “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan durumun gelişmesine neden olur. Karmaşık süreçler sonrasında endotelial hasar gelişmesiyle doku perfüzyonu bozulur ve nihayetinde organ hasarı gelişir. Organ yetmezliğinin gelişiminin önlenmesi ve gelişen organ yetmezliğinin olumsuz sonuçlarının giderilmesi hastalığın sonlanımı açısından son derece önemlidir. O nedenle sepsis tanımında organ disfonksiyonu vurgusu yapılmıştır.

Sepsiste İnate İmmünite

Sepsiste inate immünitede rol alan hücrelerin başında endotel gelir. Endotel hücreleri (EH) mikroorganizmalar için adeta bir detektör gibi çalışır. Bakteriyel ajanının bir yapısı olan lipopolisakkarit (LPS) maruziyetine bağlı olarak EH aktive olur, pro-inflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salınmasını sağlayarak immün cevabın kuvvetlenmesine katkıda bulunur. Bu sayede immün hücreler enfeksiyon bölgesine yönlendirilir. Hatta EH, yüzeylerinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) I ve II'nin ifade edilmesiyle antijen sunan hücre (APC) görevi de görebilir. Sepsiste, EH'de disfonksiyon sonucu, endotelial bariyer bozulabilir. Anlamlı oranda von-villabrand faktör salınımı ile subendotelial katmana adhezyon kolaylaşır. Ardından trombosit agregasyonu hızlanır ve trombüs gelişmesine yol açabilir.

Nötrofiller sepsiste mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında ilk aşamadan itibaren rol alan inate immünitenin bilinen en yaygın temel hücrelerindendir. Nötrofiller APC fonksiyonu ile CD4 ve CD8 efektör T hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla inate ve adaptif immünite arasında bir bağlantı görevi görürler. Enfeksiyon uyarımıyla kemik iliğinden immatür nötrofillerin kontrolsüz salınımı gerçekleşir. Normalde patojenle enfekte olmuş bir immün hücre aktif bir şekilde kendini öldürür. Böylelikle enfeksiyon ajanının çoğalması ve hücreleri öldürerek yayılmaya çalışması önlenmiş olur. Sepsiste inate immünitede gerçekleşen bozuklukların başında artan oranda salınan nötrofillerin apoptozunun gecikmesi gelir. Normal olarak saatler ve günler içerisinde görevi tamamlanmış nötrofiller apoptoza giderken, bunun gecikmesi ile inflamasyon beklenenden uzun sürer ve immün disfonksiyon gelişmesine katkıda bulunur. Nötrofiller ayrıca hücre dışına anti-mikrobiyal moleküller salarak mikroorganizmaların yok edilmesinde de görev alırlar. Bu fonksiyon nötrofil ekstraselüler tuzaklama (NET), diğer bir deyişle NETozis olarak adlandırılır.

Monositler de sepsiste en sık çalışılan hücrelerden birisidir. Monositler normalde günlerce fonksiyon görebilir. Ardından dokuya göç ederek APC fonksiyonu olan makrofaj ve dendritik hücrelere dönüşürler. Mononükleer hücrelerde azalmış human lökosit antijen DR izotip (HLA-DR) ekspresyonu ile sepsis mortalitesi arasında açık bir korelasyon vardır. Diğer etkili role sahip hücrelerden biri sitotoksik role sahip doğal killer (NK) hücrelerdir. NK hücreleri immün sistemi düzenleyen bir aracı gibi çalışır. Özellikle interferon-gama (INF-gama) salınımı ile bakteriyel büyümenin önlenmesinde oynadığı rol önem arz eder. Septik hastalarda

NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunun bozulduğu ve buna bağlı olarak sitomegalovirüs gibi latent virüslerin reaktivasyonu olabileceği gösterilmiştir.

Sepsiste Adaptif İmmünite

Adaptif immünite T ve B lenfositlerinden oluşur. İnate immünitenin uyarımıyla lenfositler aktive olarak rol almaya başlarlar. T lenfositlerin alt grubu olan T helper (Th) hücreler B hücre farklılaşmasında, sitotoksik T hücre aktivasyonunda ve monosit pozitif uyarımında görevlidirler. Antijen etkisi ile birlikte enfeksiyon alanında kemokin ve sitokinlerin uyarımı sonrası CD4 lenfositler Th1-2-3-9-17-22 veya T foliküler helper (Tfh) gibi fonksiyonel alt gruplara farklılaşır. Regülatuar T lenfositler (Treg) fonksiyonel T lenfosit alt gruplarını baskılayan bir diğer CD4 T lenfosit alt grubunu oluşturur. Salgılandıkları IL-10, IL-35 ve TGF-Beta gibi anti-inflamatuvar sitokinler ve hücre-hücre etkileşimi gibi mekanizmalarla inflamasyonu düzenleyerek dengeli immün yanıtın oluşturulmasına katkıda bulunurlar. Sepsiste yaşanan en önemli olaylardan biri, nötrofillerde tanımlanan apoptoz azalmasının tersine CD4 lenfosit apoptozunun artmasıyla lenfositlerin sayılarının azalmasıdır ve bu durum uzun dönem mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bunun aksine Treg hücrelerinin apoptoza dirençli hale gelmesiyle inflamasyonun baskılanması sonucu artan immünsüpresif durum nedeniyle uzamış enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir.

Sepsis Etiyolojisi

Bakteriyel Sepsis

Sepsis etiyolojisinde en sık karşılaşılan etkenler bakteriyel mikroorganizmalardır. Son otuz yılda ülkeden ülkeye değişmekle birlikte en sık bakteriyel etken olarak gram negatif etkenlerin yerini gram pozitif mikroorganizmalar almaya başlamıştır. Gram pozitif mikroorganizmalarda bulunan panton valentin, süperantijenik toksik şok sendrom, botulinum ve tetanoz toksinleri gibi eksotoksiner mortaliteye etki eden ek bir virülen faktör özelliği taşır. Gram negatif mikroorganizmaların hücre duvarları ise endotoksin olarak patogeneze rol alırlar. Gram pozitif patojenler inate immünite fonksiyonu olarak nötrofil ve makrofajlarda intraselüler öldürülürken, gram negatifler ekstraselüler alanda antikor ve kompleman ile yol edilmeye çalışılır. Enfeksiyöz patojenin vücudumuz tarafından tanınmasında temel rolü inate immünitede görevli patern tanıma reseptörleri (PRRs) alır. PRR'nin en sık bilineni TLR'dür. Gram negatif mikroorganizmaların yapısal moleküllerinden olan LPS, TLR4 baskın sinyal üzerinden tanınırken, gram pozitif mikroorganizmaların yapısal moleküllerinden olan lipoteikoik asit (LTA) TLR2 baskın sinyal üzerinden tanınır. Buna rağmen bu patojenlerin hücre duvarlarındaki bazı moleküller iki reseptörü aynı anda etkileyebilir. Bakterilerin diğer komponentlerine göre farklı TLR'de uyarılabilir. TLR uyarımı sonrası intraselüler sinyal kaskatlarının etkisiyle transkripsiyon faktörleri olan nükleer kappa B (NF-KB), aktivatör protein B-1 (AP-1) ve interferon response faktör-1 (IRF-7) uyarılır. Sonuçta TNF-alfa, IL-1 ve IFN'lar gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlayan genler up-regüle edilmiş olur.

Coronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)

SARS-CoV-2 anjiotensin converting enzim 2 (ACE2) üzerinden vücuda girer. ACE2 myokardiyal, böbrek proksimal tübül, mesane üreterial, testis ve akciğer hücrelerinde yüksek oranda eksprese olur. Akciğer dokusunda ACE2 genel olarak alveolar boşluktaki epitelyal hücrelerin apikal kesimlerinde yer alır. SARS-CoV-2 tip II pnömosit üzerinde eksprese olan ACE2'ne spike proteini ile bağlanır ve pnömositlere girer. Dipeptidil peptidaz 4 ve CD147 diğer giriş noktalarıdır. Bu giriş noktaları pnömositlerde bulunan inate immünite hücreleri olan makrofajlar ve dendritik hücrelerde de bulunabilir. Bu hücreler tarafından virüs fagosite edilir. Sonrasında NF-KB ve IRF üzerinden inflamatuvar cevap aktive olur. Sepsis gelişen hastalarda IL-1Beta, IL-2, IL-6 ve TNF-alfa aşırı ekspresyonu oluşur.

Mantar Sepsisi

Deri ve mukozal bariyerin mantar enfeksiyonu tarafından invazyonu ve ardından gelişen kandidemi kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aktivasyonu sonrası opsonizasyonu sağlayan C3b ve anaflatoksin görevi gören C5a ve C3a salınımı artar. Böylelikle immün hücre toplanması ve etki mekanizmaları düzenlenir. Nötrofiller inate immünite cevabının temel uyarıcısı olarak mantarların tanınmasında ve ortadan kaldırılmasında görevlidir. Kompleman reseptör 3 (CR3) nötrofiller üzerindeki en temel reseptördür. Bunun dışında Dectin-1 ve FcgammaRIII (CD16) reseptörleri de görev alır. Sonrasında nötrofil degranulasyonu gerçekleşir, reaktif oksijen molekülleri ile “oksidatif burst” gerçekleştirerek ve NETozis gerçekleşerek mantar enfeksiyonu kontrol altına alınmaya çalışılır. Monosit, makrofajlar ve dentritik hücreler mantar duvarında bulunan beta-glukanı Dectin-1, Dectin-2, Makrofaj Mannoz Reseptör (MMR) ve TLR2/4/7/9 reseptörleri üzerinden tanırlar. Bunun dışında NK hücrelerinin de mantar sepsisinde rolü vardır. Mantar enfeksiyonu ile karşılaşma sonrası NK hücresi NKp30 reseptörü üzerinden patojeni tanıır ve PI3K uyarımı aktive olup perforin salınımı ile sitotoksik etki gösterir. Ayrıca NK hücresi mantar için fagositoz etkinliği de gösterebilir. NK hücresi tarafından Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) ve IFN-gama salınımı sonrası diğer immün hücrelerin uyarılmasıyla antifungal etkiye katkı sağlanmış olur.

Sepsiste İmmün Sistem Değişiklikleri

Sepsis, immün homeostazda görevli efektör hücrelerin döngülerinde, üretimlerinde ve fonksiyonlarında bozulmalara yol açar. Son 20 yıldır pro-ve anti-inflamatuvar yanıtın sepsis sonlanımı üzerine olumsuz etkisinin olup olmadığı konusu bir tartışma konusudur. 1992 ve 2003 yıllarında yapılan konsensus toplantılarında sepsis, enfeksiyon durumunda gelişen sistemik inflamatuvar cevabın (SIRS) olarak kabul edilmişti. Ateş ya da hipotermi, taşikardi, takipne, lökositoz ya da lökopeni durumlarından iki veya daha fazlanın görülmesi SIRS olarak tanımlanır. Sepsisin ilk birkaç gününde gelişen SIRS'ın erken mortaliye yol açtığı, buna karşın gelişen kompensatuvar anti-inflamatuvar cevap (CARS) ile immün süpresyonun geliştiği, ardından gelişen organ yetmezliği sonrası haftalar



içinde mortaliteyle sonlanabileceği düşünülmekteydi. Buna rağmen yapılan transkriptom çalışmalarında pro-ve anti-inflamatuar cevabın aynı anda görülebileceği böylece, miks antagonist cevap sendromu (MARS) olarak adlandırılan, bozulan innate immün yanıt ve baskılanan adaptif immün yanıtın sebep olduğu persistan organ yetmezliği nedeniyle ölüm ile sonlanabileceği gösterilmiştir.

Hiperinflamasyon: Sitokin Fırtınası

Enfeksiyon ajanı ile karşılaşma sonrası mikrobiyal komponentlerin ve onlara bağlı gelişen doku hasarlarının immün hücre yüzeyindeki PRR tarafından tanınması sonrası inflammatuar cevap uyarılır. PRR'ler üzerinden PAMP ve DAMP gibi diğer isimleriyle "alarmin" olarak adlandırılan moleküllerin salınımının neden olduğu, persistan inflammatuar cevap ile karakterize IL-1, IL-6, TNF ve IL-17 gibi inflammatuar sitokinlerin kontrolsüz salınımının ardından "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Normalde birkaç gün süren bu süreç kontrol altına alınamadığı durumda kompleman aktivasyonu belirgin hale gelir, doku hasarı ve moleküler disregülasyon görülmesiyle çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Özellikle yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda bu sürecin kontrol altına alınamaması durumunda uzamış inflamasyon, immün hücre disfonksiyonu ve katabolik süreç gelişir, enfeksiyonların ortadan kaldırılması ve doku hasarlarının giderilmesi mümkün olmaz. Hiperinflamasyonun farklı dokularda farklı etkileri olabilir.

İmmünparalizi

Hiperinflammatuar fazın rezolüsyonu CARS ile başlar. Bu süreçte etkili sitokinlerin başında lenfositlerden salınan anti-inflamatuar etkili IL-10 gelir. Böylece TNF-alfa ve IL-1 sinyali nötralize edilir ve IL-6 ve IFN-gama salınımı baskılanır. Hücresel seviyede zarar görmüş dokuların ve fonksiyonu tamamlanmış immün hücrelerin ortadan kaldırılması otofaji

ile olur. PAMP ve DAMP'ların lizozomal degradasyonla ortadan kaldırılması inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olunur. Fakat sepsiste bir yanda aşırı inflamasyon kontrol altına alınmaya çalışılırken diğer yandan immün baskılanmanın geliştiği "immün paralizi" olarak adlandırılan bir süreç başlar. Buna bağlı tekrarlayan ikincil bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir. Bu süreçte hem doğal hem de adaptif immüntenin etkilendiği bilinmektedir. Sepsiste nötrofillerin kemotaksisi ve enfeksiyon bölgesinde yeniden düzenlenmesi bozulabilir ve enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında görevli reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve sitokinler anlamlı düzeyde etkilenebilir. Lenfositlerde, APC'de, dalak, timüs ve lenf nodları gibi lenfoid dokularda gelişen apoptoz sepsisteki immünsüpresyonun esas göstergelerindendir. Apoptoz, programlı ölüm reseptörleri ve mitokondri temelli yollar üzerinden gerçekleşir. Buna bağlı gelişen lenfopeni ayrıca viral reaktivasyon ve sepsisten sonraki bir yıllık süreçte gelişebilecek mortaliteye neden olur. Buna bağlı olarak ayrıca hastaneye yeniden başvuru, artmış antibiyotik kullanımı ve artmış maliyet ile karşılaşılabilir.

Sepsis ve Kronik Kritik Hastalık

Modern yoğun bakım uygulamaları sayesinde akut kritik hastalığın yol açtığı organ hasarlarının iyi yönetilmesiyle hastaların hastane ve yoğun bakım mortaliteleri giderek azalmaktadır. Bunun yanında yoğun bakım yatış süreleri giderek uzamakta ve kronik organ yetmezlikleri gelişmektedir. Bu durum hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişimini beraberinde getirir. Özellikle travma, yanık ve pankreatit gibi SIRS'ın belirgin olduğu durumlarda tanımlanan kronik kritik hastalık (KKH) kavramı sepsis için de geçerlidir. KKH yoğun bakım yatış süresinin 14 gün ve üzerinde olması ve beraberinde SOFA skoru ile değerlendirilen persistan organ yetmezliği olarak tanımlanır. KKH olarak izlenen sepsis hastalarının altta yatan patofizyolojisinde ilk olarak 2012'de tanımlanan persistan inflamasyon, immünsüpresyon ve

katabolizma sendromu (PIICS) diye adlandırılan karmaşık bir immünolojik durum vardır. İmmün homeostaz sağlanamadığı için, akut inflamasyon yerini kronik düşük ölçekli inflamasyona bırakır. Bu durumu kontrol altında almak için eş zamanlı immün baskılama görülür. Bu uzun sürecin sonucunda ciddi oranda kas yıkımı gerçekleşir.

Sepsis ve İmmünmodulasyon

Sepsise karşı vücudumuzun verdiği cevabın yönetilmesi konusu son yıllarda sıklıkla çalışılan tartışmalı alanlardan birisidir. Fazla miktarda olan inflammatuar cevabın hedeflendiği tedavi stratejileri en fazla çalışılan seçenekler olmuştur. PAMP ve diğer pro-inflamatuar mediyatörlerin dolaşımdan azaltılması amacıyla kan pürifikasyon teknikleri kullanılmıştır. Polimiksin B ile hemoperfüzyon yapılarak LPS ve endotoksinlerin uzaklaştırılması düşünülmüş, ekstrakorporeal sitokin emicilerle sitokinlerin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte kesin öneri yapılması için yeterli kanıt düzeyi mevcut değildir. Sepsiste her hastanın aşırı inflamasyondan kaybedilmediğinin anlaşılmasıyla her hastaya immünsüpresif tedavilerin uygulanmasının mantıklı olmadığı görülmüştür. Yine de sepsis hastalarının immün durumlarının değerlendirilmesiyle sepsisin bir alt grubunun bundan fayda görebileceği anlaşılmıştır.

İmmünsüpresif Tedaviler

İnflamasyonda görevli IL-1'in baskılanmasının hedeflendiği reseptör antagonistinin (anakinra) kullanıldığı çalışmalarda istenen sonuçlar elde edilememiştir. Fakat sonradan yapılan post-hoc analiz çalışmalarında sepsis hastalarının yaklaşık %6'sını oluşturan makrofaj aktivasyonu sendromunda (MAS) anakinra kullanımının mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir. Her ne kadar bu post-hoc analizler kesin bir öneri vermek için yeterli veriye sahip olmasa da hasta bazı değerlendirildiğinde immünsüpresif ajanların denenebileceği akla getirilmelidir. Bu alanda anti-TNF-alfa ajanlar da denenmiştir. Farklı çalışmalarda olumlu sonuç alınmasa da 9000'i bulan bir hasta havuzunda yapılan bir meta-analizde 28 günlük mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir.

İmmünstimülan Tedaviler

Granülosit Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) İlk olarak kemik iliği prekürsör hücrelerden olgun myeloid hücre gelişimini uyarma fonksiyonu olduğu tanımlanmıştır. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda GM-CSF'in monositler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller üzerinde çok fonksiyonlu etkileri olduğu anlaşılmıştır. Bu etkiler hücrelerin ömürlerinde uzama, proliferasyon, farklılaşma ve aktivasyon olarak tanımlanabilir. Ayrıca HLA-DR ekspresyonunu artırarak antijen sunumu yapan hücreleri uyardığında kazanılmış immünite güçlendirilmesine katkıda bulunur. Sepsis hastalarında GM-CSF kullanılan çalışmalarda sonlanım

açısından olumlu sonuçların alınamamasının en önemli nedeni sepsis sürecindeki immünolojik fazların dinamik olmasıdır.

Sitokin Tedavisi

IFN-gama, IL-7 ve 15 gibi immün uyarıcı sitokinler bazı sepsis hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda denenmiştir. IFN-gama'nın temel kaynakları CD4 ve CD8+ T hücreler ve NK hücreleridir. IFN-gama, monositler üzerindeki HLA-DR ekspresyonunu arttıran temel bir sitokindir. Küçük vaka serilerinde, immünsüpresyonla seyreden ve özellikle fırsatçı enfeksiyon gelişen, bunun yanı sıra standart tedaviye yanıt alınamayan sepsis hastalarında umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir. O nedenle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile diğer immünstimülan tedavilerle birlikte kullanılması en akılcı yol olduğu düşünülmektedir. Bu anlamda en sık çalışılan immünstimülan ajanlar IL-7 ve IL-15'dir. Bu sitokinler T hücre hafızası ve homeostazında etkili sitokinlerdir. IL-7, T hücre proliferasyonunu uyarır, ayrıca Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırarak lenfosit apoptozunu azaltır. IL-15, NK hücrelerinin gelişimi ve sağ kalımı için esansiyel bir sitokindir. Ayrıca özellikle hafıza CD8 T lenfositler ile dendritik hücrelerin artışına ve B lenfositlerden immünglobulin sentezlenmesine neden olur. İlk olarak kanser hastalarında yapılan klinik çalışmalarda PD-1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Hayvan deneyleri ve gözlemsel vaka çalışmaları, sepsis ilişkili immünsüpresyon olan hastalarda, PD-1 ilişkili moleküllerin ayrıca B ve T lenfosit attenuatör (BTLA), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) gibi yardımcı inhibitör moleküllerin, T hücre membran protein-3 (TIM-3), lökosit aktive edici molekül-3 (LAG-3) gibi immün kontrol noktası (checkpoint) (IC) inhibitörlerinin salınımının arttığını, buna paralel immün disfonksiyon ve olumsuz sonlanımla ilişkili olduğunu göstermektedir. PD1 reseptör sistemi immün cevapları negatif yönde kontrol ederek immünregülatuar yolağı teşkil eder. Bu sistem PD1 ve 2, ligandları olan PD-L1 ve PD-L2'dan oluşur. IC inhibitörleri bu sinyal noktalarını hedefleyen antikordardır. Son yıllarda metastatik melanom, küçük hücreli dışı akciğer kansinomu ve metastatik renal hücreli kansinom gibi kanserler için kullanılan PD1 ve onun ligandı PDL-1 gibi IC inhibitörlerine karşı geliştirilmiş antikordlar, T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkileri nedeniyle sepsiste de faz çalışmalarında denenmektedir. Richard S. Hotchkiss ve arkadaşlarının yaptığı anti-PD-1 antikoru olan Nivolumab ile randomize, çok merkezli, çift kör, paralel grup Faz1b çalışmasında ilacın güvenliğini, tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini sepsis tanısı almasından 24 saat geçmiş, bir ve daha fazla organ yetmezliği olan ve mutlak lenfosit sayısı 1100 hücre/mikrolitre olan hastalarda çalışılmıştır. Beklenmeyen bir yan etki görülmemiş ve sitokin fırtınası ile karşılaşılmamıştır.



DÜNYADA VE TÜRKİYE’DE COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Fatma YILDIRIM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
COVID Yoğun Bakım Ünitesi

Salgının başlaması ve pandemiye dönüşümü

Bir bölgede beklenenden fazla ortaya çıkan hastalık “salgın” olarak tanımlanır. Geçmişteki kızamık salgınları bunun en iyi örneğidir. Bir bölgede sınır kalan hastalık “endemi” olarak tanımlanır; salgınlar endemik bölgelerde de meydana gelebilir, endemik hastalıklar başka bölgelere taşarak salgınlara da neden olabilir. Aniden ve beklenmedik bir şekilde yayılan bir hastalığın bölgesel salgınına “epidemi” denir. Bir hastalığın dünya çapında, genellikle hızlı yayılmasına “pandemi” denir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgın başlangıcından pandemiye kadar dünya çapında ulusal müdahalelerde, dünya çapında müdahalelerde bulunabilir ve gereklilik durumunda Dünya Bankası finansmanını aktive edebilir. DSÖ, ilk olarak diğer devletler için salgının bir halka sağlığı riski oluşturup oluşturmadığını, ikinci olarak potansiyel eşgüdüllü bir uluslararası yanıt gerektirip gerektirmediğini belirler. Acil durum komitesi kurulur; finansman, malzeme ve uluslar arası müdahalelerin kilidi açılır. Ancak etkilenen ülkeyi açıklamak damlanmaya (stigmatizm), yabancı düşmanlığını ve ekonomik zararı (turizm) artırabilir.

Koronavirüsler yetişkinlerde mevsimler üst solunum yolu enfeksiyonunun ilk 4 nedenlerinden biridir (diğerleri Adenovirüs, Respiratory Sinsititial Virüs ve Rhinovirüs). Hafif soğuk algınlığından akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS), diyare, santral sinir sistemi enfeksiyonu yapabilirler. Dr Jixian Zhang 26 aralık 2019’da Wuhan’da HICWM Hospital’da 4 tuhaf pnömoni olgusu farketti ve olguların 3’ü aynı ailedendi. Dr Zhang bir gün sonra bu pnömoni olgularını lokal CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ofisine bildirdi ve kendisi de SARS-CoV-2 ile enfekte olarak hayatını kaybetti.

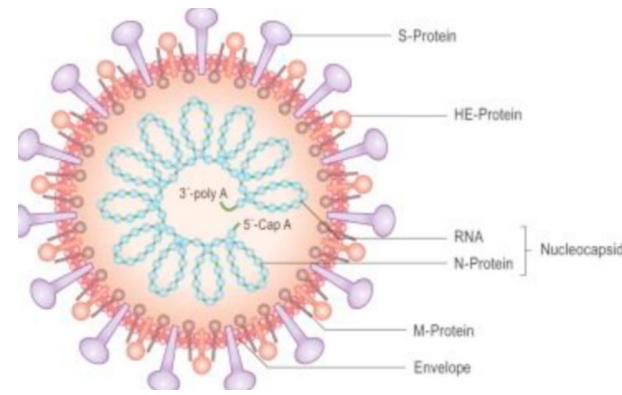
29 aralıkta aynı hastanede 3 tane daha pnömoni olgusu ortaya çıktı. 30 aralık 2019’da Wuhan’da aktif olgular tespit edilmeye başlandı. Wuhan sağlık komisyonu Çin ulusal sağlık komisyonunu, Çin CDC ofisini ve DSÖ’yü alarmı geçirdi. 1 ocak 2020’de Wuhan’daki hayvan pazarı kapatıldı. 7 ocak 2020’de bu virüse 2019-nCoV denildi; 9 ocakta ilk ölüm gerçekleşti, 12 ocak 2020’de bu yeni tip insan korona virüsünün RNA genomu analiz edildi.

Epidemiyologlar yeni tip korona virüs SARS-CoV-2’nin epidemiyolojisinin daha önceki SARS-CoV ve MERS-CoV epidemilerinden farklı olduğunu düşünmektedirler. Bu nedenle SARS-CoV-2’nin epidemiyolojisi başlangıçta 3 faza ayrılmıştır. I. fazda (başlangıç fazı) hayvan pazarından başlayarak Wuhan içinde yayılım gerçekleşti. 23 aralık 2019’da ilk olgunun tespitinden 13 ocak 2020 tarihine kadar Wuhan’da 41 olgu tespit edildi. Bu tarihten itibaren II. fazda (yayılım fazı) virüsün hızla yayılımı, hastane içinde ve aile içinde bulaş gerçekleşti. Wuhan dışındaki ilk olgu (importa vaka) Wuhan’da yaşayan birinin Tayland’a gidişi ile gerçekleşti. 19 ocak 2020’de Wuhan dışında diğer şehirlerde Pekin, Guangdong’a yayılım oldu. 23 ocak 2020’de 29 eyalet ve 6 yabancı ülkede vaka tespit edilip, vaka sayısı Wuhan’da başlangıç fazına göre 20 kat artış gösterince Wuhan kenti kapatıldı. Bu kapanma belki SARS-CoV-2 salgınının epidemiye ve pandemiye dönmesini önlemede etkili olabilirdi ancak bu tarih Çin yeni yıl tarihinden hemen sonraydı ve zaten 5 milyon insan Wuhan’ı terketmişti. III. Fazda 26 ocak 2020 tarihinden itibaren kümeler halinde vakalar görülmeye başladı (Shandong, Pekin, Shanghai, Jiangsu kentleri) ve 30 ocak 2020’de vakalarda 240 kat artış olunca DSÖ SARS-CoV-2’yi epidemi ilan etti. 11 şubat 2020’de 2019-nCoV’un

sebebi olduğu hastalık COVID-19 olarak isimlendirildi. 30 ocak 2020’de DSÖ uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu ilan etti. Çin dışı 113 ülkede vaka görülmesi üzerine 11 mart 2020’de pandemi ilan edildi. Türkiye’de ilk vaka olasılıkla İran ve Avrupa ile olan ticari ilişkiler nedeniyle 11 mart 2020’de tespit edildi. COVID-19 ile ilgili ilk çalışma 10 ocak 2020’de yapıldı. T.C. Sağlık Bakanlığı Danışma Kurulu 22 ocak 2020’de toplandı. O tarihten itibaren düzenli olarak COVID-19 ile ilgili epidemiyolojik, tanı ve tedavi ile ilgili rehberler yayınlandı.

Coronavirüsler

Günümüze kadar yedi tip insan korona virüsü tanımlanmıştır, bunlar esas olarak pulmoner patojenlerdir. Alpha korona virüsler 229E, OC43; Beta korona virüsler NL63, HKU1, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2’dir (SARS-CoV-2). MERS-CoV, SARS-CoV ve SARSCoV-2 beta korona virüs 2b soyundan sarbecovirüs alt cinsindedir. Tümü yüksek mutasyon oranlarına sahiptir; bu mutasyonlar viral genetik çeşitlilik, plastisite (değişim) ve çok çeşitli konakları invaze edebilmekle sonuçlanmaktadır. Tek zincirli (ssRNA), zarflı, yuvarlak, sferik, 60-140 nm boyutunda, helical nükleokapsid içindeki nükleokapsid (N) 27.9-30.1 kb (30.000 bazdan oluşan) uzunluğunda genomlu RNA virüsüdür. RNA polimeraz enzimi içermezler ancak genomları bu enzimi kodlar. Virüs yüzeyinde peplomer oluşturan Spike (S) glikoproteini elektron mikroskopunda virüse “corona” ya da “crown-like” görünümünü vermektedir. Membran (M) glikoproteini ve Envelop (E) proteini yuvarlak yapısını sağlamaktadır. SARS-CoV-2 konak hücre transmembran S proteini ile girmektedir (Figür 1). S proteininin S1 ve S2 [receptor binding domianden (RBD)] olmak üzere iki tane subunitesi mevcuttur. RBD SARS-CoV-2 genomunun en değişken kısmıdır. RBD ACE-2 reseptörünün peptid domainine bağlanmaktadır. ACE-2 bir mebran reseptörü: solunum sisteminde alveol epiteli, trakea, bronş seröz bezlerinde, alveoler monosit ve makrofajlarda fazlaca ekspre edilir.



Figür 1: SARS-CoV-2 virüsünün elektron mikroskopunda görünümü

Enfeksiyon Kaynağı

Güney Çin ve Güneydoğu Asya’da yarasa besin kaynağı olarak tüketilmektedir. COVID-19’un insanlara bulaşması Kasım-Aralık 2019’da hayvanlardan büyük olasılıkla yarasalardan gerçekleşmiştir. İlk vakalardan elde edilen virüs genomunun benzerliği bu tezi desteklemektedir: BAT-SLCoVZC45 ile %87,99 benzerlik, BAT-SLCoVZXC21 ile %87,23 ornaında benzerlik vardır. Bu oran SARS-CoV ile %79 MERS-CoV ile %50’dir. Domestik hayvanlar enfeksiyon için rezervuardır.

Bulaşıcılık Dinamiği

Sars-CoV-2’nin Hastalığın bulaştırma katsayısı (Basic reproductive number - Ro) tek vakadan kaynaklanan yeni vakaların sayısıdır, yani hastalığın bulaşma katsayısıdır. SARS-CoV-2’nin Ro’ı 1.4-3 iken önlem alınmazsa Ro 2.3-4.9’a çıkabilmektedir. MERS-CoV-2 için Ro 0.5-0.9’dur. Ro >1 olması bulaştırıcılığın çok yüksek olduğunu, salgının bitmeyip hızla yayılacağına işaret etmektedir. SARS-CoV-2’nin bulaşıcılığı İnfluenza virüsünün 2-3 katıdır. Hastalığın bulaşıcılık dinamiği ülkeler arasında nüfus yoğunluğuna, alınan önlemlere ve kapanmalra göre pandemi sürecinde değişiklik gösterdi. Avrupada en çok vaka sayısına sahip İtalyada Ro 2.76-3.25 iken Çin’de ortalama Ro 3.28, ortanca Ro 2.79 idi. En yüksek Ro değeri pandeminin başında “Diamopnd Princess” gemi gezisinde 14.8 olarak bulunmuştur. Türkiye’de pandeminin başında Ro 9.6 iken alınan önlemlerle beraber 45. Günde Ro 1.3’e düşmüştür. Toplumsal bağışıklık düzeyi (Herd Immunity) bir toplumdaki belirli oranda kişinin herhangi bir enfeksiyon hastalığına karşı bağışık hale gelmesidir. Yani tüm toplumun o hastalığa karşı korunmasıdır. Ro 2.2 kabul edildiğinde COVID-19 için Herd Immunity %60 hesaplanmıştır; Ro 3.9 kabul edildiğinde %80’dir.

Semptom epidemiyolojisi

En sık görülen semptomlar %70-99 ile ateş, %70 ile halsizlik, %59 kuru öksürük’tür. Tat/koku alma kaybı %52-44, anoreksia %40, miyalji %35, dispne %31, balgam %27, hemoptizi %5’dir. Daha nadir olarak üst solunum yolu gribal enfeksiyonlarına benzer şekilde %5 oranında başağrısı, boğaz ağrısı ve rinore görülebilmektedir. Gastrointestinal semptomlar bulantı, kusma, ishal %5-10 arasında görülmektedir. Varyantlara göre semptomların sıklığı değişebilmektedir. Günümüzde Amerika’da ve ülkemizde SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin %85’i Delta varyantıdır. Delta varyant enfeksiyonlarında; Hindistan kaynaklı verilerde baş- boğaz ağrısı, bulantı, kusma, ishal, yüksek ateş bulguları sık bildirilirken; İngiltere kaynaklı verilerde ağır grip, miyalji, boğaz ağrısı halsizlik bulguları bildirilmektedir. Delta varyantta tat koku kaybı semptomu daha düşük düzeylerde izlenmektedir. Ülkemizde de aşıllarda hafif nezle, gribal semptomlarla seyredebilmektedir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) hastalığı tespit etmede sensitivitesi %86, akciğer grafisinin %59’dur. BT’de %79 ornaında bilateral lezyonlar, %54 periferel tutulum, %81 yamasal infiltrasyonlar, %65 buzlu cam dansiteleri görülmektedir.



Sağ alt lob en sık tutulan loba. Asemptomatik enfeksiyonu (AS) sürüntü real time PCR (RT-PCR) pozitif olup klinik semptom göstermeyen olguları tanımlamaktadır. 1 asemptomatik kişinin önlem alınmazsa kalabalık bir ortamda 11 kişiye enfeksiyonu bulaştırabileceği öngörülmektedir. AS insidansı pandeminin erken dönemlerinde Çin'de %1,6 iken ocak sonunda Wuhan'da %30,8'di. "Diamond Princess" gemi gezintisinde AS oranı %51,7 idi. AS Genç- orta yaşlılarda daha sıktır [%30,9 (30-49 yaş)]. AS çocuklarda daha düşüktür. Bunun çocuklarda ACE-2 reseptör sayısının az olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. AS'lerde virüs yükünün semptomatik kişilerle aynı olduğu bildirilmektedir. Halen AS olan kişilerin bulaştırıcılığını önlemek için pozitif vaka ile temaslı kişilere 14 gün karantina önerilmektedir. DSÖ tarafından pandeminin ilerleyen zamanlarında şüpheli olgu ve olası olgu tanımları yapılmıştır. Ayrıca RT-PCR pozitif hastalarda hafif, orta, ağır ve kritik hastalık tanımları yapılmıştır. Kritik hastalıkta hızla progresse olan hastalıkla birlikte solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon ihtiyacı, şok veya diğer organ yetmezlikleri mevcuttur. Üst solunum yolu semptomlarının başlangıcı ile kritik hastalık gelişene/ yoğun bakım yatışına kadar geçen medyan süre 9-10 gündür. Kritik bakımda en önemli nokta solunum desteğidir.

SARS-CoV-2 Tanısı

Nükleik asid testleri viral RNA'nın saptanması esasına dayanır, enfeksiyonu işaret eder, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tanıda altın standarttır. Antigen testlerinde immunoassay yöntemleri ile akut enfeksiyonu gösteren viral antigen varlığı belirlenir. Antikor testleri ise virüse karşı IgM ve IgG antikorları saptanarak, geçmiş enfeksiyon, virüse karşı vücutta antikor varlığı araştırılır. İmmün plazma donorlerini belirlemede pandemi süresince kullanılmıştır.

Mortalite

COVID-19'lu hastalarda mortalite nedenleri progresif hipoksemi/akut solunum sıkıntısı sendromu, şok ve çoklu organ yetmezliğidir. Mortalite ülkelerin sağlık sistemlerinin kapasiteleri, kriz ile başetme yöntemleri, COVID-19'u tespit

etme yöntemleri ve kapasiteleri, tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar, Nüfus dağılımı (Genç, komorbiditesi olmayan nüfusun fazla olması vs yaşlı nüfus ağırlıklı olmak) COVID-19'a atfedilen gerçek mortalitenin farklılık göstermesine sebep olmuştur. SARS pandemisinde mortalite %9,6 (%9-10) Uluslararası düzeyde mortalite %3 (%1,6- %38), MERS-CoV pandemisinde %34,4'dür (%34-50). Günümüzde 13 Eylül 2021 itibarıyla tüm dünyada 223,022.538 doğrulanmış vaka varken, bunların 4,602.882'si ölmüştür. Vakaların büyük çoğunluğu Amerika, Hindistan, Brezilya gini pandemi kontrolünün iyi olmadığı ülkelere aittir. SARS-CoV-2'de günümüzde global mortalite %2,1'dir. Türkiye'de toplam 6,039.857 vaka tespit edilmişken T.C Sağlık Bakanlığına göre bu vakaların 52.860'ı ölmüştür. Ülkemizde mortalite oranı 0,86 gözükmemektedir.

Kaynaklar

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 395: 565-574.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 259: 270-273.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus- Infected Pneumonia. N Engl J Med 382, 1199-1207.
4. <https://covid19.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. <https://covid19.saglik.gov.tr>

KAYSERİ SEPSİS ETKİNLİĞİ



SEPSİS SEMPOZYUMU

Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi

8 Eylül 2021

Konuşmacılar:

Dr. Şahin Temel
Dr. Zeynep Türe Yüce
Dr. Murat Sungur



10 DERNEKTEN ORTAK SEPSİS MESAJI

ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ VE SEPSİSLE DOĞRU ŞEKİLDE SAVAŞILMASI DURUMUNDA HER YIL YAKLAŞIK OLARAK 800.000 ÖLÜMÜN ÖNLENEBİLMESİ MÜMKÜNDÜR. BUNUN İÇİN GENEL HİJYEN KURALLARINA UYULMASI, EL HİJYENİ SAĞLANMASI, ÇOCUKLUK VE ERİŞKİN AŞILAMA PROGRAMLARINA UYULMASI ÖNCELİKLİDİR.

13 Eylül Dünya Sepsis Günü dolayısıyla 10 tıpta uzmanlık derneği ortak bir kamuoyu mesajı yayımladı.

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, Türk Cerrahi Derneği, Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Türk Toraks Derneği, Türk Yoğun Bakım Hemşireleri Derneği, Türk Yoğun Bakım Uzmanları Derneği, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanan mesajda şunlar kaydedildi:

“Sepsis, herhangi ağır bir enfeksiyon varlığında vücudun enfeksiyona verdiği savaşın kontrolsüz bir hale gelerek, kişinin kendi organlarına hasar vermesi sonucu oluşan, erken tanı ve acil tedavi edilmez ise birçok organın çalışmaması ve ölüme neden olan ağır seyirli ve ölümcül bir durumdur. Günümüzde her yıl kalın bağırsak ve meme kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazla hasta sepsis nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Sepsis, dünyada yılda yaklaşık 50 milyon civarında bireyi etkilemekte ve en az 11 milyona yakın ölüme neden olmaktadır. Bir başka ifade ile her 2-3 saniyede bir kişi, sepsis nedeniyle kaybedilmektedir. Kurtulan hastalarda da engellilik, sakatlık gelişebilmektedir. Sepsis tüm dünyada giderek artan bir tehdittir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Mayıs 2017’de sepsisin önlenmesi, tanınması

ve tedavisini küresel bir öncelik olarak kabul etmiştir.

Sepsis tüm dünyada giderek artan bir tehdittir ve özellikle COVID 19 salgınının yaşandığı günümüzde ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. Semptom ve bulguların silik kalabilmesi nedeniyle tanıda; hızlı müdahale gerektirdiği için ise yönetiminde uygun yaklaşım önemlidir. Erken tanı, erken antibiyotik tedavisi ve enfeksiyon kaynağının kontrolü, uygun organ destek tedavisi sepsise yaklaşımın vazgeçilmezleridir. Hipokrat döneminden itibaren tıbbın ana ilkesi olan, yoğun bakımın da özünü oluşturan “önce zarar verme” ilkesi üzerinden hastalarımıza hızlı, dinamik ve doğru tedavilerin uygulanması hem ölümlerin hem de organ kayıpları ve sakatlıkların azaltılmasında oldukça önemlidir. Şüphe yok ki her hastalık gibi sepsisin de tedavisinden önce önlenmesine gayret gösterilmelidir. Aşı ile önlenebilir hastalıklar için toplumun aşılınması, el hijyeni, enfeksiyon kontrol kurallarına uyum ve hastanın kronik hastalıklarının iyi yönetimi sepsisi önlemede önemli adımlardır.

Kimlerde görülür?

Sepsis yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durumdan bağımsız herkeste görülebilir. Ancak, özellikle bebek ve ileri yaşlılar, gebeler, ilaç veya hastalıklar nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülme riski daha fazladır. Beş yaş altı ölümlerin yaklaşık % 60’ı sepsise bağlıdır ve sepsis, anne ölümlerinin de önemli bir nedenidir. Her enfeksiyon sepsisle sonuçlanmaz ve çoğu birey enfeksiyonu savunma

HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARI AZALTMAK İÇİN SEFERBER OLUNMALIDIR. ANCAK SEPSİS OLGULARININ YAKLAŞIK % 80’DEN FAZLASI HASTANE DIŞINDA GELİŞTİĞİNDEN SEPSİSİN TANINMASI, TEŞHİS VE TEDAVİSİ ÇABALARI ACIL SERVİSLERİ, POLİKLİNİKLERİ VE BAKIM MERKEZLERİNİ DE KAPSAMALIDIR.



SEPSİSE BAĞLI ÖLÜMLERİN EN AZ % 10-15’İ AŞILAMA, HİJYENİK ÖNLEMLER, ERKEN TANIMA VE HIZLI TEDAVİ YÖNTEMLERİ İLE ÖNLENEBİLİR. AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIKLAR İÇİN TOPLUMUN AŞILANMASI, EL HİJYENİ, ENFEKSİYON KONTROL KURALLARINA UYUM VE HASTANIN KRONİK HASTALIKLARININ İYİ YÖNETİMİ SEPSİSİ ÖNLEMEDE ÖNEMLİ ADIMLARDIR.

mekanizmaları ile ve uygun tedaviler ile atlatır. Ancak enfeksiyona bağlı ölümler, çoğunlukla doğrudan enfeksiyon etkeninin kendisine değil, enfeksiyonun tetiklediği düzensiz bağışıklık yanıtı sonucu gelişen sepsise bağlı gerçekleşir. Bu nedenle her türlü enfeksiyon (örneğin zatürree, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, grip, vb.) sepsise neden olabilir.

Belirtileri nelerdir?

Şu bulgular olduğunda sepsisten kuşulanmalısınız: Ateş, titreme, yaygın kas-eklem ağrıları gibi gibi enfeksiyon bulguları olan hastada gelişen bilinç değişikliği, kendini çok kötü hissetme veya genel durumun bozulması, nefes darlığı, solunum sayısı ve nabız sayısında artma, tansiyon düşüklüğü. Bu belirtiler varlığında kişiler en yakın acil servise başvurmahdılar. Hastayı ilk gören hekimler ise hastayı değerlendirip en kısa zamanda bir yoğun bakım ünitesine yatırmalıdır.

Sepsis nerede ve nasıl tedavi edilmelidir?

Sepsis acil olarak tedavi edilmesi gereken zamana karşı yarışılan bir durumdur. Doğru ve etkin tedavinin saatler ve hatta dakikalar içerisinde gerçekleştirilmesi gerekir. Sepsis hastalığı yoğun bakım uzmanları ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının bulunduğu bir ekip tarafından izlenip, yönetilmelidir. Tedavide ilk etapta, sepsise yol açan enfeksiyonun hızla tanısının konması, antibiyotik tedavisi ve enfeksiyon odağının temizlenmesi (örneğin eğer apse varsa apsenin boşaltılması, yabancı cisimlerin çıkartılması vb) yoluyla hızla kontrol altına alınması önemlidir. Ancak antibiyotiklerin mutlaka alanında uzman hekimler tarafından başlanması gereklidir, zira geliş

güzel antibiyotik kullanımı antibiyotik direnci gelişimine ve enfeksiyon tedavisinin zorlaşmasına neden olmaktadır. Toplumda antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımı, basit enfeksiyonlarda mikroorganizmaların antibiyotik ile tanışıp direnç kazanmasına yol açmaktadır. Bu durumda hekimler sepsise yol açan ciddi enfeksiyonlarda etkili antibiyotiği bulmakta zorlanmaktadır. Dünya genelinde dirençli bakterilere etkili yeni antibiyotik moleküllerinin üretimi çok zor olduğundan, mevcut antibiyotiklerin akılcı kullanımı şarttır. Sepsiste enfeksiyon tedavisi ile birlikte organ yetmezliklerinin tedavisi yoğun bakım ünitelerinde yoğun bakım uzmanları tarafından yönetilmelidir.

Sepsis önenebilir mi?

Enfeksiyonların önlenmesi ve sepsisle doğru şekilde savaşılması durumunda her yıl yaklaşık olarak 800.000 ölümün önlenmesi mümkündür. Bunun için genel hijyen kurallarına uyulması, el hijyeni sağlanması, çocukluk ve erişkin aşılama programlarına uyulması önceliklidir. Sepsise bağlı ölümlerin en az % 10-15’i aşılama, hijyenik önlemler, erken tanıma ve hızlı tedavi yöntemleri ile önenebilir. Hastane kaynaklı enfeksiyonları azaltmak için seferber olunmalıdır. Ancak sepsis olgularının yaklaşık % 80’den fazlası hastane dışında geliştiğinden sepsisin tanınması, teşhis ve tedavisi çabaları acil servisleri, poliklinikleri ve bakım merkezlerini de kapsamalıdır. Yükselen bu dalgayı durdurmak ve dünyada sepsisten ölümleri azaltmak amacıyla uygun adımları atmak için, aşağıda ismi belirtilen dernekler olarak tüm dünyaya ve halkımıza çağrıda bulunuyoruz.”

TEDAVİDE İLK ETAPTA, SEPSİSE YOL AÇAN ENFEKSİYONUN HIZLA TANISININ KONMASI, ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ VE ENFEKSİYON ODAĞININ TEMİZLENMESİ (ÖRNEĞİN EĞER APSE VARSA APSENİN BOŞALTILMASI, YABANCI CİSİMLERİN ÇIKARTILMASI VB) YOLUYLA HIZLA KONTROL ALTINA ALINMASI ÖNEMLİDİR.



COVID-19 TEDAVİSİ ELİMİZDE NE VAR?

Uzm. Dr. Hayriye Cankar Dal
Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği
Yoğun Bakım Yan Dal Uzmanı
Orcid no: orcid.org/0000-0003-4744-9959

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2) 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği tam olarak kanıtlanmış kesin bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Medikal tedavisinde farklı endikasyonlardaki tedavi edici etkileri veya in vitro çalışma sonuçları ile yarar sağlayacağı düşünülen ilaçlar kullanılmaktadır (1). Medikal tedavide kullanılan ilaçlar arasında; virüsün hücre içine girişini engellemek, virüs replikasyonunu azaltmak veya inhibe etmek amaçlı antiviral ajanlar, hastalığın neden olduğu artmış ve kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtı baskılamak amaçlı immunomodulator ilaçlar ve bunların yanı sıra virüse özgü olmayan, COVID-19'a bağlı komplikasyonların tedavisi/önlenmesi amacı ile kullanılan ilaçlar tedavi rejimlerinde yer almaktadır.

Antiviral tedaviler

Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin mümkün olduğunca erken başlanmasıyla etkin olacağını düşündürmektedir. Pandeminin başından itibaren çok sayıda antiviral ilaç bu amaçla kullanılmıştır. Ülkemizde ve başta Avrupa ve Amerika'da olmak üzere diğer ülkelerde COVID-19 karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir. Klorakin, hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir, ribavirin, oseltamivir vb. pandemi süresince antiviral olarak değerlendirilen ilaçlar arasındadır.

Klorokin / Hidroksiklorokin

Sıtma tedavisinde kullanılan antimalayal ilaçlardır. Konak hücrede virüsün hücreye girişini engellemekte, ayrıca zayıf alkali özellikleri sayesinde endozom pH'sını artırarak virus ile hücre reseptörlerinin glikolizasyonuna müdahale ederek birleşmeyi engellediği gerekçesi ile COVID-19 tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (2). Hem bu veriler, hem de daha önce farklı endikasyonlarla yaygın bir şekilde kullanılmış ve insanlarda güvenliği gösterilmiş olması nedeniyle hidroksiklorokin, COVID-19 tedavisinde özellikle pandeminin ilk dönemlerinde yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ancak kardiyotoksik istenmeyen etkileri konusunda yayımlanmış çalışmalar



neticesinde hidroksiklorokin COVID-19 tedavisindeki yerini yeniden gözden geçirmeyi zorunlu kılmıştır. FDA (Food and Drug Administration), COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokin etkinliğini araştıran çok olgu sayılı randomize kontrollü çalışma sonuçlarında etkinlik belirlenmediği için 15 Haziran 2020'de hidroksiklorokin kullanım onayını (EUA) geri çekmiştir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı rehberlerde pandemin başında yer almakta olan hidroksiklorokin kullanım önerisi rehberden çıkarılmıştır (3).

Favipiravir

Öncesinde influenzaya karşı kullanılmış olan, Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü (RBRİ) olan pürin analogudur. Bir RNA virüsü olan ve SARS, MERS ile benzer yapıda RBRİ içerdiği bilinen SARS-CoV-2 virüsünde de etkin olabileceği öngörülerek kullanılmaya başlanmıştır (4). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı rehberinde ilk gün 3200 mg/gün (günde iki kez 1600mg) yükleme dozu sonrası, idame 1200 mg/gün (günde iki kez 600 mg) kullanımı önerilmektedir (3). Yan etkileri arasında karaciğer enzim ve ürik asit yüksekliği, davranış bozuklukları ve gastrointestinal şikayetler raporlanmıştır (5). Son dönemde literatürde yer alan çalışmalarda favipiravirin COVID-19'da antiviral etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Özlüsen ve ark. tarafınca yayınlanan, favipiravirin etkinliğinin değerlendirildiği 1636 orta/ağır COVID-19 hastanın dahil edildiği reviewde favipiravir kullanımının mortalite üzerine ve mekanik ventilatör gereksinimini azaltmada etkili olmadığı belirtilmiştir (6). Aralarında Türkiye'nin de yer aldığı çok sayıda ülkenin COVID-19 tedavi önerileri rehberlerinde favipiravir halen antiviral öneri

olarak yer almasına rağmen ağustos 2021'de güncellenen NIH (National Institutes of Health) COVID-19 tedavi klavuzunda antiviral önerileri arasında favipiravir yer almamaktadır (7). Favipiravir'in COVID-19'daki etkinliğini tanımlamak adına ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Remdesivir

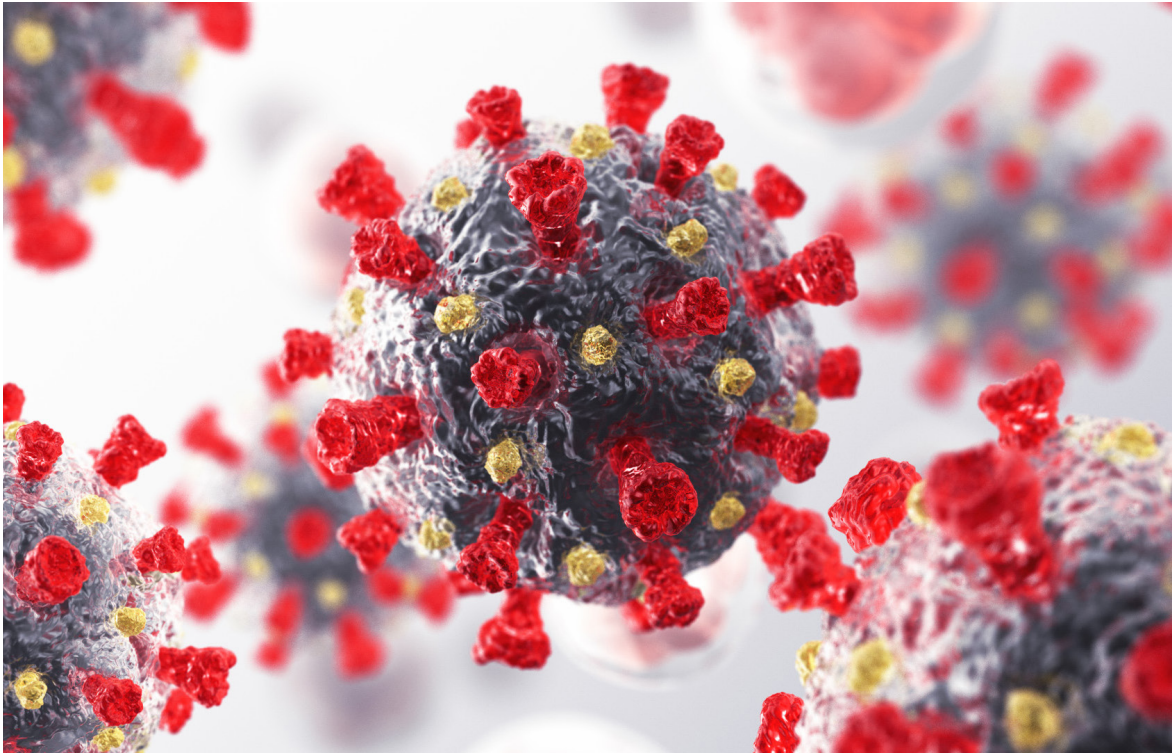
Nükleotid analogu olan remdesivirin, SARS-CoV-2 viral replikasyon inhibisyonunda rol oynadığını gösteren in vitro çalışmalar literatürde yayınlanmıştır (8). Beigel ve ark. tarafınca yapılan 1062 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada, hospitalize edilen COVID-19 olgularında remdesivir tedavisinin klinik iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (9). NIH COVID-19 tedavi klavuzunda hospitalize edilen ve oksijen gereksinimi olan COVID-19 olguları ile, yüksek akış nazal oksijen (HFNO) veya noninvasif mekanik ventilasyon (NİV) uygulanan olgularda antiviral olarak remdesivir önerisi yer almaktadır (7).

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir HIV tedavisi için kullanılan proteaz inhibitörleridir. Öncesinde SARS ve MERS salgınlarında kullanımları nedeniyle COVID-19 tedavisinde gündeme gelmiş olsa da literatürde Lopinavir/Ritonavir kullanımını destekleyen yayınlar sınırlıdır. Lancet'de yayınlanan randomize kontrollü Recovery çalışmasında, Lopinavir/Ritonavir kullanımının mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma, hospitalizasyon süreleri ve 28 günlük sağkalım üzerine etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (10).

İvermectin

Antiparaziter ajan olarak kullanılmakta olan ivermectinin COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili bazı gözlemsel



ve klinik çalışmalar literatürde yer almıştır. İvermectinin hücre kültürlerinde SARS-CoV-2'nin replikasyonunun inhibe ettiği gösterilmiştir ⁽¹¹⁾. Ancak yeterli klinik çalışması olmaması nedeniyle şu anki tedavi klavuzlarında kullanım önerisi bulunmamaktadır.

İmmunomodulator Tedaviler

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan kritik hastalarda interlökin [IL]-1, IL-6, IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile giden hipersitokinemi tablosu görülebilmektedir. Tedaviye rağmen devam eden; dirençli ateş, CRP yüksekliği ve artışı, D-dimer yüksekliği, lenfopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipofibinojemi veya trigliserid yüksekliği olup; eşlik eden sekonder enfeksiyonu olmayan olgularda bu hiperinflamatuvar dönemde sitokin süpresyon tedavilerin kullanımı gündeme gelmiştir.

Kortikosteroidler

Özellikle şiddetli COVID-19 olgularında, akciğer hasarına ve multiorgan disfonksiyonuna yol açan sistemik inflamatuvar yanıtı baskılamada antiinflamatuvar etkileriyle kortikosteroidler kullanılmaktadır. Öte yandan viral enfeksiyonlarda kortikosteroidlerin viral temizlenmeyi geciktirmesi COVID-19 hastalarında kullanımı konusundaki çekinceyi oluşturmuştur. Ancak özellikle hospitalize edilen COVID-19 olgularında kortikosteroid kullanımını destekleyen çok sayıda çalışma literatürde yer almıştır. Bu konudaki güçlü önerilerden

biri de; çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışma olan RECOVERY çalışmasından elde edilen verilere dayanmaktadır. 10 güne kadar deksametazon veya standart bakım alanlar olarak randomize edilen, 6.425 hospitalize hastanın dahil edildiği çalışmada, deksametazon alan hastalarda 28 günlük mortalite oranlarının standart bakım alan hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Aralarında Türkiye'nin de yer aldığı çok sayıda ülkenin tedavi öneri klavuzlarında, Dexamethasone 6 mg ve eşdeğerlerinin oksijen gereksinimi olan hospitalize COVID-19 olgularında kullanımı yönünde öneri yer almaktadır ⁽¹³⁾.

Tosilizumab

IL-6'nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınasında rol oynayan en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁴⁾. Tosilizumab; IL-6 reseptör monoklonal antagonistidir. NIH tedavi klavuzunda, mekanik ventilatörde izlenen veya NİV/HFNO ihtiyacı olan ve hızla O2 ihtiyacı artan hastalarda kullanımı önerilmektedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık tosilizumab kullanımının en önemli handikabı olarak görülmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı rehberinde; glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hiperinflamatuvar fazda hızla progrese olan olgularda antisitokin tedavilerin önerisi bulunmaktadır ⁽¹⁵⁾.

Anakinra

Rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. Vaka raporları

ve vaka serileri, COVID-19 sepsisli hastalarda sağkalım avantajı ve sitokin fırtınasında erişkinlerde tocilizumab başarısızlığından sonra sitokin fırtınasının tersine çevrilmesi dahil bu hasta grubunda anakinraya olumlu yanıtlar bildirilmiştir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (subcutan ya da intravenöz) ayarlama avantajları ile daha güvenli bir tedavi olanağı sunabileceğinden antisitokin tedavi olarak gündeme gelmiştir. Ülkemiz COVID-19 tedavi önerileri rehberinde de anakinra yer almaktadır ⁽¹⁵⁾. Ancak büyük vaka serili randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle NIH tedavi klavuzunda; COVID-19 tedavisinde anakinra gibi interlökin (IL)-1 inhibitörlerinin kullanımı konusunda lehte veya aleyhte öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur şeklinde bildirilmektedir ⁽⁷⁾.

IVIG (İntravenöz İmmunoglobulin)

Antiinflamatuvar ve immünmodulator etkileri nedeniyle, yüksek dozlarda (erişkin hastalarda 20 gr/gün, 5 gün süreyle) sitokin fırtınasının tedavisinde kullanılabilmektedir ⁽¹⁵⁾. IgA eksikliği mevcutsa kullanılmaması önerilmektedir. Anafaksi, akut böbrek yetmezliği, tromboemboli ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarı riskleri de akılda bulundurulmalıdır. Literatürde COVID-19'da IVIG kullanımını destekleyen çalışmalar ise retrospektif, gözlemsel çalışmalar ile vaka serileri şeklinde sınırlı kalmıştır.

COVID-19 medikal tedavisi pandeminin başından itibaren en çok tartışılan, en çok araştırılan konuların başında yer almaktadır. Bu süreçte literatürde birçok ajanın kullanımını araştıran sayısız çalışma yer almıştır. Bu ajanların COVID-19 tedavisinde kesin kullanılabilirliği ve etkinliği değerlendirilmesi adına ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. 2020;323:1824-1836
2. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nature Reviews Rheumatology 2020; 16 (3): 155- 166.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf. Erişim tarihi: 7 Mayıs 2021
4. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
5. Favipiravir Observational Study Group, 2020

Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan.2020/5/15

6. Özlüsen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review [published online ahead of print, 2021 Aug 4]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;1-9.
7. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed August 18, 2021. Available online: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov
8. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269-271.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-1826.
10. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020;396(10259):1345-1352.
11. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787.
12. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf. Erişim tarihi: 7 Mayıs 2021
14. Mehta P, McAuley DE, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-1034.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>

SEPSİS, COVID-19 VE KOAGÜLASYON



Uzm. Dr. Ahmet Gökhan Akdağ
Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği
Yoğun Bakım Yan Dal Uzmanı

Sepsiste, enfeksiyon tarafından indüklenen pıhtılaşma bozukluğu gelişmekte ve bu, endotelial disfonksiyona yol açan akut sistemik bir inflamatuvar yanıtı temsil etmektedir. Proinflamatuvar sitokinler, lökositler ve diğer proteinler aracılığıyla yaygın endotel aktivasyonu sonucu endotel protrombotik duruma geçer ve bu yolla mikrovasküler tromboz gelişir. Sonuç, çoklu organ yetmezliğidir.

COVID-19 enfeksiyonuna, mevcut pandemiye neden olan ve dünya çapında milyarlarca insanı etkileyen oldukça bulaşıcı ve patojenik bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 neden olmaktadır. COVID-19'lu kritik hastalarda gözlenen şiddetli inflamatuvar yanıtın yanı sıra, SARS-CoV-2 enfeksiyonları yüksek trombotik komplikasyon prevalansı ile karakterizedir. COVID-19 hastalarında teşhis edilememiş ve bazı hastane dışı ölümlerin trombotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu görülmektedir. Klinik olarak makrotrombüs yokluğunda bile, D-dimer gibi prokoagülan belirteçler önemli ölçüde artar.

Mümkün tromboza yol açan mekanizmalar şimdilik üç etki mekanizması ile toplanabilir. Bunlar; virüsün ACE2'ye bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarı, sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık (kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu), hareketsizlik/ hastanede yatışla hastalarda gelişen staz ilişkili mekanizmalardır.

Sepsiste gelişen koagülopati ve DİK tablosunda kanama, COVID-19 enfeksiyonu sonucu gelişen koagülopatide ise tromboz daha ön plandadır.

Patofizyoloji

Sepsis kaynaklı koagülopati (SKK) ve DİK'te rol oynayan majör yollar koagülasyon aktivasyonu, plateletler ve diğer inflamatuvar hücreler (nötrofil, lenfosit) ve vasküler endotelial hasarı içermektedir. Sonuç; antikoagülasyon basamaklarının baskılanması, prokoagülan durum, antitrombotik faktörlerin ortadan kalkması–trombüs gelişimi, fibrin yıkımının baskılanmasıdır.

Sepsiste inflamatuvar trombüs oluşum mekanizmaları; hem patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'lar) hem de hasarla ilişkili moleküler modeller (DAMP'lar), hücre yüzeyinde eksprese edilen spesifik model tanıyan reseptörler aracılığıyla monositleri uyabilir. Aktive monositler, trombositleri, nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive eden sitokinleri ve kemokinleri serbest bırakır. Monositler ve diğer hücreler, yüzeylerinde prokoagülan doku faktörü (TF) ve fosfatidilserin (PS) eksprese eden hücre dışı veziküller (EV'ler) salgılar. Sağlıklı endotel hücreleri, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI2) üreterek ve glikokaliksi ve onun bağlayıcı proteini antitrombinini (AT) eksprese ederek antitrombojenitelerini korurlar. Hasarlı endotelial hücreler, ultra büyük von Willebrand faktörünün (VWF)

ekspresyonu ile glikokaliksin bozulmasından sonra özelliklerini prokoagülan olarak değiştirir. Nötrofiller doku faktörünü eksprese ederek pıhtılaşmanın aktivasyonunda önemli rol oynarlar. Granül proteinleri ve kimyasal araçları serbest bırakır. Nötrofiller ayrıca nötrofil hücre dışı tuzaklarını (NETosis) dışarı atarak pıhtılaşmayı aktive eder. NET'ler prokoagülan DNA, histonlar ve diğer DAMP'lerden oluşur.

COVID-19'da patofizyoloji; RAA sisteminin bozulması

ve ACE2 reseptörlerin rolü, oksidatif stres hasarı, endotelial disfonksiyon, von Willebrand faktörün aktivasyonu, bozulmuş immün yanıt, kompleman sisteminin aktivasyonu, nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs) olarak sayılabilir.

Tanı:

Sepsis kaynaklı koagülopati ve DİK tanısı için Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından tanı kriterleri ve skorlama sistemi geliştirilmiştir.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği aşık DİK ve SKK skorlama sistemi

		Aşık DİK	SKK
Parametre	Skor		
Platelet sayısı	2	<50	<100
	1	≥50, <100	≥100, <150
Fibrin yıkım ürünleri/D-dimer	3	Şiddetli seviyede artış	-
	2	Orta seviyede artış	-
Protrombin Zamanı	2	≥6 s	>1.4
	1	≥3 s, <6 s	>1.2, ≤1.4
Fibrinojen (g/mL)	1	<100	-
SOFA skoru	2	-	≥2
	1	-	1
Toplam skor		≥5	≥4

SKK için diğer biyobelirteç ve testler; Trombin-antitrombin kompleks, plazma çözünür fibrin, protrombin fragman 1.2, PAI-1, trombin-antitrombin/plazmin-plazmin inhibitör kompleks oranı, antitrombin-protein C, tromboelastografi, rasyonal tromboelastometri olarak sayılabilir.

COVID-19'a bağlı koagülopati tanısında skorlama ve net sınırlar bulunmamakla beraber; protrombin zamanı (PT) ve aPTT normal veya hafifçe uzamış, platelet sayıları normal / hafif trombositoz, fibrinojen artmış, D-dimer artmış, faktör VIII aktivitesi ve VWF antijen artışı gözlenebilir.

Tedavi

Sepsis kaynaklı koagülopatinin tedavisinde kritik nokta, alta yatan enfeksiyonun hızlı ve zamanında tedavisidir. Spesifik tedavi için henüz küresel olarak onaylanmış bir terapötik ajan yoktur. Heparin ve heparinoidler, çeşitli tromboembolik hastalıklar için popüler olarak kullanılan antikoagülanlardır; bununla birlikte, sepsis kaynaklı koagülopati veya DİK'i tedavi etmedeki etkinlikleri hala tartışılmaktadır ve genellikle derin ven trombozunun önlenmesi ile sınırlıdır. Doğal antikoagülanlar olan antitrombin, aktive protein C ve

doku faktörü yolak inhibitörleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Unfraksiyone heparin (UFH) ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)

Sepsis ilişkili DİK için antikoagülan tedavinin etkinliği ve güvenliği tartışmalıdır, bu nedenle tromboprofilaksi uluslararası ortamda yaygın uygulanan bir tedavi değildir. Sepsis kaynaklı koagülopatiden DİK'e ilerleyişi önlemek için heparin tedavisi verilebilir. ISTH rehberinde DMAH kullanımı UFH'ye tercih edilmektedir.

Antitrombin

Antitrombin plazmada dolaşan, trombini ve akut inflamatuvar reaksiyonları inhibe eden fizyolojik bir antikoagülandır. Sepsiste artmış vasküler permeabilite ve karaciğerden sentezinde azalmaya bağlı olarak antitrombin seviyeleri düşer. Ülke çaplı veri tabanı çalışmaları ve metaanalizlerde ek dozlarda antitrombin desteğinin potansiyel olarak sağ kalıma faydalı olduğu gösterilmiştir. Japon Klinik Uygulama Kılavuzları, sepsis yönetiminde antitrombin aktivitesi azalmış DİK hastalarında antitrombin kullanılmasını önermektedir. Uluslararası sepsis klavuzlarında ise önerilmemektedir.



Rekombinant aktive protein C, rekombinant trombomodulin ve rekombinant doku faktörü yolak inhibitörü ile ilgili yapılan çalışmalarda mortalite üzerine olumlu etkiler saptanmış olmakla beraber kanıt düzeyini yükseltecek prospektif RCT'lara ihtiyaç vardır. Sepsis kaynaklı DİK gelişen hastalarda terapötik bir yaklaşım olarak taze donmuş plazma teorikte potansiyel faydalara sahip olsa da, antitrombin dışında kanama veya faktör tükenmesi de dahil spesifik bir tedavi olmadığı için uygulanmasını destekleyen veri yoktur.

COVID-19 koagülopatisinde temel olarak antikoagülan tedavi kullanılmaktadır. Uluslararası dernekler hastaneye yatan her hasta için kontrendikasyon yoksa antikoagülan tedavi (DMAH veya standart unfraksiyone heparin) ile profilaktik dozda tromboz profilaksisi önermektedir. Tedavi dozunda heparin ise; tromboembolik bir komplikasyon saptanması, çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamaması; örn. ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi, standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda önerilmektedir. Antiagregan tedavi; Şu anda COVID-19 hastalarında arteriyel tromboembolizm profilaksisi için aspirin kullanımını destekleyen herhangi bir kılavuz yoktur. Trombolitik tedavi; masif pulmoner emboli, akut inme ve akut MI durumlarında uygun zamanlamada önerilmektedir.

Sonuç

Sepsisli hastalarda koagülopati, önemli ve sık görülen bir komplikasyondur ve organ disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunur. Sepsiste vasküler hasar ve trombositopeni ile giden koagülopati DİK'e ilerleyebilir. Tedavide en önemli nokta, alta yatan enfeksiyonun hızlı ve zamanında kontrol altına alınmasıdır.

Sepsis kaynaklı koagülopati ve DİK'te kullanılabilecek spesifik bir tedavi henüz bulunmamaktadır.

Şiddetli COVID-19 hastalığıyla tromboembolizm arasında güçlü bir ilişki vardır. Trombotik komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Trombotik komplikasyonların erken tanınması ve dikkatli izlenmesi, sonuçları iyileştirmek için önemlidir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda antikoagülan tedavi uygulanmalıdır, ancak antikoagülasyon yoğunluğu ve süresi konusunda henüz fikir birliği yoktur.

Kaynaklar

- 1- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. Semin Thromb Hemost. 2020 Feb;46(1):89-95
- 2- Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. J Clin Med. 2019 May 22;8(5):728
- 3-COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents—lessons after 1 year Leentjens, Jenneke et al. The Lancet Haematology, Volume 8, Issue 7, e524 – e533
- 4- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2019 Nov;17(11):1989-1994
- 5- Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. Cell Biol Int. 2021 Sep;45(9):1832-1850

9. ULUSAL SEPSİS SEMPOZYUMU

13 Eylül 2021

SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi,
Halil Akçiçek Toplantı Salonu,
Ankara

Prof. Dr. Arzu Topeli İskit ve Prof. Dr. İsmail Yaşar AVCİ

www.tuyud.org.tr

tuyud@tuyud.org.tr

COVID-19 SALGININDA NEREDEYİZ? NEREYE GİDİYORUZ? HANGİ AŞIYI OLALIM?



Prof. Dr. Alpay Azap
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Ana Bilim Dalı

İçinde bulunduğumuz 2021 Eylül ayı itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 11 Mart 2020'de Pandemi ilan yapmasının üzerinden 18 ay geçmiş durumda. Bu 18 ayın sonunda

Dünya ve ülkemiz 4. Dalgayı yaşıyor. Dünya genelinde günde 500.000 civarında yeni tanı konan hasta ve 7.000 civarında ölümün yaşanmakta olduğunu görüyoruz.

Aşılanmanın yüksek olduğu ülkelerde de olgu sayılarında artış yaşanması aşılar etkisiz mi sorusunu beraberinde getiriyor. Ancak baştan söylemek gerekirse aşılar oldukça etkili. Sorun delta varyantının çok kolay bulaşıcı olmasından kaynaklanıyor. R0 değeri 5-6 arasında olduğu hesaplanan bu varyant tüm dünyada hakim durumdadır. Buna bir de tüm toplumlarda bireysel önlemlerin ve topluma yönelik kısıtlamaların kaldırılmış olduğu gerçeği eklenince olgu sayılarının artması kaçınılmaz olmaktadır. Daha ötesi, delta varyantının yüksek R0 değeri kitle bağışıklığı için toplumun %80'inin bağışık olması gerekliliğini beraberinde getiriyor. Aşılar çok etkili olmakla birlikte belirtili hastalığı ortalama %80 engellediklerini hesaba katarsak kitle bağışıklığı için tüm toplumun aşılanması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Aşılanma oranı en yüksek olan ülkelere bile 12 yaş altı çocuklar aşılanmadığından toplumun ancak %70-80'i tam doz aşıdır. Aşıların ağır hastalık ve ölümü engellemekte ne kadar etkili olduğu deltanın yarısı kadar bulaşıcı olan Wuhan virüsünün hakim olduğu 2. Dalgadaki olgu ve ölüm sayıları karşılaştırıldığında ortaya çıkmaktadır. Zira 2. Dalgada günlük olgu sayıları 850.000 civarında iken günlük ölüm sayıları 18.000 civarındaydı. 4. Dalgada günlük olgu sayıları %40 azalırken ölüm sayıları %60 azalmış durumdadır⁽¹⁾. Ayrıca ne yazık ki pek çok ülke aşılamada henüz çok

geride olduğu için dünya genelinde tam doz aşıli kişilerin oranı henüz %35 civarındadır. Dolayısıyla aşılarla rağmen 4. dalgayı yaşıyor olmamız şaşırtıcı olmadığı gibi aşıların etkisiz olduklarını da göstermemektedir.

Nereye gidiyoruz? Pandemi ne zaman bitecek? Sorularının cevabı biraz daha zor. Pandemi COVID-19'un kendisinden önceki 4 insan koronavirüsü gibi mevsimsel bir hastalığa dönüştüğünde bitecek. Bunun ne zaman gerçekleşeceği konusunda iyimser bir tahminde bulunacak olursak dünya genelinde aşılanmanın yaygınlaşması ve 2021 sonlarında virüse etkili antiviral ajanların kullanıma girmesi ile 2022 ortalarında salgın kontrol altına alınmış olabilir. Ancak bu iyimser tahminin gerçekleşmesi aşı ve hastalığı geçirilerek elde edilen bağışıklıktan kaçan bir yeni varyant çıkmamasına bağlıdır. Delta varyantı aşıların oluşturduğu bağışıklıktan diğer varyantlara göre daha az etkilenmekle birlikte halen yeni bir aşı gerekmeden kontrol altına alınabilmektedir.

SARS-CoV-2 evrimine bu hızla devam edecek olursa hem daha bulaşıcı hem de antikorlardan daha az etkilenen yeni bir varyantın çıkması kaçınılmaz olacaktır. Virüsün hızlı evriminin en önemli nedeni halen çok fazla sayıda insanı enfekte etmeye, insanlar arasında dolaşmaya devam etmesidir. İnsan olguları ne kadar çok engellenebilirse antikorlardan kaçabilen bir varyantın ortaya çıkması da o kadar ertelenebilecektir.

Ancak ne yazık ki salgın kontrol altına alınamadığı için Delta varyantı değişmeye ve hakim virüs olarak mutasyon biriktirmeye devam etmektedir. Delta-plus (Delta+) olarak tanımlanan mutant virüsler "+" biriktirmektedir. Yapılan tam genom dizileme araştırmaları iki mutasyon kazanmış delta virüslerini göstermektedir. Delta varyantının dört mutasyon (K417N, N439K, E484K, N501Y) kazanması (Delta 4+) durumunda antikorlardan çok fazla etkilenmeyeceğinden endişe edilmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere



SARS-COV-2 EVRİMİNE BU HIZLA DEVAM EDECEK OLURSA HEM DAHA BULAŞICI HEM DE ANTİKORLARDAN DAHA AZ ETKİLENEN YENİ BİR VARYANTIN ÇIKMASI KAÇINILMAZ OLACAKTIR. VİRÜSÜN HIZLI EVRİMİNİN EN ÖNEMLİ NEDENİ HALEN ÇOK FAZLA SAYIDA İNSANI ENFEKTE ETMEYE, İNSANLAR ARASINDA DOLAŞMAYA DEVAM ETMESİDİR.

pandeminin sona ermesi için salgının olabildiğince kontrol altında tutulması gerekir. Bunun yolu da topluma yönelik tedbirler (farmakolojik olmayan önlemler: seyahat kısıtlaması, kapanma uygulamaları vb), bireysel önlemler ve aşılanmanın yaygınlaştırılmasından geçmektedir.

Hangi aşıyı olalım?

COVID-19 için 1 yıl gibi bir sürede, gerek hastalığı, gerekse hastane yatışı ve ölümü engellemek konusunda son derece etkili ve güvenli aşılar geliştirilmiştir. Onlarca yıldır devam eden araştırmaların ve çalışmaların sonucu olan bu durum, modern tıbbın tarihteki en büyük başarılarından biri olarak değerlendirilmektedir. Şu ana kadar yaklaşık 10 ayda tüm dünyada toplam 6 milyar doz uygulanmış olan COVID-19 aşıları sayesinde yüzbinlerce insanın hayatı kurtarılmıştır. Günümüzde yaygın aşılanma yapılan ülkelere COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden kişilerin %90'dan fazlasını aşısız veya aşılarını tamamlamamış kişiler oluşturmaktadır. Halen dünya genelinde uygulanmakta olan COVID-19 aşıları 4 farklı platformda üretilmiş aşılardır: 1. mRNA aşıları (BioNTech ve Moderna) 2. Viral vektör aşıları (AZ-Oxford, Sputnik V) 3. İnaktive virüs aşıları (Sinovac) ve 4. Protein temelli aşılar (Novovax). Bu aşıların belirtili hastalığı önleme konusundaki etkililikleri %95 (mRNA aşıları) ve %60 (inaktive virüs aşıları) arasında değişmektedir. Ülkemizde uygulanan Sinovac aşısı ağır hastalık ve ölümü %85'in üzerinde BioNTech aşısı ise %95'in üzerinde engelleyebilmektedir. Mevcut veriler değerlendirildiğinde, ülkemizde yaşlılar veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde, bağışık yanıtlarının daha zayıf olması nedeniyle bağışıklığı daha güçlü uyardığı gösterilmiş mRNA aşısının kullanılması akılcıdır.

Bu kişilerin ve sağlık çalışanlarının primer aşılanmasının inaktive aşıyla yapılmış olması halinde, 2. aşidan 3 ay sonra bir doz mRNA aşısı yapılması, hem heterolog aşılanmanın daha iyi bir bağışık yanıt oluşturmaya, hem de mRNA aşısının daha immünojen olması nedeniyle tercih edilmelidir. Primer aşılanma 2 doz mRNA aşısıyla yapılan kişilerde rapel dozların ne kadar süre sonra gerekeceği konusunda var olan yayınlar ve gerçek yaşam verileri incelendiğinde, özellikle >65 yaşta ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde 6. aydan sonra ek dozların gerekebileceği görülmektedir. Nitekim bu uygulamayı ilk başlatan (3. Doz BioNTech) ülke olan İsrail'den gelen veriler 65 yaş üstünde 2 doz uygulanan kişilerde 3. doz uygulanan kişilere göre belirtili hastalığın 11.4 kat, ağır hastalığın 15.5 kat fazla olduğunu göstermektedir⁽³⁾. Bu veriler ışığında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi 22 Eylül 2021'de >65 yaş kişilere, 18-64 yaş arasında olup ağır COVID-19 riski taşıyanlara ve mesleki veya çalışma ortamı nedeniyle yüksek virüs miktarı ile COVID-19 olma riski olan kişilere 3. Doz BioNTech aşısı için onay vermiştir (4). Ülkemizdeki diğer aşı olan Sinovac aşısının oluşturduğu bağışıklık yanıtı mRNA aşılarına kıyasla hem daha düşük seviyede olmakta hem de daha kısa sürede azalmaktadır⁽⁵⁾. Bu nedenle iki doz Sinovac ile aşılanmış kişilere 3. Aydan itibaren 3. Doz aşı uygulanması önerilmektedir.

Delta varyantı daha kolay bulaşabildiği için çocukları da diğer varyantlara kıyasla daha fazla etkilemektedir. Hastalık daha ağır seyretmeye de çocuklarda belirtili COVID-19 geçirme sıklığı artmıştır. Bu nedenle çocukların aşılanması tüm dünyanın gündemindedir.



BÜTÜN BİLİMSEL VERİLER COVID-19 AŞILARININ ETKİLİ VE GÜVENLİ OLDUĞUNU GÖSTERMESİNE RAĞMEN HALEN ÖNEMLİ SAYIDA KİŞİNİN AŞILARA TEREDDÜTLE YAKLAŞMASI PANDEMİNİN KONTROLÜNÜ ZORLAŞTIRAN ÖNEMLİ FAKTÖRLERDEN BİRİDİR. BU TEREDDÜTLERİ AŞMANIN YOLU İNSANLARA DOĞRU BİLGİYİ DOĞRU KAYNAKLARDAN AKTARMaktan GEÇMEKTEDİR.

Mevcut aşilar içinde BioNTech aşısı pek çok ülkede 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanım için onaylıdır. Yapılan çalışmalar BioNTech aşısının bu yaş grubunda etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir (6). ABD dışında İspanya, İtalya, İrlanda, Fransa gibi pek çok ülke bu yaş grubundaki gençlerin önemli bir kısmını aşılamış durumdadır. Üretici firma olan Pfizer-BioNTech 5-11 yaş aralığındaki çocuklarda yürütmekte olduğu çalışmanın sonuçlarının da iyi olduğunu ve yakında kamuoyu ve bilimsel kurumlarla paylaşılacağını açıklamıştır (7).

Bugüne kadar uygulanan 6 milyar dozdan fazla COVID-19 aşısı bu aşiların güvenli olduğunu göstermektedir. Yan etkiler mRNA aşilarında biraz daha sık görülse de geçici ve yaşamı tehdit etmeyecek türden yan etkilerdir. Buna karşılık hastalığın kendisi çok daha sık ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (8).

Bütün bilimsel veriler COVID-19 aşilarının etkili ve güvenli olduğunu göstermesine rağmen halen önemli sayıda kişinin aşilara tereddütle yaklaşması pandeminin kontrolünü zorlaştıran önemli faktörlerden birisidir. Bu tereddütleri aşmanın yolu insanlara doğru bilgiyi doğru kaynaklardan aktarmaktan geçmektedir.

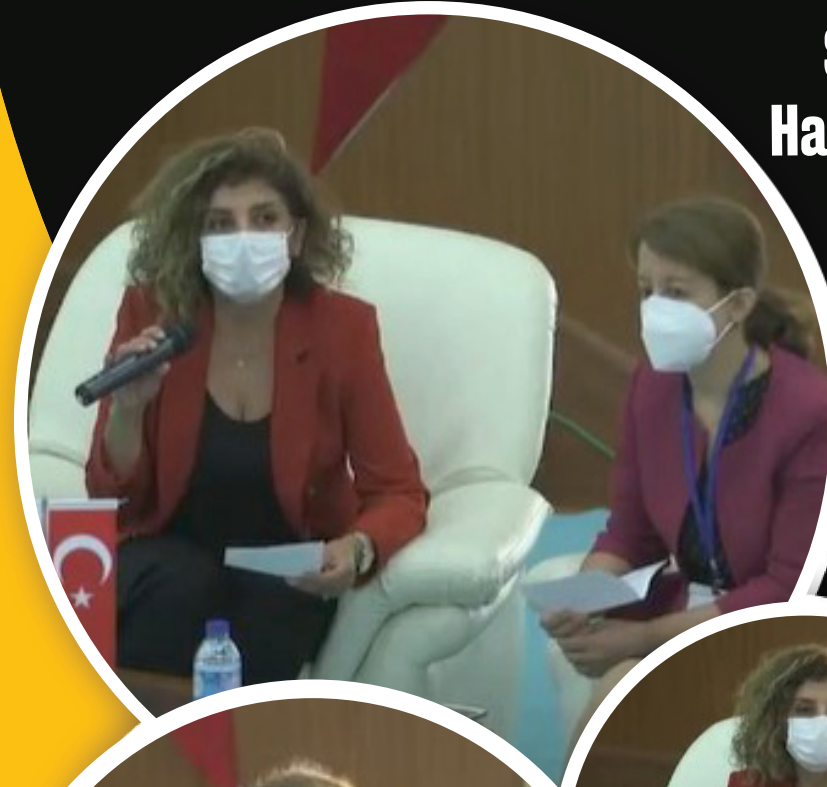
Aşilarla ilgili merak edilen pek çok soruya güncel bilimsel bilgiler ışığında yanıt veren bir belge Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Klinik) 'in web sitesinde bulunabilir: <https://www.klinik.org.tr/koronavirus/covid-19-asisi-olmak-pandeminin-kontrol-altina-alinmasinda-nicin-onemlidir/>

Kaynaklar:

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (erişim tarihi 25 Eylül 2021)
2. Liu Y, Arase N, Kishikawa J et al. The SARS-CoV-2 Delta variant is poised to acquire complete resistance to wild-type spike vaccines BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.08.22.457114>
3. Bar-on YM, Goldberg Y, Mandel M et al. BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel. BioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262679>
4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations>
5. Li M, Yang J, Wang L et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. MedRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261544>
6. Hause AM, Gee J, Baggs J et al. COVID-19 vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years- United States, December 14, 2020-July 16 2021. MMWR 2021; 70 (31):1053-8
7. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-positive-topline-results>
8. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting N Engl J Med 2021 385(12):1078-1090 DOI: 10.1056/NEJMoa2110475

9. ULUSAL SEPSİS SEMPOZYUMU 13 Eylül 2021

**SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi,
Halil Akçicek Toplantı Salonu,
Ankara**



Prof. Dr. Müge Aydoğdu

Uzm. Hemşire Birgül Armutçu

SEPSİS KAYNAKLI AKUT BÖBREK HASARI GÜNCEL KAVRAMLAR, EPİDEMİYOLOJİ, PATO FİZYOLOJİ, KORUNMA VE TEDAVİ



Dr. Öğr. Üyesi Şahin Temel
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Sepsis ile ilişkili akut böbrek hasarı (S-AKI), hastanede yatan ve kritik hastalarda kronik komorbidite geliştirme riskini artıran ve son derece yüksek mortalite ile ilişkili yaygın bir komplikasyondur. Sepsis, AKI gelişimine en sık katkıda bulunan faktör olmasına rağmen, herhangi bir kaynaktan AKI, daha yüksek sepsis gelişme riski ile ilişkilidir. Sepsis, S-AKI'yi diğer AKI fenotiplerinden farklı bir sendrom yapan karmaşık ve benzersiz bir patofizyolojiye sahiptir. Sepsiste hasarın tam başlangıcını belirlemek neredeyse imkansızdır, bu da böbrek hasarının önlenmesi için zamanında müdahalede zorluklara yol açar.

S-AKI'nin patofizyolojisi

Sepsis, kritik hastalarda AKI'nin en yaygın nedenidir. Buna rağmen, S-AKI'nin patofizyolojik mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır. Bu nedenle, tedavi reaktif ve spesifik değildir ve mevcut koruyucu tedaviler mevcut değildir. AKI'nin patogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, bu alanda birleşen çeşitli teknik, teknolojik ve etik kısıtlamalar nedeniyle yavaşlamış ve engellenmiştir. Bu nedenle, mevcut S-AKI anlayışının çoğu, sepsis hayvan modellerinden, in vitro hücresel çalışmalardan ve septik insanlarda ölüm sonrası gözlemlerden tahmin edilmiştir. Bu gözlemler dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır çünkü hayvan modellerinde sepsise verilen yanıt insanlarınkinden çok farklı olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri, AKI'li hastalarda böbrek biyopsileri olarak AKI anlayışımızı genişletmeyi amaçlayan Böbrek Hassas Tıp Projesi gibi bu bilgi eksikliğini gidermek için girişimlere başlamıştır. Hakim patofizyolojik paradigma, S-AKI'yi azalmış global renal kan akışına ve ikincil tübüler epitel hücre ölümüne veya akut tübüler nekroza bağlar.

Bu inancın bir nedeni, AKI'nin önde gelen nedenlerinin (örn., sepsis, majör cerrahi, kalp yetmezliği ve hipovolemi) hepsinin hipoperfüzyon ve şok ile ilişkili olması ve iskemik hasarın geniş hücre ölümüne (örn., akut tübüler nekroz) neden olabilmesiydi. Bununla birlikte, iskemi-reperfüzyon hasarının S-AKI'nin tek mekanizması olmadığı, daha çok birden fazla mekanizmanın oyunda olması gerektiği giderek daha açık hale geliyor. Örneğin, böbrek hipoperfüzyonu ve klinik hemodinamik instabilite belirtileri yokluğunda ve normal veya artmış global renal kan akımı varlığında S-AKI gelişebilir. Ek olarak, postmortem insan gözlemlerindeki ve hasat edilen hayvan organlarındaki histopatolojik bulgular beklendiği kadar şiddetli değildir ve fonksiyonel değişikliklerle korele değildir. Bu örneklerde minimal tübül-epitelyal hücre ölümü (<%5), apikal vakuolizasyon ve minör fokal mezangial genişleme ile heterojen, fokal ve yamalı tübüler yaralanma gözlenir. Bu verilerden kaynaklanan ihtilaf, S-AKI'nin patogenezinde birden fazla mekanizmanın rol alması gerektiğini ve yapısal ve fonksiyonel değişiklikler arasındaki ayrışmanın, hücrelerin organ fonksiyonu pahasına hayatta kalmaya öncelik verdiği adaptif mekanizmaların sonucu olabileceğini göstermektedir. Organdan bağımsız olarak, sepsis organ hasarı sırasında 3 mekanizma tutarlıdır: inflamasyon, mikrodolaşım bozukluğu ve metabolik yeniden programlama.

TEC'lerin sepsis sırasında maruz kaldıkları metabolik yeniden programlamayı açıklamak için birçok teori önerilmiştir. Bunların çoğu, enerji harcaması optimizasyonu, substrat kullanımının yeniden programlanması ve proapoptotik tetikleyicilerin karşı etkisi ile karakterize edilen mitokondriyal aracılı bir sürece işaret eder. Enfamasyon, hayati olmayan fonksiyonlarda (örneğin, protein sentezi veya iyon nakli) enerji kullanımında bir azalma anlamına gelen enerji tüketiminin optimizasyonu ve hayati hücre

fonksiyonlarını (örneğin, zar Na⁺/K⁺ adenosin trifosfataz pompası fonksiyonu) sürdürmede enerji kullanımının sürdürülmesi ile ilişkilidir. hücre ölümünü önlerken. Enfamasyon sırasında, iyon taşıyıcılarının tübüler ekspresyonu aşağı regüle edilir ve tübüler çözünen taşınımı azalır (Şekil 3), bu, hücre ölümünün yokluğunda metabolik yeniden programlama yoluyla enerji harcamasının yeniden önceliklendirilmesinin hayatta kalma için adaptif bir mekanizma olduğunu gösterir. Metabolik yeniden programlamanın nasıl gerçekleştiği belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, kanıtlar, kilit bir bileşenin, hücrenin glikoz ve yağ asitleri gibi enerji içeren substratları nasıl işlediğine bağlı olduğunu göstermektedir. İnsan sepsisinde bu sürecin uygunluğunu desteklemek için, hücre döngüsü durmasının 2 belirteci - metalloproteinaz-2'nin doku inhibitörü (TIMP-2) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7) - en iyi olarak bulunmuştur. S-AKI gelişiminin öngörücüleri. Son birkaç yılda S-AKI'nin anlaşılmasında bazı ilerlemeler kaydedilmesine ve birkaç olası terapötik strateji önerilmesine rağmen, sepsisin organ hasarına, özellikle AKI'ya neden olduğu mekanizmaları netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

S-AKI'de biyobelirteçlerin rolü

AKI'nin sepsis ortamında erken tanınması, optimal tedaviyi sağlamak ve daha fazla böbrek hasarından kaçınmak için hayati önem taşır. AKI'de çalışılan bazı biyobelirteçleri şunlardır:

Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin (NGAL)
Üriner böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1)
İdrar karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein
İdrar TIMP-2 ve IGFBP7

S-AKI'nin Önlenmesi

S-AKI gelişen hastaların çoğunda başvuru anında zaten olacağından S-AKI'nin önlenmesi genellikle imkansızdır. Genel olarak, erken uygun antibiyotik uygulaması ve kaynak kontrolü, daha fazla böbrek hasarını önleyebilen sepsis tedavisinin bel kemiği olmaya devam etmektedir.

Sıvı resüsitasyonu ve S-AKI

Sıvı resüsitasyonu ve ardından vazopresör ilaçlar şok tedavisinde köşe taşlarıdır.

Resusitasyon sıvısı türü

ABH riski taşıyan hastalarda izotonik kristalloid kullanılması tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte, hayvan ve insan çalışmalarında sepsiste klorürden zengin solüsyonlarla (örn. %0.9 salin) kötüleşen böbrek fonksiyonu gözlemlenmiştir. Septik şoku olanlar da dahil olmak üzere YBÜ hastalarını içeren gözlemsel çalışmalar, daha fazla fizyolojik klorür konsantrasyonlu kristalloid solüsyonlar (örn. Ringer solüsyonu) kullanıldığında AKI insidansında bir azalma ve daha düşük mortalite göstermiştir. Bu nedenle, özellikle sepsisli hastalarda salin yerine dengeli solüsyonların kullanılması gerektiğine dair

önemli kanıtlar bulunmaktadır.

S-AKI'de RRT başlatma zamanlaması

Gözlemsel çalışmalarda şiddetli ABH olan hastalarda RRT'nin erken başlatılması için bir sağkalım avantajı görülsede, RKÇ'ler daha az tutarlı olmuştur. Hastaların %80'inde sepsis olan Böbrek Hasarında Yapay Böbrek Başlatma (AKKI) denemesi, RRT'nin erken başlatılmasının yararını gösteremedi. Septik şoklu hastaların post hoc analizi (%56) benzer sonuçlar bulmuştur. Erken RRT başlatılması için 90 günde bir sağkalım yararı, Akut Böbrek Hasarlı Kritik Hasta Hastalarda (ELAIN) Renal Replasman Tedavisinin Erken Başlatılmasına Karşı Geç Başlatılması (ELAIN) çalışmasında gösterildi, ancak hastaların sadece %21'inde sepsis vardı. Erken başlama, 1 yıllık takipte majör advers böbrek olaylarının, mortalitenin önemli ölçüde azalması ve böbrek iyileşmesinin artmasıyla sonuçlandı. En son Diyalizin Erken Başlatılmasına Karşı Yoğun Bakımda Gecikmeli (IDEAL-YBÜ) denemesi, özellikle septik şok ve şiddetli ABH olan hastalara odaklandı, ancak erken ve gecikmiş RRT başlanması alan hastalar arasında 90 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark göstermedi. Bununla ilgili olarak, hastaların %9'u erken ve geç başlama arasında öldü. Bu çelişkili sonuçlar, heterojen ortamlarda farklı çalışma tasarımları ile açıklanabilir. Devam eden bir klinik araştırma (Standard Versus Accelerated Initiation of Dialysis in Acute Kidney Injury [STARRT-AKI], NCT01557361) daha kesin bir cevap sağlayabilir.

S-AKI için deneysel tedaviler

Kan pürifikasyonu

Yüksek hacimli hemofiltrasyon (HVHF)

Polimiksin B Hemoperfüzyonu (PMX-HP)

Farmakolojik tedavi: İnsan rekombinant, alkalın fosfataz (AP), Anjiyotensin II (ATII)

Sonuç

S-AKI, konakçının enfeksiyona karşı düzensiz yanıtının sonucudur. Klinisyenlerin hem kısa hem de uzun vadede hasta bakımını iyileştirmek için bu karmaşık sendromun klinik seyrini net bir şekilde anlamaları gerekir. Biyobelirteçlerin değeri belirlenmiştir ve erken tespiti iyileştirmek, potansiyel olarak yönetime rehberlik etmek ve iyileşmeyi izlemek için klinik yargı, fonksiyonel testler ve mevcut kriterleri tamamlayıcı olabilir. Patofizyolojik mekanizmaları anlamadaki ilerlemeler, potansiyel yeni tedaviler hakkında fikir vermiştir; bununla birlikte, S-AKI'nin önlenmesi ve tedavisi için etkili, spesifik müdahaleler hala eksiktir.

SEPTİK ŞOK İÇİN SIVI VE VAZOPRESSÖR TEDAVİ, SEPSİSTE İDEAL KAN BASINCI? YENİ NE VAR?



Dr. Öğr. Üyesi Kamil Gönderen
Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı göstermiş olduğu düzensiz immünolojik yanıtla ilgili ortaya çıkan hayatı tehdit edici durum olarak 2016 yılında SEPSİS 3.0 tanımlaması yapılmıştır. Sepsise bağlı hipotansiyonun tedavisi için verilen sıvı tedavisine yanıt alınamaması durumunda doku perfüzyonunun bozulduğu, çoklu organ disfonksiyonunun ve dolaşım yetmezliğinin ortaya çıktığı vazopressör başlanma ihtiyacı olan sepsisin daha ağır şekli olan septik şok oluşmaktadır. SEPSİS 3.0 tanımında septik şok tanısını koyabilmek için doku hipoperfüzyonunun göstergesi olan kan laktat düzeyinin yüksekliği de gereklidir. Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bir vazodilatör şok şekli olan septik şokta hasta sonuçlarını iyileştirmek için erken ve etkili tedavi gereklidir. Sepsisin erken tanınması ve uygun antibiyotik, sıvı ve vazopressör tedavi, organ sistem hasarı ve mortaliteyi azaltıcı temel uygulamadır. Septik şokun mevcut yönetimi, yeterli perfüzyonu sağlamak için hemodinamik destek için intravenöz sıvılar, katekolaminler ve vazopressin kullanımını içerir. Bu müdahalelere rağmen, hastane ölüm oranları hala %40'ın üzerindedir. Mevcut destek tedavisine rağmen sürekli olarak kötü klinik sonuçlarla ilişkili refrakter şok vakalarıyla karşı karşıya kalınabilmektedir.

Sepsis kaynaklı hipotansiyonda başlangıçtaki sıvı bolusunu takiben ortalama arter basıncı (OAB) ve doku perfüzyonunu sürdürmek için sıvı ve vazopressör tedavi dengesi konusunda tartışmalar mevcuttur. Ortalama kan basıncı hedefi yeterli organ perfüzyonunu ve oksijen iletimini (DO2) sağlamalıdır. Perfüzyon basıncı; beyin, böbrek gibi hayati organlar için OAB ile sol ventrikül preloudu için diyastolik kan basıncı ile belirlenebilir. Optimal OAB'ı belirlenirken komorbid hastalıklar, aktif kan kaybı, intraabdominal HT göz önünde bulundurulmalıdır. Septik şokta, OAB başlangıçta 65 mmHg hedeflenmeli ve süreç içinde dinamik olarak tekrar tekrar değerlendirilmelidir. OAB'ı belirlemek için organ perfüzyonu veya oksijenasyon belirteçleri kullanılmalıdır.

Yetersiz perfüzyon, artan kapiler dolum süresi veya mottling gibi basit belirteçlerle tespit edilebilir. Kapiller dolum süresi (CRT), resüsitasyon sırasında 30 dakikalık aralıklarla doku hipoperfüzyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilir. CRT, eli kalpten daha yüksek bir seviyede tutarak ve beyazlaşana (beyazlar) kadar tırnak yataklarına baskı uygulayarak ölçülür. Daha sonra basınç serbest bırakılır ve normal cilt rengine dönüş süresi kaydedilir. Normal CRT 2 s veya daha kısadır ve 3 s'den uzun bir CRT anormal olarak tanımlanabilir. Laktat seviyeleri başlangıçta her 2 saatte bir ölçülebilir ve daha sonra laktat seviyelerinin düşüş eğilimi oranına göre ayarlanabilir. Laktat seviyeleri düşüş trendi, 2 saat içinde laktat seviyelerinde $\geq 10\%$ 'luk bir düşüş olarak tanımlanabilir. ANDROMEDA-SHOCK çalışmasında kapiller yeniden dolum ve kan laktat düzeyi ölçümüne göre hastalara sıvı resüsitasyonu uygulanmış ve iki hasta grubu arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır. Unutulmamalıdır ki organ perfüzyon basıncı ve kan akımı korunduğunda bile, mikrovasküler değişiklikler doku perfüzyonunu engelleyebilmektedir. Cilt perfüzyonunu objektif olarak değerlendirmek için daha iyi araçlar geliştirilmelidir.

Organ perfüzyonu, kritik bir kan basıncı değeri altındayken OAB'na bağlıdır. Organ perfüzyonunu sağlayan plato OAB değeri 65 mmHg olarak belirlenmiştir. 65 mmHg'nin üzerinde bir OAB hedeflemenin genellikle kan basıncı ve organ perfüzyonu ilişkisinin platosuna (otoregülasyon) ulaşmayı garanti edeceği varsayılır, bu sebeple organ perfüzyonunda daha fazla artışa neden olmayacağından OAB'nı daha fazla artırmaya gerek kalmayacağı bildirilmiştir. Önceden hipertansiyon öyküsü olması durumunda, organ perfüzyonu ile OAB arasındaki ilişkide sağa doğru bir kayma vardır, bu nedenle platoya ulaşmak için 65 mmHg'den daha yüksek bir OAB değeri gerekli olacaktır. Maheshwari et al. yaptığı bir çalışmada OAB ile hastane mortalitesi, akut böbrek hasarı (AKI) ve miyokard hasarı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Farklı OAB eşiklerinin altındaki 8782 hasta çalışmaya alınmış ve 85 mmHg'den daha düşük kan basıncı eşiklerinde AKI, miyokard hasarı ve mortalite



oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir. 65 mmHg OAB düzeyinde geçirilen süre arttıkça mortalite ve morbidite gelişme riskinin de arttığı bildirilmiştir. Günümüzde klavuzlar halen İlk resüsitasyon sırasında OAB ≥ 65 mmHg önermesine rağmen (derece 1 B: güçlü öneri, orta düzeyde kanıt), bugüne kadar belirlenmiş kesin kanıta dayalı bir hedef yoktur. Optimal OAB'nın bireyselleştirilmesi, ateroskleroz veya önceden HT olan hastalarda daha yüksek, daha genç hastalarda daha düşük bir hedefin kabul edilebileceğini bildirmektedir.

Sepsis kaynaklı hipotansiyonun başlangıç sıvı tedavisinde kapiller kaçak ve venodilatasyon nedeniyle kaybedilen intravasküler dolum basıncını yeniden oluşturmak için kristalloid sıvı uygulanmalıdır. Klinik çalışmalar ve meta-analizler, hidroksietilstarch (HES)'lerle sıvı resüsitasyonunun artmış mortalite riski ve renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sepsis klavuzları HES'lerin kullanılmamasını önermektedir. Jelatin bazlı sıvıların kullanımı böbrek yetmezliğine ve hayatı tehdit eden anafilaksiye neden olabilir. Ayrıca jelatin bazlı sıvıların güvenliğini ve etkinliğini kristalloidlerle karşılaştıran iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar da yoktur. Bu yüzden sepsis veya septik şoklu hastalarda resüsitasyon için jelatin bazlı sıvılar yerine kristalloidlerin kullanılması önerilmektedir. İnsan albümini, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler, glikokaliksin stabilizasyonu, pozitif inotropik etki, damar duvarı bütünlüğü üzerinde pozitif etkiler dahil olmak üzere potansiyel faydalı etkilere sahiptir. Septik şokta tercih edilen resüsitasyon sıvısı olarak albüminin etkisi, bireysel çalışmalarda ve meta-analizlerde karışık sonuçlarla tartışmalı olmasına rağmen, septik şokta resüsitasyon için insan albümininin uygulanması bazı çalışmalarda sağkalımı iyileştirmiştir. OAB'nı stabilize etmek için büyük miktarlarda kristalloidlere ihtiyaç duyan septik şok hastalarında, albümin uygulamasının düşünülmesi önerilir. Sıvı uygulama kararı, sıvı uygulanmasından sonra yetersiz perfüzyonun düzeleceği hastaları tahmin etmeye dayanmaktadır. Hipovoleminin

düzeltilmesi gerekli olmakla birlikte, septik şoklu hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi organ disfonksiyonu ve ölüm ile ilişkilidir. Septik şoklu hastalarda restriktif sıvı uygulaması ile akut böbrek hasarı daha düşük oranda gözlenmektedir. Bu yüzden sıvı vermek için kullanılan kriterlerden bağımsız olarak, sıvı verilmesi durumunda kardiyak outputun artacağına ilişkin yatak başı kanıtlara ihtiyaç vardır. Sepsis klavuzları yatak başı sıvı yanıtını değerlendirme için statik ölçümlerden ziyade sıvı challenge test, mini sıvı challenge test, nabız basıncı değişikliği inferior vena cava çap değişikliği, ekspiryum sonu oklüzyon testi ve pasif bacak kaldırma testi gibi dinamik testlerin kullanımını önermektedir.

Septik şokta hipotansiyon azalmış vasküler tonusa bağlı olduğu için norepinefrin erken dönemde başlanmalıdır. Azalmış vasküler tonus göstergesi olarak düşük Diyastolik Kan Basıncı, norepinefrine ihtiyacı olan septik hastaları belirlemek için kullanılabilir. Dirençli hipotansiyon veya yüksek doz norepinefrin kullanıldığı durumlarda norepinefrine ikinci ajan olarak epinefrin veya vazopressin eklenebilir. Norepinefrinin (NE) erken başlatılması için diyastolik kan basıncının hedeflenmesi ve daha düşük NE dozları ile istenen OAB hedefine ulaşılması ile agresif sıvı resüsitasyonundan korunmuş olunacaktır. Yapılan randomize kontrollü CENSER çalışmasında, NE'nin erken uygulanmasının (sıvı tedavisinin başlangıcında NE eklenmesi) artmış şok kontrolü ve daha düşük kardiyojenik pulmoner ödem insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sepsis ve septik şok tanısının erken konulması ve tedavisinin erken başlanması gerekli olduğu klinik bir durumdur. 13 Eylül dünya sepsis farkındalık günü tüm hekimler ve vatandaşlar tarafından farkındalığın daha da artırılması gerekliliği nedeniyle düzenlenmektedir. Türk Yoğun Bakım Uzmanları derneğinin her yıl düzenlediği ve bu yıl da dokuzuncusunu düzenlediği sepsis sempozyumunda bana da konuşma fırsatı verildiği için dernek yönetimine teşekkür ederim.

SEPSİSTE BESLENME, İMMÜNÖNÜTRİSYON VE METABOLİK DESTEK



Doç. Dr. Necla Dereli
Keçiören Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi

Sağlıklı bir bireyde senkronize şekilde gerçekleşen anabolik ve katabolik süreç (metabolizma) hem homeostazı korur hem de mikro çevreye uymayı sağlar. Metabolizmanın sürdürülebilmesi gerekli olan enerji (ATP) besinlerden (karbonhidrat, lipit ve proteinler) temin edilir. Gıda alımıyla besin ihtiyacı karşılandığı sürece endojen protein ve lipit depoları korunur. Sepsiste metabolik homeostazdaki bu hassas denge bozulur, katabolik süreç ön plana geçer. Sepsiste metabolizmada hem sistemik düzeyde hem de hücrese düzeyde değişiklikler meydana gelmektedir. Oldukça kompleks olan bu metabolik değişiklikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir¹.

Sepsiste meydana gelen fizyolojik değişiklikler	Metabolik etkiler
Glukoneogenez ↑, glikojenoliz ↑	Hiperglisemi
Protein katabolizması ↑	Dolaşımdaki aminoasitlerin değişimi
Lipoliz ↑	Trigliseritler ↑, lipoproteinler ↓
Mikronütrientler ↓	Oksidatif stres ↑
Nöroendokrin aktivasyon ↑	Katekolaminler ↑, kontrinsülin hormonlar ↑
Kortizol ↑	Hiperglisemi
Katekolamin salınımı ↑	Glukoneogenez ↑, glikojenoliz ↑
Sitokin salınımı ↑	Hiperglisemi, insülin rezistansı
Oksijen dağıtımında bozulma	ROS ↑

* Kaynak 1'den esinlenerek çizilmiştir

Joshua A. Englert *Metabolism, metabolomics, and nutritional support of patients with sepsis Clin Chest Med. 2016 June*

Sepsiste meydana gelen metabolik değişiklikler endokrin sistem ve otonom sinir sistemi tarafından yönetilmektedir.

1-Endokrin sistemdeki değişiklikler: Sepsiste ve pek çok kritik hastalık sırasında hipotalamo hipofizier aks aktive olur ve kortikosteroid salınımı artırılır². Kortikosteroid salınımının artırılması vasküler tonüsün ve vital organ perfüzyonunun korunmasını sağlar³. Sepsis sırasında salınan inflamatuvar sitokinler⁴ ve kullanılan bazı ilaçlar³ adrenal kortikosteroid üretimi şeklindeki bu normal stres yanıtını bozar. Rölatif adrenal yetmezlik meydana gelir. Hipotalamo hipofizier akstaki değişikliklere ilaveten tiroid gibi çeşitli endokrin organ fonksiyonlarının da bozulması metabolik değişikliklere katkıda bulunur⁵.

2-Otonom sinir sistemindeki değişiklikler: Septik hastalarda adrenerjik sinir sisteminin aktivasyonu endojen katekolaminlerin salınmasına neden olur.

Epinefrin, norepinefrin ve dopamin düzeylerindeki artış makronütrientlerin katabolizmasını artırır⁶. Katekolamin salınımının ana etkisi karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezin artırılması suretiyle glukoz üretiminin artırılmasıdır⁷. Adrenerjik sinir sisteminin aktivasyonu insülin direncini artırır.

3-Sitokin salınımının metabolik etkileri: Sepsis sırasında salınan sitokinler nöroendokrin fonksiyonların yanı sıra metabolizmayı da etkilemektedir. Bu sitokinlerden birisi olan TNF α lipoliz ve insülin direncine katkıda bulunur. Sepsiste hem adrenal sistemin hem de otonom sinir sisteminin eş zamanlı aktivasyonu ve katabolik sürecin ön planda olması nutrisyon ihtiyacını artırır. Nutrisyon ihtiyacının artmasına rağmen anoreksi, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ve ensefalopati gibi nedenlerle beslenemeyen hastalarda meydana gelen enerji defisiti

prognozu kötüleştirir⁸. Artan glukoneogenez ve glikojenolizle bu defisitın karşılanamaması protein yıkımına ve lipolize neden olur.

Sepsiste hücrese düzeyde meydana gelen değişiklikler

- 1- Oksijen kullanımında bozulma (sitopatik hipoksi)⁹
- 2- Enerji işlev bozukluğu (şiş mitokondriler)¹⁰
- 3- Oksidatif fosforilasyonda bozulma
- 4- Anaerobik ATP üretiminde artış→ ROS'da artış¹¹
- 5- Glutasyon seviyesinde azalma¹²

Sepsiste makronütrient metabolizması

Sepsiste en sık görülen metabolik değişiklik hiperglisemidir¹³. Katekolamin salınımıyla glukoneogenez ve glikojenolizin artması, katekolamin ve sitokinlerin neden olduğu insülin direnci hiperglisemiye neden olur. Hiperglisemi doğal immün sistem fonksiyonlarını bozar¹⁴. Multiorgan yetmezliğinin (MOF) gelişmesiyle olay hiperglisemiden hipoglisemiye döner. Protein katabolizmasındaki artış negatif azot dengesine neden olur¹⁵. Enerji ihtiyacının karşılanması için meydana gelen proteoliz daha çok iskelet kaslarında gerçekleşir. Dolaşımdaki aminoasit konsantrasyonları değişir¹⁶. Bu aminoasitlerin bir kısmı karaciğerde akut faz reaktanlarının yapımında kullanılır¹⁵. İskelet kas kaybı kondisyonda azalmaya ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Lipolizle lipitlerin yıkılmasıyla lipoproteinlerde azalma ve trigliseritlerde artış meydana gelir¹⁷.

Sepsiste mikronütrient metabolizması

Sepsiste mikronütrient metabolizmasında da önemli değişiklikler meydana gelir. Mikronütrientler metabolizma ve homeostazda önemli rol oynarlar, eksiklikleri multiorgan yetmezliği (MOF) ve ölüm ile ilişkilidir¹⁸. Vitamin D, askorbik asit, tiamin, selenyum ve çinko gibi mikronütrientler sepsisli hastalarda çok incelenmiştir. Ancak hangi hastaya, hangi dozda, hangi mikronütrientin kullanılması gerektiği halen netlik kazanmamıştır.

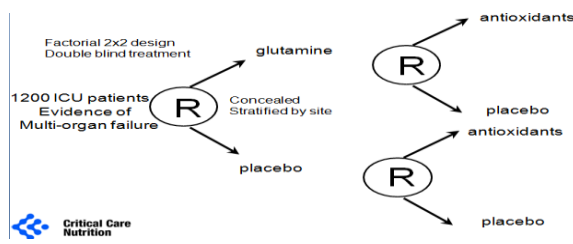
İmmünoşüpresif hastalık olarak sepsis

Sepsiste istilacı mikroorganizmalar konakçı immün cevabı arasında ölümüne bir yarış meydana gelmektedir. Konakçı zararlı ajanı yok etmeye çalışırken patojenler de konakçı immün sistemini etkisiz hale getirmeye çalışmaktadır. Sepsisin başlangıcından hemen sonra hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar süreç başlamış olsa da genel kural olarak ilk başta hiperinflamatuvar sürecin baskınlığı söz konusudur. Doğal immün sistem hücreleri (monosit, nötrofil) proinflamatuvar sitokinleri salar. Septik hastaların hızlı ölümleri bu hiperinflamatuvar yanıt (sitokin fırtınası) bağlıdır. Ölçeği bakteri yükü, patojenin virülansı, konağın yaşı, komorbiditeleri ve genetik faktörler belirler. Bu dönemde inflamatuvar sitokinleri bloke eden ilaçlar kullanılabilir. Sepsis devam ederse immünoşüpresif faza geçilir. Hem doğal hem adaptif immün sistem yetmezliği meydana gelir. Yeni tedaviler ve protokoller bu faza geçişi kolaylaştırır. Bu dönemde ölüm hem primer enfeksiyonun temizlenememesinden hem de sekonder enfeksiyon gelişiminden kaynaklanabilir. Bu dönemde antibiyoterapi yanı sıra konakçı bağışıklığını destekleyen bir takım

immünomodülatör tedaviler kullanılabilir¹⁹. İmmünoütrient olarak sepsiste glutamin, arginin, omega 3 yağ asitleri (n-3 Y.A) , nükleotidler, antioksidanlar (Vit C, Vit E, Se, Zn, Cu, NAC), probiyotik, prebiyotik, simbiyotikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında glutamin, arginin ve n-3 Y.A en çok kullanılan farmakonütrientlerdir. n-3 Y.A'nın doku hasarını azaltan ve inflamasyonu iyileştiren koruyucu özellikleri mevcuttur. Fiziksel hasar ve travmadan sonra hızla arginin eksikliği meydana gelir. Arginin fiziksel hasarda sonra oluşan T lenfosit disfonksiyonunu önler. 30 çalışma 3000 den fazla hastaya ait sonuçlar major cerrahiden sonra arginin takviyesinin enfeksiyon oranlarını ve hastanede kalma süresini azalttığını göstermiştir. Septik hastalarda arginin eksikliği meydana gelmez. Sepsis ve septik şokta arginin takviyesine dair kesin kanıtlar mevcut değildir²⁰.

Glutamin Vücutta azot transportunu sağlayan bir aminoasit olup lenfosit, enterosit gibi hızlı bölünen hücrelerin enerji kaynağıdır. Gastrointestinal sistem fonksiyonunun ve immünotesinin korunmasını sağlar. Hem intestinal hem de ekstraintestinal IgA seviyelerinin korunmasını sağlar. Barsak fonksiyonlarını koruyucu etkisi antioksidan, sitoprotektif özelliklerine dayanmaktadır. Hücre proliferasyonu için hücredeki sinyal yollarını düzenler. Purin ve primidin prekürsörü olarak ve ornitin dekarboksilaz üzerinden nükleoid (DNA) sentezini artırır. Isı-şok proteinlerini artırarak SIRS yanıtını azaltır ve hücrelerin canlı kalmalarını sağlar. Sepsis ve travmada glutamin tüketiminin artması plazma glutamin konsantrasyonlarını düşürür ve normalde esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamin esansiyel aminoasit haline gelir. Şekil 1'de intestinal hücreleri koruyucu etkisi, şekil 2'de hücre içindeki sinyal yolları üzerindeki etkisi ve şekil 3'te intraselüler antioksidan etkisi görülmektedir.

Glutaminin immün sistem üzerindeki bu olumlu etkileri anlaşıldıktan sonra ard arda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (bir kısmı firma destekli) ve glutaminin en fazla ciddi eksikliği olan sepsisli ve organ yetmezliği olan hastalarda faydalı olduğu anlaşılmıştır. Yoğun bakımda glutamin eksikliğinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir 22 Bir tane 4. seviye ve on bir tane 13 seviye çalışmadan (900 hasta) elde edilen veriler parenteral nütrisyonla glutamin takviye sinin mortaliteyi anlamlı azalttığını göstermiştir. Hastanede kalma süreleri ve enfeksiyon oran larında da anlamlı azalma tespit edilmiştir²⁰. Bu verilere dayanarak 2009 ESPEN kılavuzunda parenteral nütrisyon ile beslenen hastalarda mortalitenin azaltılması için glutamin takviyesi yapılması önerildi (Grade A). Enteral glutamin kullanılması ile ilgili çalışmalarda ise sonuçlar farklılık göstermektedir. 2008 yılında Richard Beale ve arkadaşlarının yaptığı enteral nütrisyonla beslenen septik hastalarda enteral glutamin, Vit C, E, β-karoten, Se, Zn ve bütirat takviyesinin etkisini inceleyen çalışmada organ fonksiyonlarında (SOFA skorunda) daha hızlı düzelleme tespit edilmiştir. Ancak bu çalışma küçük ölçekli (55 hasta) ve firma destekli idi²³. Bunun ardından enteral ve parenteral glutaminle birlikte enteral ve parenteral antioksidanların birlikte kullanıldığı büyük ölçekli, çok merkezli REDOX çalışması yayınlandı.



	Parenterally	Enterally
Glutamine/day	0.35 gms/kg	30 gms
Antioxidants per day	500 mcg Selenium	Vit C 1500 mg Vit E 500 mg B carotene 10 mg Zinc 20 mg Se 300 ug

Bu çalışmada 18 yaşından büyük 2 veya daha fazla organ yetmezliği olan (MV gereksinimi P/F≤300, hipoperüzyon (2 saaten uzun süren vasopresör gereken hipotansiyon, renal disfonksiyona serum cre<171 mmol/l veya idrar output <500 ml/gün, platelet<50.000) olan 1200 septik hastada glutaminle beraber antioksidan (selenyum, çinko, Vit C, Vit E, beta 28 günlük mortalite glutamin kullanılan grupta %32.4 iken glutamin kullanılmayan grupta %27.2 (adjusted OR, 1.28; 95% confidence interval [CI], 1.00 to 1.64; P = 0.05), hastane mortalitesi glutamin verilen grupta %37.2 verilmeyenlerde %31 ve 6 aylık mortalite glutamin verilen grupta %43.7 verilmeyenlerde %37.2 olarak şaptanmıştır. Daha sonra çalışmacılar glutamin (GLN) grubunda kontrol grubuna göre 2'den fazla organ yetmezliği olan hastaların daha fazla olduğunu farkettiler ve bunun üzerine post hoc analiz yaptılar. 28 günlük mortalite plasebo, glutamin (GLN), antioksidan (AOX) ve kombine gruplarında sırasıyla %25, %32, %29 ve %33 iken önceden belirlenen temel değişkenlerde düzeltme yapıldıktan sonra 28 günlük mortalitede plasebo grubuna göre odds ratio oranı GLN, AOX ve kombine gruplarında sırasıyla 1.5, 1.2 ve 1.4 olarak saptandı. Post hoc analiz çalışmanın negatif sonuçlarını değiştirmedeği gibi GLN ve AOX'ların en fazla böbrek yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi arttırdığını ortaya koymuştur²⁵. Bunun hemen ardından METAPLUS çalışmasının sonuçları yayınlandı. Bu çalışmada mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek proteinli enteral nütrisyonu immünomodülatör takviyesinin (GLN+AOX+n-3 Y.A) mortaliteyi, enfeksiyöz komplikasyonları ve organ yetmezliğini etkileyip etkilemediği incelendi. İmmünomodülatör kullanılan grupta SOFA skorunda, enfeksiyöz komplikasyonlarda, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinde fark yoktu. Ancak 6 aylık mortalitede artış tespit edildi. Bu çalışmanın da post hoc analizi yapılmış ve 6 aylık mortalite artışının sadece medikal subgrupta olduğu anlaşılmıştır²⁶. Bu iki çalışma glutamin kullanımının septik hastalarda faydalı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmaların neticesinde 2016 yılında yayınlanan Surviving Sepsis Campaign kılavuzunda sepsis ve septik şokta glutamin kullanılmaması şiddetle önerilmektedir. 2018 yılında yayınlanan ESPEN kılavuzunda yoğun bakım ünitesinde yanık ve travması olan hastalar dışındaki hasta ek enteral GLN uygulanmaması ve özellikle karaciğer/böbrek yetmezliği olan ve stabil olmayan YBÜ hastalarında parenteral GLN kullanılmaması önerilmektedir. Yoğun bakımda hangi hastalarda glutamin kullanılabileceğine iki metaanaliz ard arda yayınlamıştır. Kritik hastalarda parenteral glutamin kullanılması inceleyen 2014 yılında Critical Care'de yayınlanan metaanalizde 197-2013 yılları arasında yapılan 26 randomize kontrollü çalışma ve 2484 hasta verileri gözden geçirilmiştir. Sadece parenteral nütrisyon ile beslenen karma hasta grubunda (travma, yanık, pankreatit, karma yoğun bakım) parenteral glutamin takviyesinin enfeksiyöz komplikasyonları, hastanede kalma süresini ve

karoten) kullanılmıştır. Glutamin kullanılan hastalarda SOFA skorund, diyaliz ihtiyacında, mekanik ventilasyon süresinde, enfeksiyöz komplikasyonlarda, hastane ve yoğun bakımda kalış süresinde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Ancak 28 günlük mortalitede artış trendi ve hastane mortalitesi ve 6 aylık mortalitede belirgin artış tespit edilmiştir²⁴. mortaliteyi azalttığı anlaşılmıştır²⁷. 2015 yılında Critical Care'de yayınlanan, enteral glutamin takviyesinin etkilerini inceleyen metaanalizde 1980-2014 yılları arasında yapılan 11 randomize kontrollü çalışma ve 1079 hastanın verileri gözden geçirilmiştir. Bu çalışmalardaki hastalar da diğer metaanalizde olduğu gibi karma hastalardan oluşmaktadır. Bu metaanalizde enteral glutamin takviyesinin sadece yanıklı hastalarda mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir²⁸. Bu metaanalizlerin sonuçları dikkate alınmış ve 2018 yılında güncellenen ESPEN kılavuzunda vücut yüzey alanının >%20 yanığı olan hastalarda enteral nütrisyonu başlar başlamaz ek enteral glutamin (0.3-0.5 g/kg/gün) 10-15 gün verilmesi, kritik travmalarda ise ek enteral glutaminin (0.2-0.3 g/kg/gün) ilk 5 gün verilmesi önerilmiştir. Yara iyileşmesinin komplike olması halinde bu sürenin 10 ila 15 güne kadar uzatılabileceği belirtilmiştir. Omega 3 yağ asitleri Omega-3 yağ asitlerinin (EPA ve DHA) doku hasarını azaltan ve inflamasyonu iyileştiren koruyucu etkileri mevcuttur. 2006 yılında yayınlanan iki küçük ölçekli çalışmada ARDS'li hastalarda gaz değişiminde düzelmeye, mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma, organ yetmezliğinde azalma olması gibi umut verici sonuçlar açıklandı^{29,30}. Sonraki yıllarda yayınlanan diğer çalışmalarla birlikte bu çalışmaların sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Çalışmaların bazılarında oksijenasyonda düzelmeye, ventilatörsüz gün sayısında artış, mekanik ventilasyon süresinde, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinde azalma tespit edilirken sadece bir çalışmada mortalitede azalma tespit edilmiştir³⁰. İki çalışmada mortalitede fark tespit edilmemiş^{29,31} ve bir çalışmada 6 aylık mortalitede artış tespit edilmiştir²⁶. Mortalitede artışın tespit edildiği ikinci çalışma T.W.Rice ve arkadaşlarının yaptığı OMEGA 3 çalışması olup bu çalışmada ventilatörsüz gün sayısı da dahil olmak üzere hiçbir klinik parametrede düzelmeye tespit edilmemiş ve 60 günlük mortalitede de artış olduğu için çalışma sonlandırılmıştır³². 2017 yılında Clara Lu ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde enteral veya parenteral n-3 Y.A takviyesi yapılan mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan hastalar incelenmiştir. 17 randomize kontrollü çalışma ve 1239 hastaya ait verinin gözden geçirildiği bu metaanaliz omega 3 yağ asidi takviyesinin mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresini belirgin olarak azalttığını (3.7 gün) ancak mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir³³. Bu çalışmaların çoğunun çok düşük kalitede olması nedeniyle septik hastalarda rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Sepsiste metabolik resüsitasyon sepsis ve septik şokun monitorizasyonu ve tedvisindeki pek çok ilerlemeye rağmen hastaların çoğunda multiorgan disfonksiyonu (MODS) meydana gelmektedir. MODS'un temelinde mitokondriyal

Çalışma	Dizayn	n	Doz	Bulgular	Mortalite
Pierre Singer et al 2006	Single-center, prospective, RCT, unblinded study. ARDS	100	EPA-γLA enriched EN	Significant improvement in oxygenation Compliance was significantly higher in the EPA + GLA group	No difference
Pontes Arruda et al 2006*	Prospective, double-blind, placebo-RCT 3 Center Septic shock+MV	165	EPA-γLA enriched EN	significant improvements in oxygenation status, more VFDs	Reduction in 28 days mortality
Pontes Arruda et al 2011 INTERSEPT Study	RCT, prospective, double blind, multicenter Early sepsis without any organ dysfunction	110	EPA-γLA enriched EN	Less cardiovascular failure, respiratory failure, IMV, LOS, ICU LOS	28 days mortality no difference
Todd W.Rice 2011 OMEGA 3 Trial	RCT, Double blind, Multicenter ALI	272	n-3 fatty acids, γ-linolenic acid, and AOX EN	No difference VFDs, and other clinical outcomes to study day 28.	Adjusted 60-day mortality was 25.1% and 17.6% in the n-3 and control groups
A.V.Zanten 2014 METAPLUS Trial	RCT, double blind, multicenter MV Critically ill	301	GLN, N-3 FFA, AOX	IMHP did not improve infectious complications or other clinical end points	IMHP may be harmful as suggested by increased adjusted mortality at 6 months

disfonksiyon rol oynar. Mitokondriler enerji santralleri olup oksijenin tüketiminin %98'inden sorumludurlar. Krebs siklusu ile enerjinin üretildiği bu organellerin aynı zamanda ısı üretimi, hücre içi kalsiyum homeostazı, biyosentez, nekroz ve apoptoz gibi olaylarda da rolü vardır³⁴. SIRS'da mitokondriler çeşitli şekillerde etkilenebilir. • Sepsisin erken döneminde sıvı kaybı, alım eksikliği, miyokardiyal depresyon, mikro sirkülasyonun bozulması ve vasküler tonüsü azalmasına bağlı olarak perfüzyon bozulur. Meydana gelen doku hipoksisi ve mitokondriyal seviyedeki oksijen yetersizliği oksidatif fosforilasyonu bozar. Oksijen kritik seviyeye düşünce ATP üretimi bozulur. Hücre ölümü tetiklenir. • NO, CO, hidrojen sülfid ve ROS aşırı miktarda üretilmesi direk olarak mitokondrideki solunumu bozar, mitokondriyal proteinler ve lipid membran hasarlanır. • Sepsisteki hormonal değişiklikler mitokondri fonksiyonlarını etkiler. Tiroid hormonu normal mitokondriyal aktiviteyi modüle eder. Erken dönemdeki tiroid hormon aktiviteyi artırarak oksijen tüketimini artırır. Tiroid hormon düzeyinde azalma mitokondri fonksiyonunu bozar³⁵. MODS'un ciddiyeti ve mitokondriyal disfonksiyonun iyileşmesi sepsiste sağ kalım ile ilişkilidir. Mitokondriyi hedefleyen tedaviler MODS'un ciddiyetini ve mortaliteyi azaltabilir. Farmakolojik ve nütrisyonel ajanlar kullanılarak mitokondriyal aktivitenin iyileştirilmesine metabolik resüsitasyon denir. Tiamin, askorbik asit, tokoferol, selenyum çinko, koenzim Q10, L-Karnitin, sitokrom oksidaz ve melatonin gibi mikronütrientler metabolik resüsitasyon için kullanılmaktadır³⁴. Bu terapötik yaklaşımda dikkat çeken şey suda çözünen bir vitamin olan ve hücresel enerji metabolizmasında önemli rol oynayan tiamindir. Tiamin kritik hastalıklarla ilişkili hipermetabolik durumlarda hassas bireylerde tiamin eksikliği meydana gelir. Septik hastaların %50-70'inde eksikliği mevcuttur. Vit C de olduğu gibi ciddi eksikliği şok, kalp yetmezliği ve santral sinir sistemi olayları ile ilişkilidir. Glukoz metabolizmasında, ATP, NADPH üretiminde kofaktör olarak rol oynar. Eksikliğinde ATP üretimi azalır, ROS artar ve nöral hücrelerde ölüm meydana gelir. Antiinflamatuvar etkilidir.

Septik şokta tiamin uygulaması hücresel metabolizmayı ve ATP üretimini düzeltir. Askorbik asit sepsiste abartılı inflamatuvar yanıt Vit C'nin metabolik döngüsünü artırır. Ciddi sepsisli hastalarda Vit C seviyeleri çok düşük olabilir, bazen skorbüttteki seviyelere kadar inebilir³⁶ (normal düzeyi 50-70 µmol/L, <25 µmol/L marjinal hipovitaminöz). Vitamin C ekstraselüler, intraselüler ve mitokondriyal antioksidandır. Direk ROS'u temizlediği gibi tetrahidrobiopterin ve tokoferol gibi diğer antioksidanları da regüle eder. Demir ve bakır içeren enzimlerin kofaktörüdür. T hücrelerini ve makrofaj fonksiyonlarını güçlendirir. Katekolamin sentezinde kofaktör olup vasopresör duyarlılığını artırır. Kollagen yapımını artırarak yara iyileşmesini hızlandırır³⁷. Sepsiste Vit C ve hidrokortizonun örtüşen patofizyolojik etkileri mevcuttur. Nükleer faktör kapa B'yi azaltarak proinflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltır. Endotelial ve epitelial hücreler arasındaki (tight junction) bağlantıları güçlendirirler. Endotel fonksiyonlarını ve mikrosirkülasyonu korurlar. Bu sinerjistik etkileri nedeniyle septik şok tedavisinde askorbik asit, hidrokortizonun birlikte kullanılması gündeme gelmiştir³⁸. Fowler ve ark ciddi sepsisli hastalarda 4x50-200 mg/kg/gün (4 gün) şeklinde Vit C uygulamışlar, inflamasyon ve organ yetmezliği azaldığını gösterirken³⁹, Zabet ve ark. noradrenalin uygulanan septik şoklu hastalara 25 mg/kgx4 (72 saat) Vit C uygulamasıyla noradrenalin dozunun ve kullanım süresinin azaldığını ve 28 günlük mortalitenin azaldığını göstermişlerdir⁴⁰. 2017 yılında Marik ve arkadaşları prokalsitonin≥2 ng/ml olan septik şoklu hastalarda hidrokortizona ilaveten askorbik asit ve tiamin kullanarak umut verici sonuçlar elde ettiler. (n=97 ilk 3 hasta hariç tutulmuş) Hidrokortizon 4x50 mg/gün (7 gün boyunca veya yoğun bakımdan çıkıncaya dek kademeli olarak azaltarak), tiamin 2x200 mg (4 gün boyunca veya yoğun bakımdan çıkana dek), Vitamin C 4x1.5 gr şeklinde kullanıldığı çalışmada tedavi grubunda hastane mortalitesinde belirgin azalma (%8.5 karşı %40), SOFA skorunda düşme tespit edilmiş, tüm hastalar vasopresörden wean edilebilmiş ve bu süre yine tedavi edilen grupta daha düşük tespit edilmiştir³⁸. Natarajan ve ark ile Tanaka ve ark.'nın yaptıkları çalışmaların sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çalışma	Dizayn	n	Doz	Bulgular	Mortalite
Fowler et al. 2014	Single center randomized double-blind placebo controlled trial	24	50 mg/kg or 200 mg/kg IV infusion every 24 h	Vitamin C treatment in patients with severe sepsis is safe and may lead to reduction of SOFA scores	Study not powered to assess mortality
Zabet et al. 2016	Single center double-blind randomized controlled trial	28	25 mg/kg intravenous every 6 h	Reduction of vasopressor requirement and decreased mortality in treatment with vitamin C	Control: 64.28% mortality Treatment: 14.28% mortality $P = 0.009$
Marik et al. 2017	Single center retrospective before-after	97	1.5 g IV every 6 h	Reduction of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Vasopressor requirement 8.3 ± 9.8 h vs 54.9 ± 28.4 ($P < 0.001$). Reduction of SOFA Score	Control: 40.4% mortality Treatment: 8.5% mortality $P < 0.001$
Natarajan et al. 2014	Single center retrospective randomized	24	50 mg/kg or 200 mg/kg IV infusion every 24 h	Decrease in biomarkers of sepsis (cf-DNA and mtDNA) and decrease in RDW	Study not powered to assess mortality
Tanaka et al. 2000	Single center prospective randomized study	37	66 mg/kg IV based off body surface area burned and urine output	Reduction of resuscitation fluid volume requirements, body weight gain, wound edema, and respiratory dysfunction	Control: 38.9% mortality Treatment: 47.3% mortality $P = 0.97$

2018 yılında Sheikh ve Horner ve Teng ve ark³⁷ septik hastaları tedavi etmek için C vitamini kullanımı olan çalışmaları gözden geçirdiler, ancak her iki raporda da bir meta-analiz sunulmadı. Aynı yıl Jing Li ilk üç çalışmayı içine alan bir meta-analiz yaptı. Orijinal çalışmalar arasında istatistiksel anlamlılık derecelerinin farklı olmasına rağmen, bu meta-analiz, sepsis tedavisine C vitamini ilave edilmesi ile daha iyi sağ kalım ve daha kısa vazopressör kullanımı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır⁴¹. Hidrokortizonla birlikte askorbik asit ve tiamin kullanılan

çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Marik ve ark tedavi grubunda hastane mortalitesini ve SOFA skorunu daha düşük, vasopresörden weaning süresini daha kısa tespit etmişler. VITAMINS çalışmasında ise mortalite ve vasopresörden weaning sürelerinde her hangi bir farklılık gösterilememiştir⁴². 2020 yılında yayınlanan iki çalışma ise mortalitede herhangi bir fark olmadığını, yoğun bakımda kalma süresini kısaltabileceği veya vasopresör ihtiyacını azaltabileceğini ortaya koymuştur^{43,44}.

Çalışma	Dizayn	n	Doz	Bulgular	Mortalite
Marik et al. 2017	Single center retrospective before-after	97	Hydrocortisone 4x50 mg Vit C 4X50 mg Thiamin 2x200 mg	Reduction of mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Vasopressor requirement 8.3 ± 9.8 h vs 54.9 ± 28.4 ($P < 0.001$). Reduction of SOFA Score	Control: 40.4% mortality Treatment: 8.5% mortality $P < 0.001$
Fujii et al 2020 VITAMINS Trial	Multicenter, open label RCT	216	Hydrocortisone 4x50 mg Vit C 4X50 mg Thiamin 2x200 mg	Time alive and vasopressor free up to day 7 was 122.1 hours vs 124.6 hours	Ninety-day mortality was 30/105 (28.6%) in the intervention group and 25/102 (24.5%) in the control group
A.B.Mitchell 2020	Single center	76	Hydrocortisone 4x50 mg Vit C 4X50 mg Thiamin 2x200 mg	Vasopressor requirement, LOS no difference ICU LOS 7.1 d vs 15.6 d placebo	ICU, Hospital, 28 days, 60 days mortality no difference
J.Iglesias 2020 ORANGES Trial	RCT, double blind	137	Hydrocortisone 4x50 mg Vit C 4X50 mg Thiamin 2x200 mg	LOS, ICU LOS, VFDs, SOFA Score no difference Vasopressor requirement (27 ± 22 h vs 53 ± 38 h)	ICU, Hospital, 28 days no difference

Hayatı tehdit eden ve ciddi bir durum olan sepsiste kontrolsüz bir inflamasyon ve hemodinamik instabilite söz konusudur. Güncel tedavi demetleri altta yatan mekanizmaları düzeltmediği gibi septik şoka progresyonu da engellemektedir. Son klinik çalışmalar, sepsisin neden olduğu sistemik inflamasyon ve vasküler bozulmanın zararlı etkilerinin düzeltilmesinde C vitamini kullanımının faydalı olabileceğini destekleyen kanıtlar sunmaktadır. Tek merkezli çalışmalardan elde edilen son sonuçlar, özellikle hidrokortizon ve tiamin ile sinerjik etki sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte, sepsis tedavisinde C vitamininin faydasını araştıran çok merkezli büyük randomize

kontrollü çalışmaların eksikliği, şu anda mevcut verilerin gücü septik hastaların tedavisinde etkinliği konusunda şüpheye neden olmaktadır Vitamin D İmmün sistem üzerinde çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir.

- Monositler doğal immün sistemin önemli bir parçası olup hem fagositoz yaparlar hem de antijen sunan hücreler olarak görev alırlar. İnsan monositleri bazı PAMP' ları TLR ile tanır. TLR 4 özellikle gram negatif bakterilerin LPS kısmını tanır ve bağlanır. Sagedhi ve ark LPS ile uyarılmış ve 1,25 dihydroxyvitamin D ile tedavi edilmiş insan monositlerinde doza bağlı olarak TLR 2 ve

TLR4 sentezinin azaldığını göstermişler, aynı zamanda Vit D' nin TNF α ve doku faktörünü azalttığını bulmuşlar⁴⁵.

- Sepsiste LPS' ler endotel hücrelerini transkripsiyon faktörü olan NFkB ve IL 6 ve IL 8 gibi proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri üretmeleri için uyarır. Çalışmalar Vit D'nin LPS'ye karşı pro-inflamatuvar endotelial yanıtı modüle etmek için etki ettiğini düşündürmektedir⁴⁶.
- Sadece SIRS yanıtını modüle etmekle kalmaz aynı

zamanda patojenlerin lokal kontrolünde de rol oynar. İn vitro çalışmalar 50,000–90,000 IU/ml vitamin D3'ün Staf. aureus, Srep. pyogenes, Kleb.pneumoniae ve Esc. coli suşlarını da öldürdüğünü göstermiştir⁴⁷.

- Son kanıtlar, D vitamininin makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilen endojen bir antimikrobiyal peptit olan katelisinidin (LL-37) indüksiyonu yoluyla doğuştan gelen bağışıklık yanıtını artırabileceğini düşündürmektedir⁴⁸.

Yıl	Çalışma	Dizayn	n	Sonuçlar
2009	Jeng et al	Case control study of patients admitted with or without sepsis compared with non hospitalized controls Atlanta	70	Prevalance of 25 D<30 ng/ ml 100% sepsis, 92% with out sepsis, 65% controls
2010	Lucid arme et al	Prospective cohort inl CU in France	134	79% 25 D<24 ng/ml associated with SAPS II score but not noso comial infections or mortality
2011	Cecchi et al	Prospective cohort of patients severe sepsis or septic shock compared with trauma patients in a general ICU in Florence	170	Median 25 D concentration was lower in septic group and associated with inceased mortality only in unadasted analysis
2011	McKinney et al	Retrospective cohort of veterans admitted to Tennessee ICU with a 25D level drawn in the month	136	60% with 25D<30 ng/ml, which was associated to mortality
2011	Flyn et al	Prospective observational cohort of surgical ICU patients in Detroit 50% of which received Vit D supplements	66	74%<20 ng/ml which was associated with nonsignificant trends in increased infection and sepsis
2011	Vankatram et al	Retrospective cohort of patients in a NewYork medical ICU with 25D drawn with 24 h of admission	437	25D<20 ng/ml was associated with hospital mortality
2011	Braun et al	Retrospective cohort of patients admitted to 2 Boston ICUs who had a 25 D level 7-365 d before admission	2399	25D<15 ng/ml was associated with hospital mortality and blood culture positively. Mortality association not modified by presence of sepsis
2011	Ginde et al	Prospective cohort plot of adults admitted from emrgency department with suspected infection	81	79% with 25D<30 ng/ml and associated with inceased severity sepsis at admission and 24h
2012	Braun et al	Retrospective cohort of patients admitted to 2 Boston ICUs who had a 25D level 7d before or after ICU admission	1325	25D<15 ng/ml was associated with inceased mortality which was not modified by presence of sepsis
2014	M.A.Rech et al	Retrospective kohort of pattiens sepsis or septic shock who had a 25 D level 30 d after admission	121	54% 25D<15 ng/ml was associated with 30 and 60 d mortality
2016	T.I.A.Kokko et al FINNAKI STUDY	Prospective observational, multicenter sepsis, septic shock patients who had a 25 D level at admission	610	55% 25D<550 nmol/L was not associated with 90 day mortality

Vitamin D' nin immün sistemdeki lokal ve sistemik etkilerinin anlaşılmasıyla birlikte kritik hastalardaki etkisi de merak edilmiş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar yukarıdaki tabloda özetlenmiştir. Vit D'nin alt sınırı çalışmalar arasında değişik göstermekle birlikte 30 ng/ml'nin altındaki tüm çalışmalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir⁴⁹⁻⁵⁹. Moralitede değişiklik olmadığını belirten FINNAKI çalışmasında ise Vit D'nin alt sınırı diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir⁵⁹.

2014 yılında yapılan ilk sistemik metaanalizde Ocak 2000-Mart 2014 tarihleri arasında yayın lanan 14 gözlemsel rapor (Pubmed ve Embase), 9375 septik hastaya ait veriler gözden geçirilmiş ve 50 nmol/L altındaki Vit D değerlerinin enfeksiyon, sepsis riski, 30 günlük mortalite ve hastane mortalitesini arttırdığı ortaya çıkarılmıştır⁶⁰. 2020 yılında yapılan diğer bir metaanalizde 8 RCT ve 1736 septik hasta verileri taranmış, kabul anında 25 (OH) D düşüklüğünün mortalite üzerinde olumsuz etkisi olduğu anlaşılmıştır. Subgrup analizinde 25 (OH) D<10 ng/ml (ciddi eksiklik) olan hastalarda mortalite anlamlı olarak artmıştı ancak 25 (OH) D 10~20 ng/ml olanlarda etki belirsizdi⁶¹. Tüm bu çalışmalar ve metaanalizler septik hastalarda ciddi Vit D eksikliğinin mortalite için bağımsız risk faktörü olabileceğini göstermektedir ancak büyük ölçekli prospektif çalışmalarla bulgular desteklenmelidir.

Mikronütrientler sepsiste en fazla çalışılan iki mikronütrient selenyum (Se) ve çinkodur (Zn). Düşük selenyum seviyelerinin sepsiste kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ve selenyum takviyesinin mortaliteyi azalttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. 2013 yılında yayınlanan iki meta analizde bu çalışmalar gözden geçirilmiştir. W.Alhazzani ve ark 1948-

2011 yılları arasında yapılan 9 RCT çalışmayı ve 792 hastaya ait verileri gözden geçirmişler ve yüksek doz (1000-4000 µg) selenyum takviyesinin yoğun bakımda kalma süresini ve nosokomiyal enfeksiyon hızlarını etkilemediğini tespit etmişler. Çalışmalar arasında önemli bir heterojenite görülse de sepsiste yüksek doz Se uygulamasının mortaliteyi azaltabileceği sonucuna varılmıştır⁶². Aynı yıl yayınlanan diğer metaanalizde heterojenitenin dışlanması için sabit etkili model kullanılmış ve 2012 yılına kadar olan 5 RCT çalışma ve 530 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu metaanaliz septik şokta selenyum takviyesinin yoğun bakımda kalma süresini, nosokomiyal enfeksiyon hızlarını ve mortaliteyi etkilemediğini ortaya koymuştur⁶³. Çinko eksikliğinin prelinik modellerde mortaliteyi arttırdığını, septik hastalarda çinko eksikliğinin olduğunu ve cerrahi septik hastalarda düşük çinko seviyeleri sepsis epizotlarının tekrarlanma riskini artırdığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur⁶⁴. İki haftadan uzun süren sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) mikrobislerin akut eksiklik lerine ve özellikle ciddi bakır (Cu) ve selenyum eksikliğine neden olabilir. Bu da, hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir⁶⁵.

Sepsiste beslenme daha düşük enfeksiyon oranları ve barsak bütünlüğünü daha iyi koruması gibi nedenlerden ötürü tolere edebilen kritik hastalarda ilk seçenek enteral nütrisyonudur. Ancak septik hastaların büyük kısmı enteral nütrisyon (EN) için rölatif kontrendikasyonları olan ve günlük kalori ihtiyacını karşılayamayan hastalardır. Bu nedenle yüksek riskli yoğun bakım hastalarına parenteral nütrisyon (PN) başlanma zamanı ile ilgili büyük ölçekli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Çalışma	Tedavi grupları	Populasyon (sepsis %si)	Primer outcome
EPaNIC	Early PN vs delayed to 8	ICU patients at nutritional risk (%22)	Late PN:6% more likely to d/c alive from ICU and hospital, fewer infections
Early PN	Early PN vs standart care	ICU patients with short term contraindication to EN (%6)	No difference in mortality, early PN had fewer vent days
SPN	PN or EN if not meeting caloric need day by 3	ICU patients not meeting nutritional needs day by 3 (45%)	No Δ in ICU stay or 60 day mortality, PN had fewer infections

EPaNIC çalışmasında malnütrisyon riski olan 4.460 hasta da erken ve geç PN uygulamaları karşılaştırılmış ve geç başlanılan grupta daha hızlı iyileşme (hastane ve yoğun bakımdan canlı taburcu olma olasılığında %6 artış) ve daha az yoğun bakım enfeksiyonu tespit edilmiştir⁶⁶. Erken PN çalışmasında EN nütrisyon için kısa süreli konrtrendikasyonu olan 1.372 hastanın bir kısmına erken PN verilirken diğerlerine standart yaklaşım (%29'una EN, %29'una PN verilmiş, %40 hasta beslenmemiş) uygulanmış, erken PN uygulanan grupta 60 günlük hastane mortalitesi değişmemiş ancak mekanik ventilasyon gününde azalma tespit edilmiştir⁶⁷. Son olarak 3.gün EN veya PN ile enerji hedeflerinin <%60 ulaşılan 305 hastanın incelendiği SPN çalışmasında PN uygulanan hastalarda enfeksiyon oranları EN uygulanan hastalara göre daha düşük tespit edilmiştir⁶⁸. Bu çalışmaların kümülatif sonuçları yoğun bakıma yatırıldıkları anda beslenme

durumları normal olan hastalarda PN ve full kalorik beslenmenin 7 güne kadar geciktirilebileceği erken PN nütrisyonu başlanılmasının ılımlı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Elke ve arkadaşları zamanlamadan bağımsız olarak enteral ve parenteral yolları karşılaştıran çalışmaları inceledikleri metaanalizde, PN'ye kıyasla EN ile yoğun bakım enfeksiyonlarında çarpıcı bir azalma olduğunu bulmuşlardır⁶⁹ (RR 0.64,%95 CI 0.48, 0.87, P <0.004, I2= % 47). Fakat bu fark, PN ve EN ile uygulanan kaloriler benzer olduğunda gözlenmemiştir. PN ile enfeksiyon oranlarındaki artış bu hastaların fazla beslenmelerinden kaynaklanabilir. Bu nedenle beslenme yolu seçilirken zamanlama ve kalori hesabı dikkate alınmalıdır. Sepsiste Sağ kalım Kampanyasının 2016 yılında yayınlamış olduğu⁷⁰ ve ESPEN 2018 yılında yayınlamış oldukları kılavuzunların özeti aşağıda verilmiştir⁷¹.

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

Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair)¹; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair)²; Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair)³; Mitchell M. Levy, MD, MCCM⁴;

Critical Care Medicine: March 2017 - Volume 45 - Issue 3 - p 486-552

1-Enteral nütrisyonu tolere edemeyen sepsis veya septic şoktaki hastalara erken parenteral nütrison veya erken parenteral enteral nütrisyon kombinasyonu kullanılmaması önerilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

2-Enteral nütrisyon başlanması makul olmayan sepsis veya septic şoktaki hastalarda tek başına parenteral nütrisyon veya enteral nütrisyonla kombine şekilde kullanılması önerilmemektedir, bunun yerine IV glukoz başlanması ve tolere ettikçe enteral nütrisyonu geçilmesi önerilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

3-Enteral yoldan beslenebilen sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda yalnızca IV glukoz kullanılması yerine erken enteral nütrisyonu başlanıp hızla artırılması tavsiye edilir (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük).

4-Başlangıç stratejisi olarak trofik/hipokalorik beslenmenin belirlendiği sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda hem erken trofik/hipokalorik beslenme hem de erken full enteral nütrisyon uygulanması önerilmektedir (zayıf öneri, kanıt düzeyi orta).

5-Sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda immün supleman olarak omega-3 yağ asidi kullanılması önerilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi zayıf).

6-Sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda rutin gastrik residüel volüm monitorizasyonu önerilmemektedir (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük). Ancak intoleransı olan ve aspirasyon riski yüksek olan hastalarda gastrik residü ölçümü önerilir. (zayıf öneri, kanıt seviyesi çok düşük).

7-İntoleransı olan sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda prokinetik ajan kullanılması önerilmektedir (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük).

8-İntoleransı olan ve aspirasyon riski yüksek olan sepsis veya septic şoktaki kritik hastalarda post pilorik beslenme tüpü uygulanması önerilir (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük).

9- Sepsis ve septic şok tedavisinde IV selenyum kullanılması önerilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

10- Sepsis ve septic şok tedavisinde arginin kullanılması önerilmez (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük).

11- Sepsis ve septic şok tedavisinde glutamin kullanılması önerilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

12- Sepsis ve septic şok tedavisinde karnitin kullanılmasına dair herhangi bir öneri bulunma maktadır.

Glukoz kontrolü

1-Ardışık kan glukoz ölçümleri>180 mg/dl olan sepsisli yoğun bakım hastalarının glukoz idamesi prokollü bir yaklaşım kullanılması önerilir. Bu yaklaşımda da kan glukozunun üst limiti≤110 mg/dl den ziyade ≤180 mg/dl olmalıdır. (güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)

2-Kan glukoz değeri ve insülin infüzyon hızı stabilleşinceye dek 1-2 saatte bir kan glukozu ölçülmeli, stabilizeştikten sonra insülin infüzyonuna devam edilen hastalarda 4 saatte bir kan glukozu ölçümü yapılmalıdır. BPS

3-Ölçümler arteriyel kan ve plazma glukoz seviyelerini doğru yansıtmadığı için yatak başında kapiller kandan yapılan ölçümlerde dikkatli davranılmalıdır. BPS

4-Arteriyel kateter mevcutsa yatak başında kapiller kandan glukometre ile ölçüm yerine arteriyel kandan ölçüm yapılması önerilmektedir (zayıf öneri, kanıt seviyesi düşük).

Clinical Nutrition 38 (2019) 48–79	
Contents lists available at ScienceDirect	
Clinical Nutrition	
journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/cinu	
ESPEN Guideline	
ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit	
Pierre Singer ^{a,*} , Annika Reintam Blaser ^{b,c} , Mette M. Berger ^d , Waleed Alhazzani ^e .	
Grades and forms of recommendations (SIGN) [3].	
a) Grades of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population; or A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
0	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2++ or 2+
GPP	Good practice points. Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

1-Özellikle 48 saatten uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalacak olan bütün hastalar için tıbbi nütrisyon tedavisi düşünülmelidir ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%100 kabul)
2-Spesifik bir tarama aracı onaylanıncaya kadar, yoğun bakım ünitelerinde malnütrisyon değerlendirilmesi genel bir klinik değerlendirme (hikaye, kilo kaybı, FM, fiziksel performans, kas gücü, kitlesi) ile yapılmalıdır ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%100 kabul)
3-Yemek yiyebilen kritik hastalarda oral diyet EN ve PN'a tercih edilmelidir ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%100 kabul)
4-Kritik yetişkin hastalarda oral alım mümkün değilse geç EN'dan ziyade erken EN (48 saat içinde) tercih edilmelidir ÖS: B, güçlü uzlaş (%100 kabul)
5-Kritik yetişkin hastalarda oral alım mümkün değilse erken PN'dan ziyade erken EN başlanmalıdır ÖS A, güçlü uzlaş (%100)
6-Oral ya da EN kontrendikasyonları bulunan hastalarda, PN 3-7 gün içinde başlanmalıdır ÖS: B, uzlaş (%89 kabul)
7-Ancak EN kontrendikasyonu olan ağır malnütrisyonlu hastalarda, erken PN başlanmalı ve kademeli olarak arttırılmalıdır ÖS: 0, güçlü uzlaş (% 95 kabul)
8-Aşırı beslenmeyi önlemek için, kritik hastalarda erken tam EN ve PN kullanılmamalı, 3-7 gün içinde hedef doza ulaşılmalıdır ÖS: A, güçlü uzlaş (% 100 kabul)
9-Bolus EN yerine sürekli EN kullanılmalıdır. ÖS: B, güçlü uzlaş (% 95 kabul)
10-EN'ü başlatmak gastrik yol standart yaklaşım olmalıdır. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%100 kabul)
11-Prokinetik ajan kullanılmasına rağmen gastrik beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda post plorik beslenme kullanılmalıdır. ÖS: B, güçlü uzlaş (% 100 kabul)

12-Aspirasyon riski yüksek olan hastalarda post pilorik beslenme öncelikle jejunal beslenme kullanılmalıdır ÖS:GPP, güçlü uzlaş (%95 kabul)
13-Gastrik beslenmeyi tolere edemeyen kritik hastalarda, ilk basamak prokinetik tedavi için IV eritromisin kullanılmalıdır ÖS: B, güçlü uzlaş (%100 kabul)
14-Alternatif prokinetik tedavi olarak, IV metoklopramid ya da metoklopramid ve eritromisin kombinasyonu, kullanılabilir ÖS: 0, güçü uzlaş (%100 kabul)
15-Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda enerji ihtiyacı (EE) indirekt kalorimetre ile belirlenmelidir. ÖS: B, güçlü uzlaş (% 95 kabul)
Kalorimetre mevcut değilse, pulmoner arteriyel kateter üzerinden VO2 (oksijen tüketimi) veya ventilatör üzerinden VCO2 (karbondioksit üretimi) değerleri kullanılarak enerji ihtiyacının belirlenmesi prediktif denklemlerden daha iyi sonuç verebilir Uzlaş (%82 kabul)
16-İndirekt kalorimetre kullanılırsa, akut hastalığın erken evresinden sonra hipokalorik beslenme yerine izokalorik beslenme kademeli olarak uygulanabilir. ÖS: 0, güçlü uzlaş (% 95 kabul)
17-Akut hastalığın erken evresinde hipokalorik beslenme (EE<% 70) tercih edilmelidir. ÖS: B, güçlü uzlaş (% 100 kabul)
18-3 gün sonra EE'nin %80-100'e kademeli olarak ulaşılmalıdır ÖS: 0, güçlü uzlaş (% 95 kabul)
19-Enerji ihtiyacını tahmin etmek için prediktif denklemler kullanılırsa, yoğun bakım ünitesinde yatışın ilk haftasında izokalorik beslenme yerine hipokalorik beslenme (EE<%70) tercih edilmelidir. ÖS: B, güçlü uzlaş (% 95 kabul)

20-Yoğun bakım ünitesinde, ilk hafta boyunca tam doz EN'ü tolere edemeyen hastalarda, PN başlanmasına hasta bazında (kar/zarar) karar verilmelidir. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%)96 kabul)

21-EN toleransını en üst düzeye çıkarmak için tüm stratejiler denendikten sonra PN başlanmalıdır. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%)95 kabul)

22-Kritik hastalık sırasında günde 1.3 g/kg protein aşamalı olarak verilebilir. ÖS: 0, güçlü uzlaş (%)91 kabul)

23-Yoğun bakım hastalarına uygulanan glikoz (PN) veya karbon hidrat (EN) miktarı 5 mg/kg/dk geçmemelidir. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%) 100 kabul)

24-IV lipit emülsiyonlarının uygulanması genellikle PN'nün bir parçası olmalıdır. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%) 100 kabul)

25-IV lipit alımı (besinsel olmayan lipit kaynakları dahil) 1.5 g /kg/ gün'ü geçmemelidir. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%) 100kabul)

26-Vücut yüzey alanının >%20 yanığı olan hastalarda EN başlar başlamaz ek enteral GLN (0.3-0.5 g/kg/gün) 10-15 gün kadar verilmelidir. ÖS: B,güçlü uzlaş (%)95 kabul)

27-Kritik travmalarda ek enteral GLN (0.2-0.3 g/kg/gün) ilk 5 gün verilebilir. Yara iyileşme sinin komplike olması halinde bu süre 10 ila 15 güne kadar uzatılabilir. ÖS: 0, güçlü uzlaş (%)91 kabul)

28-Yoğun bakım ünitesinde yanık ve travması olan hastalar dışındaki hasta ek enteral GLN uygulanmamalıdır. ÖS: B, güçlü uzlaş (%)92.31 kabul)

29-Özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği olan ve stabil olmayan YBÜ hastalarında parenteral GLN kullanılmamalıdır. ÖS: A, güçlü uzlaş (%)92.31kabul)

30-Yüksek doz omega-3 içeren EN ürünleri bolus olarak uygulanmamalıdır. ÖS: B, güçlü uzlaş (%)91 kabul)

32-Yüksek doz omega-3 içeren EN ürünleri rutin olarak verilmemelidir. ÖS: B, uzlaş (%)90 kabul)

33-EPA + DHA ile zenginleştirilmiş (balık yağı dozu 0.1-0.2 g/kg/gün) PN lipitasyonları

PN ile beslenen hastalara verilebilir. ÖS: 0, güçlü uzlaş (%)100 kabul)

34- Substrat metabolizması için mikronütrientler (yani eser elementler ve vitaminler) günlük olarak PN ile verilmelidir. ÖS: B, güçlü uzlaş (%) 100 kabul)

35-Düşüklüğü kanıtlanmadan yüksek doz antioksidanlar monoterapi şeklinde kullanılma malıdır. ÖS: B, güçlü uzlaş (%) 96 kabul)

36-Düşük plazma seviyelerine (25-OH-vitamin D <12.5 ng/ml veya 50 nmol/l) sahip kritik hastalarda D3 vitamini takviyesi yapılabilir. ÖS: GPP, uzlaş (%) 86 kabul)

37-25(OH) vitamin D<12.5 ng/ml veya 50 nmol/l olan hastalarda kabulden sonraki ilk hafta tek ve yüksek doz vitamin D3 (500,000 UI) verilebilir.ÖS: 0, uzlaş (%) 86 anlaşma)

38-EN ertelenmesi gereken durumlar

- Şok kontrol edilemiyor, hemodinamik hedeflere ve doku perfüzyon hedeflerine ulaşılami yorsa
- Kontrolsüz ve yaşamı tehdit eden hipoksemi, hiperkapni veya asidoz varlığında
- Aktif üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda
- Aşıkarsak iskemisi olan hastalarda
- Yüksek debili barsak fistülü olan (distale geçiş sağlanamayan)
- Abdominal kompartman sendromlu hastalarda
- Gastrik rezidü hacmi >500 ml/6 saat Ö S: B, güçlü uzlaş

(%100 kabul)

39-Düşük doz EN kullanılması gereken durumlar

- Terapötik hipotermi alan hastalar yeniden ısıtılırken (dozu kademeli olarak arttırılabilir)
- Abdominal kompartman sendromu olmaksızın intraabdominal hipertansiyonu olan hastalar (intraabdominal basınç değerleri EN altında daha da artıyorsa geçici olarak EN'nin azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir)
- Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar (yaşamı tehdit eden metabolik bozukluklar kontrol altına alındığında, ensefalopati seviyesine bakılmaksızın) ÖS: B, güçlü uzlaş (%) 95.65 kabul)

40-Erken EN başlanması gereken durumlar

- ECMO (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)
- TBH (travmatik beyin hasarı)
- İnme (iskemik veya hemorajik)
- Omurilik yaralanması
- Ağır akut pankreatit
- Gastrointestinal cerrahi sonrası
- Abdominal aort cerrahisi sonrası
- Abdominal travma (GIS sistemin sürekliliği doğrulandığında)
- Nöromüsküler bloker kullanımı
- Pron pozisyon uygulaması
- Açık batin
- Diyare (iskemi veya obstrüksiyondan şüphelenilmedikçe, barsak seslerinin varlığına bakılmaksızın) ÖS: B, güçlü uzlaş (%) 95.83 kabul)

44-Sepsisli yetişkin kritik hastalarda hemodinamik stabilizasyondan sonra erken ve progresif EN kullanılmalıdır. Eğer EN kontrendike ise, progresif PN kullanılabilir. ÖS: GPP, güçlü uzlaş (%)94 kabul)

53-Glukoz kontrolü: Kan glukozu ilk iki gün başlangıçta (yoğun bakım yatışından sonra veya beslenmeye başlan dıktan sonra) her 4 saatte bir ölçülmelidir. ÖS:GPP, güçlü uzlaş (%)100 kabul)

54-Glukoz seviyesi 10 nmol/L'yi geçince insülin tedavisi başlanabilir. ÖS:A, güçlü uzlaş (%)93 kabul)

Özet

- Sepsis ve septik şokta arginin takviyesine dair kesin kanıtlar yok.
- Yoğun bakım kabulünde glutamin eksikliği moraliteyi arttırabilir.
- Sadece yanıklı hastalarda ve ciddi travması olan enteral glutamin takviyesi önerilir.
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda parenteral glutamin kullanılmamalıdır.
- Septik hastalarda n 3 Y.A desteği yoğun bakımda kalış süresini ve mekanik ventilasyon süresini kısaltabilir. (çalışmaların kanıt düzeyi çok düşük)
- Akut akciğer hasarı olan hastalarda omega 3 yağ asitleri ve antioksidan takviyesi mortaliteyi arttırabilir.
- Sepsiste C Vit kullanımı daha iyi sağ kalım daha az vasopresör kullanımı ile ilişkili olabilir.
- Septik şokta hidrokortizon+Vit C+ tiamin kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. (mortalite, septik şoktan çıkış, YBÜ'da kalış süresi)
- Septik hastalarda ciddi Vit D eksikliği (<10 ng/ml) mortalite için bağımsız risk faktörü olabilir ancak büyük ölçekli prospektif çalışmalarla bulgular desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1 Joshua A. Englert Metabolism, metabolomics, and nutritional support of patients with sepsis Clin Chest Med. 2016 June; 37(2): 321–331.
- 2-Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. The Medical clinics of North America. Nov; 2012 96(6):1095–1105.
- 3-Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. The New England journal of medicine. Feb 20; 2003 348(8):727–734
- 4-Catalano RD, Parameswaran V, Ramachandran J, Trunkey DD. Mechanisms of adreno cortical depression during Escherichia coli shock. Archives of surgery. Feb; 1984 119(2):145–150.
- 5-Meyer S, Schuetz P, Wieland M, Nusbaumer C, Mueller B, Christ-Crain M. Low triiodo thyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis? Endocrine. Apr; 2011 39 (2) :167–174.
- 6-Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN. Metabolism modulators in sepsis: propranolol. Critical care medicine. Sep; 2007 35(9 Suppl):S616–620.
- 7-Chu CA, Sindelar DK, Igawa K, et al. The direct effects of catecholamines on hepatic glucose production occur via alpha(1)- and beta(2)-receptors in the dog. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. Aug; 2000 279(2):E463–473.
- 8-Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive care medicine. Oct; 2009 35(10):1728–1737
- 9-Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. Critical care. Dec; 2002 6(6):491–499.
- 10-Levy E, Slusser RJ, Ruebner BH. Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. Electron microscopy. The American journal of pathology. Feb; 1968 52(2):477–502.
- 11-Trager K, DeBacker D, Radermacher P. Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. Current opinion in critical care. Aug; 2003 9(4):271–278.
- 12-Brealey D, Brand M, Hargreaves J, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet. Jul 20; 2002 360(9328):219–223.
- 13-Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. Intensive care medicine. May; 2004 30(5):748–756.
- 14-Hirasawa H, Oda S, Nakamura M. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. World journal of gastroenterology : WJG. Sep 7; 2009 15(33):4132–4136.
- 15-Michie HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. World journal of surgery. May; 1996 20(4):460–464. [PubMed: 8662135]
- 16-Druml W, Heinzl G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. The American journal of clinical nutrition. May; 2001 73(5):908–913
- 17-Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. Intensive care medicine. Jan; 2007 33(1):25–35
- 18-Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Update on antioxidant micronutrients in the critically ill. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. Nov; 2013 16(6):719–725.
- 19- Richard S Hotchkiss, MD Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach Lancet Infect Dis. 2013 March ;13(3): 260–268.
- 20- Paul E. Wischmeyer, Daren K. Heyland The Future of Critical Care Nutrition Therapy, Crit Care Clin 26 (2010)
- 21- Bin Wang Glutamine and intestinal barrier functionAmino Acids. 2015 Oct;47(10):2143-54.
- 22- Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med 2001;27(1):84–90.
- 23- Beale, Richard J. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial Critical Care Medicine: January 2008 - Vol 36
- 24- Daren K. Heyland, Rupinder Dhaliwal REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXSg Study) Proceedings of the Nutrition Society (2006)
- 25- Daren Haylend Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial Jour. Of Enteral Parenteral Nutr. 2014
- 26-Arthur R H van Zanten High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial JAMA . 2014 Aug 6;312(5):514-24
- 27-Paul E Wischmeyer Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review Crit Care. 2014 Apr 18;18(2):R76
- 28-Arthur R H van Zanten Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis Crit Care. 2015 Aug 18;19(1):294.
- 29-Pierre Singer I, Myriam Theilla, Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injuryCrit Care Med . 2006 Apr;34(4):1033-8
- 30-Alessandro Pontes-Arruda Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock Crit Care Med . 2006 Sep;34(9):2325-33
- 31-Alessandro Pontes-Arruda Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study Crit Care . 2011 Jun 9;15(3):R144.
- 32-Todd W Rice Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury Todd W Rice JAMA. 2011 Oct 12;306(14):1574-81.
- 33-Clara Lu Omega 3 supplementation in patients with sepsis: a systematic reviewand meta analysis of randomized trials Ann. Intensive Care (2017) 7:58
- 34- H.P.Leite Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? J Thorac Dis 2016;8
- 35-Mervyn Singer The role of mytocondrial disfunctin in sepsis induced multi organ failure Virulence S:1, 66-72, January 1,2014
- 36- Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. Crit Care Med 1996;24:392-7.
- 37- J.Teng Vitamin C: The next step in Sepsis management? Journal of Crit.Care Feb 2018
- 38- Paul.E.Marik Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study Chest 2017
- 39-Fowler A.A.Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis.

Journal of Trans lational Medicine 2014, 12:32

40-Zabet M.H.Effect of high dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock Journal of Research in Pharmacy Practice Apr-Jun 2016, Vol 5,Issue 2

41-Jing L Evidence is stronger than you think: a meta analysis of vit C use in patienets with sepsis Crit. Care Oct 2018

42- T.Fujii Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock JAMA 2020

43- A.B.Mitchell Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic shock Am.J.Med May 2020

44-J.Iglesias Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial Chest Jul 2020

45-Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. Eur J Immunol2006; 36:361–70

46-Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D,Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits Lipopolysac charide-induced immune activation in human endothelial cells. Clin Exp Immunol 2006;143:58-64; 47-Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. Dermatoendocrinol 2011;3:220-9

48-Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM,Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. J Transl Med 2009;7:28;

49-Leo Jeng I, Alexandra V Yamshchikov, Suzanne E Judd, Henry M Blumberg, Gregory S Martin, Thomas R Ziegler, Vin Tangprich Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsisJ Transl Med . 2009 Apr 23;7:28.

50-Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, et al. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. Intensive Care Med. 2010; 36:1609–11.

51-Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. Minerva Anesthesiol. 2011; 77:1184–9.

52-McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. J Am Med Dir Assoc 2011; 12:208-11

53-Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. Am J Surg 2012; 203:379-82

54-Venkattram S, Chilimuri S, Adrish M, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. Crit Care. 2011; 15:R292.

55-Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. Crit Care Med. 2011; 39:671–7.

56-Ginde AA, Camargo CA, Jr, Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. Acad Emerg Med 2011; 18:551-4

57-Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. Crit Care Med. 2012; 40:63–72.

58-Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Am J Crit Care. 2014;23(5):e72–9.

59- T.I.Aka.Kokko Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observationa FINNAKI cohort study Ann. Med 2016;48 (1-2):67-75

60- Kim de Haan Vitamin D deficiency as a risk factor for infection sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and metaanalysis Kim de Haan Crit. Care 2014 Dec 5;18 (6):660

61- Yuve Li Serum 25-Hydroxyvitamin D and the risk of mortality in adult patients with Sepsis: a meta analysis Yuve Li BMC Infect. Dis. Mar 2020

62-W.Alhazzani The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systemic review and meta analysis of randomised controlled trials Crit Care 2013 Jun 41;(6) 1555-64

63-Z.Kong Selenium supplementation for sepsis : a meta analysis of randomised controlled trials American Journal of Emergency Medicine 2013 Aug;31 (8)1170-5

64-Janine Hoeger, Tim-Philipp Simon1, Thorben Beeker1 , Gernot Marx1 , Hajo Haase2 , Tobias Schuerhol Persistent low serum zinc is associated with recur7381(9864):385–393

69-G.Elke et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Crit Care Dec 2016 (20).

69-Rhodes, Andrew, Evans, Laura E, Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 Critical Care Medicine: March 2017 - Volume 45 - Issue 3 - p 486-552

70-Pierre Singer, Annika Reintam Blaser, Mette M. Berger et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit Clinical Nutrition 38 (2019) 48e79

SEPSİSTE HEMŞİRELİK BAKIMI



Dr. Hemşire Neriman Yükseltürk
S.B.Ü. Gülhane Tıp Fakültesi

Günümüzde tıbbi, teknoloji ve tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen sepsis özellikle yoğun bakımlarda hayatı tehdit edici bir problem olmayı sürdürmektedir. Erken teşhis edilmezse ve tedavi edilmezse, şok, çoklu sistem organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir (Buchman, et al, 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1,7 milyon yetişkine sepsis teşhisi konmaktadır (CDC, 2016). Ülkemizde sepsise neden olan enfeksiyonlardan en yaygınını %71.6 ile solunum sistemine ait enfeksiyonlar oluşturmakta, en yaygın enfeksiyon etkeni ise %33.7 ile acinetobacter olarak belirlenmiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Center for Disease Control and Prevention-CDC) kronik hastalıklar, yaşlı nüfus, hastanede yapılan invaziv girişimler(aspirasyon, entübasyon gibi), immünsüpresif tedaviler, kemoterapi, organ nakilleri, antibiyotik direnci gibi durumları sepsis için risk faktörleri olarak sıralamaktadır (Bone ve ark, 2009).

Sepsis sıklıkla yaşamı tehdit eden hayati bir klinik tablo olduğundan hastaların neredeyse tamamının tedavi ve bakımı yoğun bakımlarda sürdürülmektedir. Bu nedenle yoğun bakım hemşireleri sepsisli hasta ile sık karşılaşmakta, hastaların tedavi ve bakımında önemli sorumluluğa sahip olmaktadır (Kleinpell ve ark., 2018). Hemşireler sepsisin erken tanınması, erken saatlerde hızlı ve doğru müdahale ile durumun ilerlemesini engelleyebilmektedir. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada hemşirelerin sepsisi erken tanınması ile hastaların 30 günlük yaşam süresinde anlamlı derecede fark olduğu, hastane yatışının ortalama 3.7 gün azaldığı saptanmıştır (Torsvik ve ark., 2016).

Yoğun bakım ünitesinde kullanılan invaziv girişimler hastaların yaşamını sürdürmede etkili olmasına karşılık önemli enfeksiyonlara da neden olmaktadır. Bunlardan biri olan kateter ilişkili enfeksiyonlar özellikle yoğun

bakım hastaları için neredeyse kaçınılmaz olarak kullanılmaktadır. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (SKİ-KDE), en yaygın ve en ciddi kateter komplikasyonları arasındadır. Yapılan çalışmalar hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde kanıta dayalı uygulama kılavuzları yayınlamıştır (Levy ve ark., 2020). Bu rehberleri temel alarak kateter ilişkili enfeksiyonları önlemede yapılacaklar şu şekilde sıralanabilmektedir;

- Kateterizasyon işlemi ve kateter bakımı deneyimli kişi veya ekip tarafından yapılması hatta mümkünse sadece eğitilmiş, yetkin sağlık personellerinden oluşan "kateter ekipleri" oluşturulmalı,
- El hijyeni mikroorganizmaların bulaşmasını engelleyen en kolay ve en düşük maliyetli yöntem olup, tüm sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonları önlemek için evrensel bir strateji olduğu,
- Kateter bakımında Klorheksidin kullanımının povidon iyot ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskini azalttığı; Klorheksidin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda povidon iyot veya %70 isopropil alkol kullanımı; yenidoğanlarda ve 2 aylıktan daha küçük bebeklerde klorheksidin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamakta,
- Periferik kateter giriş yerinin her şifftte gözlenmesi koşuluyla 72-96 saatte bir rutin değiştirilmesine gerek olmadığı, acil ve aseptik olmayan koşullar altında yerleştirilen kateterlerin ise en geç 48 saat içerisinde değiştirilmesi,
- Kateter bölgesini kapamada; hastada aşırı terleme, kateter giriş yerinde sızıntı kanama varsa, gazlı bez tercih edilmesi, herhangi bir problem yoksa transparan örtülerin kullanımı,

- İnfüzyon setlerinin 72-96 saatten önce kontaminasyon yoksa rutin değiştirilmemesi,
- Lipid emülsiyonlarının infüzyonu için kullanılan setlerin 12 saat arayla, propofol enfüzyonları için kullanılan setlerin ise 6-12 saat arayla, kan ve kan ürünleri uygulamasında kullanılan setlerin ise transfüzyon bitiminde değişimi önerilmektedir. Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarını önlemeye yönelik olarak;
- Kateterin eğitilmiş kişiler tarafından ve aseptik teknikle uyularak takılması,
- Kapalı drenaj sisteminin sağlanması ve sürdürülmesi, hareketi ve üretral traksiyonu önlemek için kateterin takıldıktan sonra sabitlenmesi, idrar akışının kesintiye uğratılmaması, el hijyeni ve standart önlemler uygulanması,
- Güncel rehberlerdeki kateter yerleştirilmeden önce periüretral alanın serum fizyolojik yerine antiseptik bir solüsyonla temizliği çözümlenmemiş konular arasında yer almaktadır (Yulong ve ark., 2016). Ventilator ilişkili pnömoni (VİP)'yi önlemeye yönelik öneriler (Nobahar ve ark., 2016);
- Isı ve nem değiştirici filtrenin yoğun bakımda kullanılması VİP insidansını azalttığı; Isıtıcı nemlendiricinin VİP'nin önlenmesinde bir etkisi olmadığı,

- Solunum devreleri, gözle görülebilir kirlenme veya mekanik fonksiyon bozukluğu olmadıkça belirli aralıklarla rutin olarak değiştirilmemesi, nemlendirici kaplarda mutlaka steril su kullanılması,
- Açık aspirasyon ve kapalı sistem aspirasyonunun VİP gelişme yönünden birbirlerine üstünlüğünün olmadığı görülmüştür.

Sağlık personelinin sepsise ilişkin farkındalığını artırmak ve sepsise bağlı mortaliteyi azaltmak için Sepsiste Sağlık Kampanyası başlatılmıştır. Kılavuzda hemşirelerin sepsisli hasta bakımını yönetmedeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Hemşireler sepsis tanısı konulmuş hastaları kardiyovasküler ve solunum sistem belirti ve bulguları yönünden takip etmeli, bilinç durumundaki değişiklikler ve laboratuvar düzeylerini yakından izlenmelidir.

Sepsisin erken tanınmasında amaç, sepsisli hastalara olabildiğince erken müdahale edilerek septik şok ve organ hasarı gelişimini önlemektir. Sepsisin tanı, tedavi ve bakımında önemli rolleri olan hemşirelerin bu konudaki bilgi ve beceri düzeyleri hastanın izlemi ve bakımında önemlidir.

YENİ NESİL - YÜKSEK VOLUM SEPSİS ADSORBSİYON KOLONU

Daha Hızlı Sitokin Düşürme Yeteneği
Daha Yüksek Reçine Hacmi
Daha Güçlü Etkinlik
Daha Güvenilir



NEW

COVID - 19
kurtarma tedavisi
(2 + 1 + 1 tedavisi)



MEDI PRIME COMPANY
Health Care Solutions

HA380, bağımsız bir cihaz olarak veya
Extracorporeal tedavilerle birlikte kullanılabilen bir
Sitokin Adsorbsiyon Kolonudur.
HA380, sitokin fırtınasındaki proinflatuar
sitokinleri ve diğer hücresel enflatuar
markörleri temizleme yeteneğine sahiptir.

Medi Prime Sağlık Hizmetleri A.Ş.

Esentepe mah. Milangaz cad. Kartal Vizyon Residence no: 77/2 A-2/22 37870 Kartal, İstanbul, Türkiye
T: 0 850 220 20 02 | www.mediprimecompany.com | info@mediprimecompany.com