

Sepsis: Tanımlar, Tanı, Etiyoloji ve Epidemiyolojide Yeni Gelişmeler

Prof. Dr. Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

Bu yazıda öncelikle sepsis ve kan dolaşımı enfeksiyonları tanımları üzerinde durulacak, daha sonra sepsis epidemiyolojisi ve etiyolojisi tartışılacaktır.

1992 yılında yayınlanmış olan uzlaşma konferansı sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve sepsis kriterleri daha çok klinik çalışmalarda ve araştırmalarda ortak bir dil oluşturmak üzere tanımlanmıştır.

Bu tanımlara bakıldığında;

Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon Sendromu (SIRS): Sepsisde olduğu gibi enfeksiyöz olaylara karşı veya yanık, pankreatit gibi enfeksiyon dışı durumlarda vücudun oluşturduğu immün yanıtlar dizisidir. SIRS tanısı için aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasının hastada bulunması gerekir:

1. Vücut ısısının 38°C'den daha yüksek veya 36°C'den daha düşük olması,
2. Kalp hızının 90/dakika'dan daha fazla olması,
3. Solunum sayısının 20/dakika'dan fazla veya PaCO₂'nin 32 mmHg'den daha düşük düzeyde olması,
4. Beyaz küre sayısının 12000/mm³'den fazla veya 4000/mm³'den az sayıda olması, ya da genç hücre(çomak) oranının %10'dan fazla bulunması.

Sepsis: SIRS ile birlikte enfeksiyonun klinik bulgusunun olması, yani enfeksiyona karşı oluşmuş SIRS'dir (SIRS etiyolojisinde enfeksiyon mevcuttur) (1).

SIRS kavramı klinisyen ve araştırmacılar tarafından benimsenmiş ve 1992-2002 yılları arasında SIRS tanımını kullanan 800 çalışma (MEDLINE) yayınlanmıştır (2).

Bununla birlikte yapılan çalışmalarda sepsis tanısı alan bazı hastaların bu kriterleri karşılayamadığı veya bu kriterlerin yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda yeterince özgül olmadığı saptanmıştır (3-5).

Yakın zamanda yapılmış olan sepsis çalışmaları, sepsis fizyopatolojisini daha iyi yansıtan tanımlara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 2001 yılında uluslararası sepsis tanımları konferansı yapılmıştır. Bu konferans sonucunda 1992 tanımları geçerli kalmakla birlikte (özellikle klinik çalışmalar için), klinik çalışmalara alınan hastaları daha iyi tanımlamak ve sınıflamak amacıyla bazı eklemeler düşünülmüştür. Bu yaklaşım da PIRO kavramının (Predisposition, Infection, host Response, Organ dysfunction) ortaya çıkmasına neden olmuştur. PIRO kavramının ortaya çıkmasına neden olan bir başka gerekçe de 1992 tanımlarının hastaların enfeksiyona karşı verdiği cevabın hangi dönemde olduğunu tam olarak ortaya koyamamasıdır (2).

Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kan dolaşımı enfeksiyonları ağır sepsis ve septik şok olgularının %30-40'ından sorumludur. Kan dolaşımı enfeksiyonları iki grupta ele alınabilir.

1. **Primer kan dolaşımı enfeksiyonu:** Enfeksiyon odağının bilinmediği durumdaki kan dolaşımı enfeksiyonu veya damar içi kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonudur.

2. **Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu:** başka bir enfeksiyon odağına sekonder olarak gelişen kan dolaşımı enfeksiyonudur (6).

CDC hastane enfeksiyonları sürveyans tanımlamalarında ise primer kan dolaşımı enfeksiyonları laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu ve klinik sepsis olarak iki grupta ele alınmıştır. **Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu** tanısı için aşağıdaki durumlardan birinin olması gerekir:

a. Hastanın kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi ve bu mikroorganizmanın başka bir yerdeki enfeksiyon odağı ile ilişkili olmamasıdır.

b. Ateş (>38°C), titreme veya hipotansiyondan biri ve aşağıdakilerden birinin olması:

-Cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, Bacillus türleri, Propionibacterium türleri, koagülaz negatif stafylokoklar veya mikrokoklar) iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaması,

-Hastada intravasküler bir cihaz varsa kültürde cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın üremesi ve doktorun uygun antimikrobik tedavi başlaması,

-Kanda mikroorganizmaya ait antijenin saptanmasıdır.

Klinik sepsis tanısı için ise aşağıdaki kriterler olmalıdır.

a. Başka bir nedene bağlanamayan ateş (>38°C) veya hipotansiyon (sistolik kan basıncı \leq 90 mmHg veya oligüri (<20 ml/saat) olması ve aşağıdakilerin tümünün olması,

-Kan kültürü alınmış olması veya alınmış ise kültürde üreme olmaması veya antijen saptanmaması,

-Başka bir bölgede enfeksiyon olmaması,

-Doktorun sepsis için uygun antimikrobik tedaviyi başlamasıdır.

Bu tanımlamalar hastane enfeksiyonları sürveyansı için yapıldığından toplum kökenli enfeksiyonlar için uygun değildir. Bu tanımlar içinde yer alan "doktor kararları" kriterlerin bağımsızlığını ve objektifliğini olumsuz etkilemektedir (6,7).

Uluslararası sepsis grubunun kan dolaşımı enfeksiyonları için yaptığı tanımlar ise aşağıdaki gibidir.

1. Odağı bilinmeyen kan dolaşımı enfeksiyonu veya primer kan dolaşımı enfeksiyonu: Aşağıdaki iki kriterin varlığında tanımlanır.

a. Bir veya daha fazla kan kültüründe cilt flora üyesi olmayan mikroorganizmaların üremesi veya farklı zamanlarda alınmış olan iki veya daha fazla kan kültüründe cilt flora üyesi bir mikroorganizmanın (difteroidler, Bacillus türleri, Propionibacterium türleri, koagülaz negatif stafylokoklar veya mikrokoklar) üremesi,

b. Kan kültüründen üreyen mikroorganizmanın intravasküler kateter de dahil olmak üzere başka bir enfeksiyon odağı ile ilişkili olmamasıdır.

2. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu:

Aşağıdaki kriterlerden ikisi de olmalıdır.

a. Bir veya daha fazla kan kültüründe cilt flora üyesi dışındaki mikroorganizmalardan birinin üremesi,

b. Bir başka enfeksiyon odağından izole edilen mikroorganizma ile kandan izole edilen mikroorganizmanın aynı olmasıdır (6).

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Sepsis epidemiyolojisi konusunda yapılan çalışmalar yöntem olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemler 3 grupta ele alınabilir;

1. Hastane çıkış verilerine dayanan çalışmalar,
2. YBÜ'ne yatış verilerine dayanan çalışmalar,
3. Hastaneye başvuru verilerine dayanan çalışmalardır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1995 yılında 7 eyaleti kapsayan ve 6.621.529 hastane çıkışının gözden geçirilmesine dayanan bir çalışmada 192.980 ağır sepsis (uzlaş konferansı kriterleri kullanılmamıştır) olgusu saptanmış ve bu rakamlara dayanarak yapılan tahminde tüm ABD'de yıllık 751.000 olgunun olabileceği hesaplanmıştır. Bu çalışmada ağır sepsis insidensi 3/1000 kişi ve 2.26/100 taburcu olan hasta olarak hesaplanmış ve mortalite de %28.6 olarak bulunmuştur (8).

ABD'de yapılmış olan bir başka çalışmada ise 1979-2000 yılları arasında hastane çıkış verilerine dayanarak sepsis olgularının sayısı hesaplanmıştır. Bu çalışmada 750.000.000 hastaneye yatış için 10.319.418 sepsis (uzlaş konferansı kriterleri kullanılmamıştır) olgusu hesaplanmıştır (%1.3). Genel nüfusa göre hesaplandığında 100.000 nüfus için 1979 yılında 82.7 olan olgu sayısı, 2000 yılında 240.4 olarak bulunmuştur.

Etyolojik açıdan bakıldığında ise; 1979-1987 yılları arasında gram negatif bakteriler daha yüksek oranda iken, daha sonraki yıllarda gram pozitif bakterilerin öne çıktığı saptanmıştır. 2000 yılı izolatlarına bakıldığında; gram pozitif bakteriler %52.1, gram negatif bakteriler %37.6, polimikrobiyal %4.7, anaerobik bakteriler %1 ve funguslar %4.6 olarak bulunmuştur. 1979-2000 yılları arasında fungal nedenli sepsislerdeki artış %207 olarak saptanmıştır. 1979-1984 yıllarını içeren 1. dönemde mortalite %27.8 iken, 1995-2000 yıllarını içeren 4. dönemde %17.9 (p<0.001) olarak bulunmuştur (9).

24 Avrupa ülkesinde 2002 yılında yapılan, 198 yoğun bakım ünitesini kapsayan ve yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalara dayanan bir başka çalışmada toplam 3147 hasta çalışmaya alınmış ve sepsis insidensi %37 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada uzlaş konferansı kriterleri kullanılmıştır. Sepsisli olgularda en sık enfeksiyon odağı olarak %68 akciğerler, %22 batin, %20 kan ve %14 üriner sistem bulunmuştur. Bu çalışmada gram pozitif bakteriler %40, gram negatif bakteriler %38 ve mantarlar %17 oranında etken olarak saptanmıştır. Hastane mortalitesinin %24.1 olarak bulunduğu bu çalışmada, septik şoklu olgularda mortalite %54.1 olarak saptanmıştır (10).

Esteban ve arkadaşlarının Madrid (İspanya)'te 3 eğitim hastanesine yatırılan hastalara dayanarak ve uzlaş konferansı kriterlerini kullanarak 2003 yılında yaptıkları çalışmada; 4 aylık dönemde 15.852 hastada 702 sepsis (%4.4) saptanmıştır. Bölge nüfusuna göre yapılan hesaplamada sepsis insidensi 367/100.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki sepsis olgularının %83'ünün toplum kökenli olarak tanımlanabilmesi, diğer çalışmalardan en farklı yönüdür. Bu çalışmada da en sık enfeksiyon odağı olarak akciğerler, ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem bulunmuştur. Etken dağılımında gram negatif bakteriler daha yüksek oranda saptanmıştır. Sepsisli hastalarda mortalite %12.8 olarak bildirilmiştir (11).

Olgu tanımlarında farklı kriterler ve hesaplamalarda farklı yöntemler kullanılması nedeni ile epidemiyolojide farklı rakam ve oranlarla karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte sepsis ve ağır sepsis olgularında bir artış olduğunu söylemek mümkündür. Son yıllarda gram pozitif bakteriler daha öne geçmiş ise de fungal enfeksiyonlardaki artış da dikkati çekmektedir.

Kaynaklar

1. Bone R, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1656-62.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8
3. Sands KE, Bares DW, Lanke PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997;277:234-40.
4. Vincent JL, Bihari LD, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the EPIC study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
6. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003;348:1546-54.
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
11. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284-9.